



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

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних
технологій за скороченою процедурою: агалсидаза бета

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 26.09.2022

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

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 08.09.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів лікарський засіб агалсидаза бета представлений таким торговельним найменуванням:¹

ФАБРАЗИМ®, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій, по 5 мг або по 35 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник - Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія.

Заявник – Джензайм Юроп Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФАБРАЗИМ®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Агалсидаза бета/Agalsidase beta.

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): 1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета; після розчинення кожний флакон містить 5 мг/мл (або 35 мг/7 мл) агалсидази бета.

5) форма випуску: порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування Фабразимом® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин.

Рекомендована доза Фабразиму® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні.

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

РП UA/10306/01/01, термін дії - необмежений з 28.11.2019.

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

Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. Код АТХ. А16А В04.

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

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачає подання заяви. У листі зверненні МОЗ (від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) зазначено наступне показання: лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

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

Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А).

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=64B62DA88B0AFFD2C225875D0041E4C0>

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

У листі зверненні МОЗ від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 зазначено, що державну ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу агалсидаза бета необхідно провести за показанням лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

Хворобу Фабрі включено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань², затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Хвороба Фабрі – це порушення метаболізму глікофінголіпідів, спричинене функціональним дефіцитом лізосомальної альфа-галактозидази через патогенні варіанти гена GLA (Xq21.3-q22). Дефіцитна активність призводить до накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) та його деацильованої форми, lyso-Gb3, у лізосомах, що викликає каскад клітинних подій.

Клінічна картина охоплює широкий спектр, починаючи від легких випадків у деяких гетерозиготних жінок до важких випадків у гемізиготних чоловіків з класичним фенотипом без залишкової активності альфа-галактозидази А. Класичний фенотип хвороби Фабрі зазвичай починається в дитинстві і може мати всі характерні неврологічні, шкірні, ниркові, серцево-судинні, кохлео-вестибулярні та цереброваскулярні ознаки захворювання. У пацієнтів жіночої статі можуть спостерігатися симптоми від дуже легких до тяжких. Біль є поширеним раннім симптомом (хронічний біль, що характеризується печінням і поколюванням, парестезією та періодичними епізодичними кризами), але може зменшуватися у дорослому віці. Може виникати ангідроз або гіпогідроз, що спричиняє непереносимість спеки та фізичних навантажень. Інші ознаки включають ангіокератому, відкладення на рогівці, шум у вухах, втрату слуху, втому, порушення серцевого та цереброваскулярного кровообігу (гіпертрофія лівого шлуночка, аритмія), задишка та хронічна хвороба нирок. Фенотип з пізнім початком починається в зрілому віці, і в таких випадках переважаючою ознакою є ураження серця.

З віком розвивається прогресуюче ураження тканин, що призводить до органної недостатності. Термінальна стадія ниркової недостатності та загрозливі для життя серцево-судинні або цереброваскулярні ускладнення обмежують очікувану тривалість життя чоловіків і жінок, які не лікуються, порівняно із загальною популяцією³.

² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

³ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple)

Відповідно до міжнародної класифікації ВООЗ МКХ-11 хвороба Фабрі має код 5C56.01⁴.

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁵ станом на 2022 рік поширеність хвороби Фабрі при народженні становить приблизно 1/15 000, але хвороба Фабрі є недостатньо діагностованим станом, і частота може бути вищою.

За даними бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD)⁶ існує два основних фенотипи класичний і фенотип з пізнім початком. Обидва підтипи призводять до ниркової недостатності та/або серцевих захворювань і ранньої смерті. За оцінками, класичний фенотип хвороби Фабрі вражає приблизно 1 з 40 000 чоловіків. Фенотип з пізнім початком зустрічається в 3-10 разів частіше, ніж класичний фенотип, і в деяких популяціях може зустрічатися приблизно в 1 з 1500 до 4000 чоловіків. Дані, отримані в результаті скринінгових досліджень новонароджених, свідчать про те, що захворюваність на хворобу Фабрі різна в різних географічних регіонах. Скринінг новонароджених на виявлення хвороби Фабрі вже розпочато в кількох штатах США.

За даними Національного фонду боротьби з хворобою Фабрі (National Fabry Disease Foundation)⁷ поширеність хвороби Фабрі в США становить приблизно 1 з 40 000 до 60 000 чоловіків.

За даними порталу Інституту Фабрі, розробленого компанією Takeda⁸, хвороба Фабрі вражає приблизно 1 із 40 000 чоловіків і приблизно 1 із 20 000 жінок.

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 хворобою Фабрі в Україні становить 16 осіб (15 дорослих та 1 дитина). За даними МОЗ кількість пацієнтів, що приймають агалсидазу бета, становить 11.

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-р⁹, мета якої зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливості 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.

⁴<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/66996647>

⁵[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple)

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

⁷<https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/how-many-people-have-fabry-disease>

⁸<https://www.fabry-institute.com/>

⁹<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

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

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

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁰ відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Фабрі. У чотирнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів¹¹, затвердженому наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011, відсутній лікарський засіб агалсидаза бета.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн знайдено наступні рекомендації (*оскільки дане захворювання є орфаним, при пошуку даних були враховані консенсусні рекомендації*):

1. Хвороба Фабрі: рекомендації з оцінки та лікування ураження багатьох органів, 2006 року (Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement)¹².

Міжнародна група фахівців, що спеціалізуються на хворобі Фабрі, запропонувала рекомендації щодо діагностування, оцінки та спостереження за пацієнтами із хворобою Фабрі, а також терапевтичні стратегії, включаючи ферментну замісну терапію (далі - ФЗТ) та інші додаткові методи лікування з метою оптимізації результатів лікування пацієнтів.

Лікування пацієнта та подальше спостереження повинні проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Фабрі або іншими спадковими метаболічними захворюваннями. Грунтуючись на сучасних даних, ФЗТ слід пропонувати кожному пацієнту чоловічої статі, незалежно від стадії ХХН.

Поточні рекомендації щодо призначення ФЗТ у пацієнтів із хворобою Фабрі представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Поточні рекомендації щодо призначення ФЗТ у пацієнтів із хворобою Фабрі

Пацієнти з хворобою Фабрі	Рекомендації щодо призначення ФЗТ
Дорослі чоловічої статі (старше 16 років)	Від часу встановлення діагнозу хвороби Фабрі.
Діти	Від часу розвитку значних симптомів або, якщо симптоми відсутні, розглянути у 10-13 років.
Пацієнти жіночої статі (будь-якого віку)	Моніторинг; наявність значних симптомів або ознак прогресування ураження органів.

¹⁰https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/

¹¹https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf

¹²<https://www.nature.com/articles/gim200691>

2. Рекомендації щодо лікування лізосомних захворювань ферментною замісною терапією, Міністерство охорони здоров'я Малайзії, 2012 року (Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia)¹³.

Критерії для проведення ФЗТ

- Підтверджений діагноз хвороби Фабрі:

У чоловіків діагноз повинен бути підтверджений дефіцитом альфа-галактозидази А у лімфоцитах, плазмі або культивованих клітинах. Діагноз також може бути підтверджений наявністю мутації гена альфа-галактозидази А, що призводить до серйозного дефіциту ферментної діяльності.

У жінок аналіз ДНК є важливим, оскільки рівень ферменту у гетерозиготних жінок може знаходитися в межах норми. У випадках, коли аналіз ДНК не дає остаточного результату, у постановці діагнозу може допомогти дослідження сечі на глоботріазилцерамід (GL-3) та наявність вертицилозу на рогівці.

- Тяжкість захворювання. Пацієнти повинні відповідати критеріям принаймні одного з наступних чотирьох захворювань, пов'язаних з хворобою Фабрі.

- Захворювання нирок, пов'язані з хворобою Фабрі

Всі пацієнти: підтвердження за допомогою біопсії нирки рекомендується для надання інформації для медичного прогнозу, виключення інших причин нефропатії, демонстрації ознак вогнищового гломерулярного склерозу або фіброзу, у більшому ступені ніж очікуваних для віку, після виключення інших причин нефропатії і документування значних гістологічних змін, пов'язаних з хворобою Фабрі.

Пацієнти чоловічої статі з хворобою Фабрі: протеїнурія >300 мг/24 години з клінічними ознаками прогресування або аномальна швидкість виведення альбуміну (> 20 мкг/хв), яку визначено у 2 окремих зразках, щонайменше через 24 години або співвідношення альбумін/креатинін перевищує верхню межу норми у 2 окремих зразках, щонайменше через 24 години.

Пацієнти жіночої статі з хворобою Фабрі: протеїнурія >300 мг/24 години з клінічними ознаками прогресування.

- Захворювання серця, пов'язані з хворобою Фабрі: гіпертрофія лівого шлуночка, підтверджена даними МРТ серця або ехокардіограми, за відсутності гіпертонічної хвороби або інших причин. Якщо артеріальна гіпертензія наявна, її слід лікувати оптимальним чином протягом принаймні 6 місяців до подання заявки на ФТЗ відповідно до цього критерію, значна аритмія, що загрожує життю, або порушення провідності, клапанне ущільнення/недостатність.

- Ішемічна хвороба судин, пов'язана з хворобою Фабрі: інсульт або транзиторні ішемічні атаки (мінімум 3 задокументовані транзиторні ішемічні атаки (далі - ТІА) у віці менше 50 років без будь-якої іншої причини,

¹³https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Perkhidmatan%20OnG%20&%20Ped/GEN_RARE%20DISEASE%20/2._Guidelines_for_Treatment_of_Lysosomal_Storage_Diseases_by_Enzyme_Replacement_Therapy_in_Malaysia_.pdf

документально підтверджене прогресування захворювання мікросудин білої речовини за допомогою МРТ без виявлення інших причин.

- *Нейропатичний біль, пов'язаний з хворобою Фабрі*: неконтрольований хронічний біль, незважаючи на застосування максимальних доз анальгетиків і без виявлення жодних інших причин.

Критерії виключення для ФЗТ

Пацієнти з іншим захворюванням, що загрожує життю, на прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ.

Наявність тяжкого або незворотного ураження органу-мішені, яке навряд чи покращиться при ФЗТ.

Пацієнти з ознаками значних труднощів у навчанні.

Відмова пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, виконувати наступні вимоги: дотримуватись позитивної внутрішньовенної інфузійної терапії раз на два тижні згідно з рекомендаціями до ФЗТ, дотримуватись вимог щодо проходження регулярних процедур спостереження, оцінки та моніторингу стану пацієнта з метою оцінки ефективності лікування та ускладнень захворювання.

Дозування: Рекомендований режим дозування лікарським засобом агалсидаза бета 1 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні.

Додаткова терапія: ФЗТ має доповнюватися лікуванням анальгетиками, ренопротекторами, кардіопротекторами та васкулопротекторами за показаннями.

Пацієнти або їхні батьки/опікуни повинні підписати форму згоди перед початком субсидованої ФЗТ, яку необхідно надати під час подачі заявки.

Припинення ФЗТ

Лікування ФЗТ може бути відмінене в будь-якій із наступних ситуацій:

Якщо у пацієнта розвивається прогресуюче неврологічне погіршення.

Якщо пацієнт не дотримується курсу лікування, спостереження, процедури оцінки відповідно до рекомендацій застосування ФЗТ.

Якщо у пацієнта розвиваються інші непов'язані захворювання/стани, що загрожують життю, або тяжкі захворювання/стани, які можуть скоротити тривалість та якість життя, при яких пацієнт не отримує користі від ФЗТ при лікуванні хвороби Фабрі.

Якщо у пацієнта розвивається ускладнення, що загрожує життю, яке може поставити під загрозу ефективність або користь від продовження ФЗТ, включаючи серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, або утворення антитілами, які неможливо запобігти або контролювати відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії.

3. Рекомендації щодо початку та припинення ферментної замісної терапії у пацієнтів із хворобою Фабрі: консенсусний документ Європейської робочої групи Фабрі, 2015 року (Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document)¹⁴.

Консенсусні критерії для початку ФЗТ:

¹⁴ <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0253-6>

Група фахівців погодила, щодо необхідності диференціації між пацієнтами чоловічої та жіночої статі, а також між пацієнтами з класичним фенотипом та фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком. Поділ жінок за фенотипом базується на наявності або відсутності кластерної ангіокератоми, вихреподібної кератопатії (verticillata cornea) або дуже високого рівня (lyso)Gb3. Для чоловіків із класичним фенотипом хвороби Фабрі було досягнуто консенсусу щодо того, що лікування ФЗТ можна розглядати у пацієнтів віком від 16 років, навіть якщо у них немає симптомів або клінічних ознак ураження органів (клас рекомендацій ІІВ). Чоловіків і жінок із класичним фенотипом, а також чоловіків із фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком слід лікувати, як тільки з'являться ранні ознаки ураження органів (нирок, серця та/або центральної нервової системи, далі - ЦНС), що відповідають хворобі Фабрі і не повністю пояснюються іншою патологією (клас рекомендацій І). Можна розглянути лікування у жінок з фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі і ранніми клінічними ознаками, що відповідають хворобі Фабрі (клас рекомендацій ІІВ). Органоспецифічні критерії для початку лікування представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Критерії консенсусу для початку ФЗТ

	Відсутні ознаки або симптоми	Нирки	Серце	ЦНС	Біль	ШКТ
Чоловіки з класичним фенотипом хвороби Фабрі	старше 16 років (клас ІІВ)	мікроальбу мінурія (клас І)	гіпертрофія серця (максимальна товщина стінки > 12 мм) без фіброзу (або лише з мінімальними ознаками) (клас І)	ураження білої речовини (клас ІІВ)	нейропатичний біль (клас ІА)	Симптоми шлунково-кишкового тракту (клас ІА, якщо вік < 16 років; клас ІІВ, якщо вік > 16 років)
		протеїнурія (клас І)		ТІА/інсульт (клас ІА)		
		ниркова недостатність (ШКФ 60–90) (клас І)	ознаки порушення серцевого ритму (І клас)	втрата слуху з поправкою на вік (клас ІІВ)	нейропатичний біль, навіть якщо він повністю контролюється (не заважає повсякденній діяльності) за допомогою знеболюючих засобів	
		ниркова недостатність (ШКФ 45–60) (клас ІІВ)				

					(клас ІВ)	
Чоловіки з фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі		мікроальбу мінурія (клас І)	гіпертрофія серця (максимальна товщина стінки > 12 мм) без фіброзу (або лише з мінімальними ознаками) (клас І)	ураження білої речовини (клас ІВ)	нейропатичний біль (клас ІА)	Симптоми шлунково-кишкового тракту(клас ІА, якщо вік < 16 років; клас ІВ, якщо вік > 16 років)
		протеїнурія (клас І)		ТІА/інсульт (клас ІА)	нейропатичний біль, навіть якщо він повністю контролюється (не заважає повсякденній діяльності) за допомогою знеболюючих засобів (клас ІВ)	
		ниркова недостатність (ШКФ 60–90) (клас ІА)	ознаки порушення серцевого ритму (клас І)	втрата слуху з поправкою на вік (клас ІВ)		
		ниркова недостатність (ШКФ 45–60) (клас ІВ)				
Жінки з класичним фенотипом хвороби Фабрі		мікроальбу мінурія (клас ІВ)	гіпертрофія серця (максимальна товщина стінки > 12 мм) без фіброзу (або лише з мінімальними ознаками) (клас І)	ураження білої речовини (клас ІВ)	нейропатичний біль (клас ІА)	Симптоми шлунково-кишкового тракту(клас ІА, якщо вік < 16 років; клас ІВ, якщо вік > 16 років)
		протеїнурія (клас ІВ)		ТІА/інсульт (клас ІА)	нейропатичний біль, навіть якщо він повністю контролюється (не заважає повсякденній діяльності) за допомогою знеболюючих засобів (клас ІВ)	
		ниркова недостатність (ШКФ 60–90) (клас ІА)	ознаки порушення серцевого ритму (клас І)	втрата слуху з поправкою на вік (клас ІВ)		
		ниркова недостатність (ШКФ 45–60) (клас ІВ)				
Жінки з фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі		мікроальбу мінурія (клас ІВ)	гіпертрофія серця (максимальна товщина стінки > 12 мм) без фіброзу (або лише з	ураження білої речовини (клас ІВ)	нейропатичний біль (клас ІА)	Симптоми шлунково-кишкового тракту(клас ІА,
		протеїнурія (клас ІВ)		ТІА/інсульт (клас ІА)	нейропатичний біль, навіть якщо він	
		ниркова недостатність	(або лише з	втрата слуху з		

		ть (ШКФ 60–90) (клас ІВ)	мінімальні ознаками) (клас І)	поправкою на вік (клас ІВ)	повністю контролюється (не заважає повсякденній діяльності) за допомогою знеболюючих засобів (клас ІВ)	якщо вік < 16 років; клас ІВ, якщо вік > 16 років)
		ниркова недостатність (ШКФ 45–60) (клас ІВ)	ознаки порушення серцевого ритму (клас І)			

Консенсусні критерії для припинення або відмови від початку ФЗТ

Критерії для припинення ФЗТ:

Недотримання > 50% інфузій (клас рекомендацій І).

Відмова від регулярного відвідування (згідно з локальними рекомендаціями) візитів спостереження (клас рекомендацій І).

Постійні небезпечні для життя або тяжкі інфузійні реакції, які не піддаються профілактиці, наприклад анафілаксія (клас рекомендацій І).

Вимога пацієнта (клас рекомендацій І).

Термінальна стадія ниркової недостатності, без можливості трансплантації нирки, у поєднанні з розвинутою серцевою недостатністю (клас IV за NYHA) (клас рекомендацій ІІА).

Термінальна стадія хвороби Фабрі або інші супутні захворювання з очікуваною тривалістю життя < 1 року (клас рекомендацій ІВ).

Серйозне зниження когнітивних функцій з будь-якої причини (клас рекомендацій ІВ).

Відсутність відповіді протягом 1 року, коли єдиним показанням для проведення ФЗТ є невропатичний біль при отриманні максимальної підтримуючої терапії (клас рекомендацій ІВ).

Критерії для відмови від початку ФЗТ:

Захворювання серця з поширеним фіброзом, якщо захворювання серця є єдиним показанням до лікування (клас рекомендацій І).

Термінальна стадія ниркової недостатності, без можливості трансплантації нирки, у поєднанні з розвинутою серцевою недостатністю (клас IV за NYHA) (клас рекомендацій ІІА).

Термінальна стадія хвороби Фабрі або інші супутні захворювання з очікуваною тривалістю життя < 1 року (клас рекомендацій ІВ).

Серйозне зниження когнітивних функцій з будь-якої причини (клас рекомендацій ІВ).

4. Рекомендації з ведення та лікування для дорослих пацієнтів, 2018 року (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients)¹⁵.

Розробка рекомендацій була розпочата на нараді міжнародної групи експертів з хвороби Фабрі в Анланті, США. До складу міжнародної групи

¹⁵<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719217307680?via%3Dihub>

експертів з хвороби Фабрі входили представники 7 спеціальностей. Було проведено декілька раундів перегляду, доки всі учасники дискусії не дійшли консенсусу.

Комплексне та своєчасне лікування дорослих пацієнтів із хворобою Фабрі має бути спрямоване на попередження (подальшого) прогресування до необоротного пошкодження тканин та органної недостатності. Лікування повинно включати ФЗТ та симптоматичну терапію. Лікування та подальше спостереження для оцінки відповіді на терапію повинні проводитись під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Фабрі, за участю мультидисциплінарної клінічної групи, яка включає невролога, нефролога, кардіолога, медичного генетика, консультанта з генетики, психолога, медичну сестру.

В даний час ФЗТ доступна у формі агалсидази альфа і агалсидази бета. Агалсидаза альфа вводиться внутрішньовенно у дозі 0,2 мг/кг маси тіла кожні два тижні та схвалена в багатьох країнах світу, крім США. Агалсидаза бета вводиться внутрішньовенно у дозі 1,0 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні та схвалена в Європі, США та багатьох інших країнах.

Рекомендації щодо початку ФЗТ, які звертаються до лікаря у дорослому віці або у яких пізній діагноз було діагностовано за допомогою скринінгу хвороби Фабрі серед популяцій із високим ризиком або сімейного скринінгу, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Рекомендації щодо початку ФЗТ у дорослих пацієнтів чоловічої та жіночої статі з класичним фенотипом або з фенотипом з пізнім початком або GLA невідомого значення

Популяція	Рекомендації щодо початку ФЗТ
Класичний фенотип хвороби Фабрі	
- Пацієнти чоловічої статі, з симптомами або безсимптомні	Слід розглянути можливість застосування ФЗТ, яка є доцільною для всіх пацієнтів у будь-якому віці.
- Пацієнти жіночої статі, з симптомами	Ознаки/симптоми, які вказують на ураження основних органів, та вимагають початку ФЗТ: - нейропатичний біль, больові кризи, невропатія хвороби Фабрі; - протеїнурія/альбумінурія, не пов'язана з іншими причинами, ознаки ниркової недостатності (може знадобитися біопсія нирки, якщо вона ізольована); - інсульт або ТІА; - симптоматичне захворювання серця, не пов'язане з іншими причинами (задишка, прискорене серцебиття, непритомність, біль у грудях); - рецидивуюча діарея, хронічна, інвалідизуюча дисфункція ШКТ (за винятком альтернативних причин); - непереносимість фізичних навантажень та порушення потовиділення.

- Пацієнти жіночої статі, безсимптомні	ФЗТ слід розглянути, якщо є лабораторні, гістологічні або візуалізуючі ознаки пошкодження нирок, серця або ЦНС: - захворювання нирок: зниження ШКФ (<90 мл/хв/1,73 м² з поправкою на вік >40 років [категорія ШКФ $\geq$ G2], стійка альбумінурія >30 мг/г [категорія альбумінурії A2 або A3]), згладжування ніжки підоцита або гломерулосклероз при біопсії нирок, помірні або важкі включення GL-3 у ряді типів ниркових клітин - “німий” інсульт, ураження білої речовини головного мозку (на МРТ головного мозку); - безсимптомне захворювання серця (кардіоміопатія або аритмія, серцевий фіброз на контрастній МРТ серця); ФЗТ також слід розглянути, якщо за наявності ознак та симптомів захворювання було продемонстровано асиметричний патерн інактивації Х-хромосоми з переважною експресією мутантного алелю GLA з дуже низькою активністю альфа-галактозидази А або без неї.
Фенотип з пізнім початком або місенс-варіанти GLA невідомого значення - Пацієнти чоловічої та жіночої статі	ФЗТ слід розглянути, і вона доречна, якщо є лабораторні, гістологічні або візуалізаційні ознаки пошкодження нирок, серця або ЦНС, як описано вище, навіть за відсутності типових симптомів хвороби Фабрі. Аномалії мають бути пов'язані з хворобою Фабрі; для цього може бути потрібна гістологічна оцінка або біохімічні докази накопичення GL-3. Для інтерпретації патогенності будь-якого варіанту GLA невідомого значення слід звернутися за консультацією до фахівця в галузі генетики та лікування хвороби Фабрі. Пацієнти з добре охарактеризованим доброякісним поліморфізмом GLA не повинні лікуватися ФЗТ. За відсутності явної патології тканин, пов'язаної з хворобою Фабрі, або клінічних симптомів, ФЗТ може бути недоцільною, особливо у гетерозиготних пацієнтів жіночої статі. Ці пацієнти повинні регулярно перебувати під наглядом міждисциплінарної команди

ФЗТ слід поєднувати з симптоматичним лікуванням, якщо це показано для лікування ниркових, серцевих, неврологічних та інших ускладнень хронічного ураження тканин, спричиненого хворобою Фабрі.

5. Консенсусні рекомендації щодо діагностики, ведення та лікування хвороби Фабрі у дітей, 2019 року (Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients)¹⁶.

Консенсусні рекомендації розроблені французькою робочою групою, що складалась з педіатрів та генетиків, які мають досвід лікування хвороби Фабрі.

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

¹⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13546>

бета дозволена дітям і підліткам віком від 8 років у дозі 1,0 мг/кг. На сьогоднішній день агалсидаза бета є єдиним лікарським засобом, схваленим Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США для лікування хвороби Фабрі.

Початок застосування ФЗТ у дитинстві може уповільнити або навіть зупинити прогресування ураження органів до того, як відбудуться незворотні зміни. Для хлопчиків і дівчаток із симптомами невропатичного болю, патологічної альбумінурії (принаймні 3 мг/ммоль креатиніну), тяжкого ураження ШКТ і абдомінального болю чи ураження серця слід розглянути можливість застосування ФЗТ. На даний момент немає даних, які б підтверджували початок ФЗТ на підставі лише наявності ангіокератоми.

Для безсимптомних хлопчиків критерії початку ФЗТ наразі відповідають поточній Короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC), яка вказує на початок лікування у віці 7 або 8 років або старше, за відсутності даних щодо молодшої популяції.

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

6. Хвороба Фабрі. Національний протокол діагностики та лікування Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2021 року (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Fabry)¹⁷.

Специфічні методи лікування хвороби Фабрі

В основі специфічного лікування лежить ФЗТ з застосуванням агалсидази альфа або агалсидази бета або мігаластату. Їх об'єднання не допускається. Початкове призначення специфічних методів лікування підлягає затвердженню координаційним довідковим центром щодо хвороби Фабрі або центром компетенції хвороби Фабрі.

Станом на 15.11.2021 у Франції зареєстровані 2 орфанні лікарські засоби для лікування хвороби Фабрі: агалсидаза альфа 0,2 мг/кг кожні 2 тижні (показана пацієнтам віком від 7 років та старше) та агалсидаза бета 1 мг/кг кожні два тижні (показана пацієнтам віком від 8 років та старше).

Показання

У гемізіготних пацієнтів чоловічої статі з класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ рекомендовано розпочинати з 18 років, навіть за відсутності симптомів.

У гемізіготних пацієнтів чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі: початок специфічного лікування не буде систематичним до 35 років, але його потрібно буде обговорити і прийняти рішення, враховуючи оцінки мультидисциплінарної групи. Показання для початку конкретного лікування обов'язково повинні бути підтверджені координаційним довідковим центром щодо хвороби Фабрі або центром компетенції хвороби Фабрі.

¹⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301584/en/maladie-de-fabry

У гетерозиготних пацієнтів жіночої статі з класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ може бути запропонована в кожному конкретному випадку залежно від клінічного контексту, думки пацієнтки та її профілю інактивації Х-хромосоми.

У гетерозиготних пацієнтів жіночої статі з фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком: початок специфічного лікування не буде систематичним до 40 років, але його потрібно буде обговорити і прийняти рішення, враховуючи оцінки мультидисциплінарної групи. Показання для початку конкретного лікування обов'язково повинні бути підтверджені координаційним довідковим центром щодо хвороби Фабрі або центром компетенції хвороби Фабрі.

Лікування дітей

Рекомендовано розглянути питання про специфічне лікування хлопчиків з класичним фенотипом хвороби Фабрі з 7-8 років.

Безсимптомні хлопчики з класичним фенотипом захворювання можуть отримати користь від раннього початку специфічного лікування у віці від 7 до 8 років на основі таких критеріїв: наявність патогенного варіанту гена GLA, сімейний анамнез тяжких форм у хлопчиків, активність альфа-галактозидази А в периферичних лейкоцитах не визначається, lysoGb3 у плазмі більше 20 нмоль/л.

Немає конкретних рекомендацій щодо безсимптомних гетерозиготних дівчат. Проте рекомендовано проводити оцінку зміщення інактивації Х-хромосоми з 8-річного віку, а за наявності несприятливого зміщення на користь експресії мутантного алеля GLA доцільно розглянути можливість специфічного лікування. За відсутності зміщення інактивації Х-хромосоми на користь експресії мутантного алеля GLA ФЗТ не розпочинатимуть, але кожні 3–5 років необхідно проводити клінічний моніторинг.

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

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

Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії з діагностики та лікування хвороби Фабрі для дорослих

Діагноз хвороба Фабрі підтверджується лише тоді, коли:

- продемонстровано дефіцит α -галактозидази А (α -Gal A);
- виявлено патогенний варіант гена GLA.

Генотипування у жінок має важливе значення, оскільки рівні ферментів у жінок-гетерозигот можуть бути в межах норми, навіть якщо пацієнти мають симптоми.

Варіанти гена GLA невідомого значення у пацієнтів з ураженням одного органу є діагностичною проблемою. Якщо діагноз залишається невизначеним, наступне можна надавати для підтвердження патогенності: біопсія ураженого органу (наприклад, нирки чи серця) для демонстрації характерної картини накопичення за допомогою електронної мікроскопії; характерні ознаки

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

кардіоміопатії при хворобі Фабрі на МРТ серця; ознаки накопичення Gb3 в сечі; рівні lyso-Gb3 у плазмі $\geq 2,7$ нМ.

Лікування

ФЗТ для дорослих (≥ 16 років) із підтвердженим діагнозом хвороба Фабрі та які відповідають критеріям початку лікування: агалсидаза альфа 0,2 мг/кг кожні два тижні або агалсидаза бета 0,3-1,0 мг/кг кожні два тижні.

Пероральна терапія для дорослих (≥ 16 років) із підтвердженим діагнозом хвороба Фабрі, які мають патогенний варіант, що піддається лікуванню та відповідають критеріям початку лікування мігаластатом: мігаластат 123 мг (1 капсула) один раз на день перорально через день.

Критерії включення:

Пацієнт повинен відвідувати лікаря та проходити обстеження, призначені командою клініцистів.

Початкові критерії:

У чоловіків із класичним фенотипом (активність ферменту лейкоцитів $<5\%$ і класичний фенотип) при встановленні діагнозу слід розглянути можливість специфічної терапії хвороби Фабрі.

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

Ознаки захворювання нирок, пов'язаного з хворобою Фабрі (один з): хронічна хвороба нирок (далі - ХХН) 3 стадії: принаймні 2 послідовні оцінки або виміряна ШКФ протягом щонайменше 6 місяців; ХХН 2 стадії: щонайменше 3 послідовні оцінки або виміряна ШКФ протягом щонайменше 12 місяців із зниженням ШКФ, що перевищує вікову норму (0,8-1,0 мл/хв/рік); персистуюча протеїнурія (протеїнурія у чоловіків >300 мг/24 години або збільшення співвідношення альбумін/креатинін або білок/креатинін для чоловіків. У жінок рідко прогресує термінальна стадія ниркової недостатності. Якщо протеїнурія є єдиним проявом у жінок, спочатку слід застосовувати лікарські засоби проти протеїнурії (АПФ/БРА) протягом мінімум 12 місяців.

Ознаки захворювань серця, пов'язаних з хворобою Фабрі (один з): товщина стінки ЛШ >13 мм у чоловіків і >12 мм у жінок; індекс маси ЛШ за 2D ехо/МРТ серця вище норми відповідно до віку та статі; пізнє накопичення гадолінію на МРТ серця.

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

Критерії виключення:

Наявність іншого небезпечного для життя захворювання, при якому ФЗТ навряд чи покращить прогноз.

Пацієнти з хворобою Фабрі, які вважаються надто серйозними для отримання ФЗТ (наприклад, важка непрацездатність після інсульту/деменції).

Термінальна стадія ниркової недостатності, що потребує діалізу за відсутності інших початкових критеріїв.

Мігаластат не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, що визначається як оціночна ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м².

Вагітність слід обговорити перед початком будь-якої специфічної терапії хвороби Фабрі.

Показники ефективності:

Біохімічні: Концентрація lyso-Gb3 у плазмі (зменшення від початкового рівня на 20% після ≥ 12 місяців терапії).

Функція нирок: зміна розрахункової ШКФ (зниження на <4 мл/хв/1,73 м²/рік), початок замісної ниркової терапії або трансплантації нирки (не потребує).

Функція серця: індекс маси ЛШ (приріст < 6 г/м² за попередні 3 роки), моніторинг серцевого ритму (не потребує введення терапевтичного пристрою), систолічна та діастолічна функція (для запобігання дисфункції з погіршенням симптомів серцевої недостатності).

Інші: неврологічні результати (немає нової ТІА/інсульту), коротка оцінка болю (покращення), оцінка якості життя за EQ5D (покращення), композитна клінічна кінцева точка включає нову ниркову термінальну стадію ниркової недостатності, аритмію, що потребує кардіостимулятора або дефібрилятора, інсульт або смерть (покращення).

Критерії припинення:

Загальні: непереносимі або неминучі побічні реакції; супутнє захворювання, при якому довготривала якість життя або очікувана виживаність є такими, що пацієнт не отримає значної користі від специфічного лікування хвороби Фабрі; на вимогу пацієнта або опікуна, якщо пацієнта визнано недієздатним; якщо обставини способи життя пацієнта є недостатніми для дотримання режиму лікування; якщо здоров'я та благополуччя медичного персоналу знаходяться під загрозою внаслідок дій або способу життя пацієнта.

Специфічні: об'єктивні ознаки прогресування за вимірюваними клінічними критеріями, які не:

- відносять до вторинної патології;
- порівнянні з природним віковим зниженням;
- можна виправити шляхом зміни лікарського засобу чи закладу або іншим простим терапевтичним заходом;
- в межах норми для визначеного лабораторного параметра;
- клінічна значимість переважається стабілізацією чи поліпшенням одного з інших критеріїв.

На основі поточних основних критеріїв вони можуть включати:

Погіршення розрахункової ШКФ більш ніж на 4 мл/хв/1,73 м²/рік та/або потреба замісної ниркової терапії.

Прогресуюче порушення систолічної або діастолічної дисфункції, що призводить до погіршення симптомів серцевої недостатності.

Приріст індексу маси ЛШ > 6 г/м² протягом 3 років.

Порушення ритму, що потребує введення терапевтичного пристрою за відсутності інших переваг.

Нові прояви клінічно значущого нервово-судинного захворювання за відсутності інших помітних переваг.

Посилення болю або шлунково-кишкових симптомів вище початкового рівня або відсутність покращення, якщо це єдині причини для початку лікування.

Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії для дітей з діагностики та лікування хвороби Фабрі

Діагноз хвороба Фабрі підтверджується лише тоді, коли:

- продемонстровано дефіцит альфа-галактозидази А;
- є варіант гена GLA з підтвердженою патогенністю.

Генотипування у жінок має важливе значення, оскільки рівні ферментів у жінок-гетерозигот можуть бути в межах норми, навіть якщо пацієнти мають симптоми.

Варіанти гена GLA невідомого значення (VUS) у суб'єктів з ураженням одного органу є діагностичною проблемою. Якщо діагноз залишається невизначеним, наступне можна надавати для підтвердження патогенності: біопсія ураженого органу (наприклад, нирки чи серця) для демонстрації характерної картини накопичення за допомогою електронної мікроскопії, характерні ознаки кардіоміопатії при хворобі Фабрі на МРТ серця, ознаки накопичення Gb3 в сечі, рівні lyso-Gb3 у плазмі $\geq 2,7$ нМ.

Лікування

ФЗТ для дітей віком до 16 років із підтвердженим діагнозом хвороба Фабрі, які відповідають критеріям початку лікування: агалсидаза альфа 0,2 мг/кг кожні два тижні або агалсидаза бета 0,3-1,0 мг/кг кожні два тижні.

Пероральна терапія для дітей віком ≥ 12 років і вагою ≥ 45 кг із підтвердженим діагнозом хвороба Фабрі, які мають патогенний варіант, що піддається лікуванню, та які відповідають критеріям початку лікування мігаластатом: мігаластат 123 мг (1 капсула) один раз на день перорально через день.

Критерії включення:

Пацієнт повинен відвідувати лікаря та проходити обстеження, призначені командою клініцистів.

Початкові критерії (один або кілька з наступного):

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

Захворювання нирок, пов'язані з хворобою Фабрі (одне з): персистуюча мікроальбумінурія (3 послідовні ранкові зразки сечі або 3 випадкові ранкові зразки сечі протягом 6 місяців), зниження розрахункової/вимірної ШКФ (після огляду нефролога та виключення інших причин).

Захворювання серця, пов'язані з хворобою Фабрі (одне з): індекс маси ЛШ за 2D echo/МРТ серця вище норми для віку або збільшений на 2SD протягом періоду від 12 до 24 місяців, ЕКГ (аритмії, скорочення або подовження інтервалу PR при аналізі ЕКГ відповідно до віку),

Загальні симптоми хвороби Фабрі: ізольований невропатичний біль (акропарестезія, підтверджена лікарем, є специфічною для Фабрі та не реагує на прийом аналгетиків, може бути достатньою для розгляду застосування ФЗТ), незрозумілі шлунково-кишкові симптоми, що впливають на якість життя (після виключення іншої патології ШКТ).

Критерії виключення:

Наявність іншого небезпечного для життя захворювання, при якому ФЗТ навряд чи покращить прогноз.

Ситуації, коли пацієнт і мультидисциплінарна команда (включаючи сім'ю) вважають, що тягар лікування переважає переваги.

Показники ефективності:

Покращення або запобігання погіршенню:

Оцінки за педіатричними шкалами/пристроями для вимірювання болю, що відповідають віку (покращення).

Відвідування школи (покращення).

Аналгезія (зменшення).

Оцінка якості життя відповідно до віку (покращення).

Ріст і розвиток (поліпшення/або стабілізація). Ріст і розвиток нечасто порушуються у дітей з хворобою Фабрі. Якщо є занепокоєння, слід негайно дослідити інші причини.

Критерії припинення:

Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, що загрожують життю, які не піддаються стандартним протоколам їх ведення, включаючи десенсибілізацію.

Інше захворювання, яке загрожує життю/обмежує життя.

Недотримання вимог.

Термінальна стадія ниркової недостатності внаслідок інших причин, які не піддаються лікуванню, або яка не підходить для трансплантації нирки, якщо немає інших специфічних симптомів хвороби Фабрі.

Ситуації, коли пацієнт і мультидисциплінарна команда (включаючи сім'ю) вважають, що тягар лікування переважає переваги.

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

Цей консенсус є ініціативою Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології (Comdora – SBN), спрямованою на стандартизацію рекомендацій щодо ураження нирок при хворобі Фабрі з рекомендаціями щодо діагностики та лікування педіатричних пацієнтів.

Рекомендації щодо початку специфічного лікування: У педіатрії найбільшою особливістю є момент, коли показано специфічне лікування. Метою специфічного лікування є досить ранній початок, щоб обмежити або запобігти

¹⁹<https://www.scielo.br/j/jbn/a/w4dPBHwvcPQRTbzHCz5QNLw/?format=pdf&lang=en>

незворотному пошкодженню тканин та звести до мінімуму симптоми захворювання, врівноважуючи ризик побічних ефектів та дискомфорт від медикаментозного лікування.

Специфічні методи лікування в педіатрії для ФЗТ включають агалсидазу альфа і агалсидазу бета, і схвалені для дітей віком від 7 і 8 років, відповідно. Також доступний пероральний шаперон, мігаластат, дозволений з 16-річного віку, але його використання обмежене пацієнтами з міссенс-мутаціями, чутливими до лікарського засобу.

Рекомендації для пацієнтів із симптомами: їм слід розпочинати ФЗТ незалежно від статі та навіть за наявності легких симптомів.

Щодо показань для ураження нирок, то в педіатрії ці показання відрізняються від показань для дорослих. Таким чином, біопсія нирки може допомогти вирішити, чи розпочинати лікування у дітей, що може бути показано за наявності відкладень GL3 у нирковій тканині.

Рекомендації для безсимптомних пацієнтів: У пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі, але при відсутності симптомів захворювання, показання до початку ФЗТ є предметом обговорення. Хлопчикам із класичною мутацією ФЗТ показано з 7-8 років. Це показання ґрунтується на результатах біопсії нирок та дослідженнях відповіді на ФЗТ. Однак деякі автори, як і раніше, рекомендують починати ФЗТ у віці старше 16 років, в той час як інші розглядають можливість початку ФЗТ у безсимптомних хлопчиків з патогенним варіантом GLA, сімейним анамнезом тяжкого захворювання у чоловіків, невизначеною активністю альфа-галактозидази та lyso-GL3 в плазмі > 20 нмоль/л.

Початок лікування у хлопчиків до 7 років досі є суперечливим. Можливо, підгрупа цих пацієнтів, у яких є співіснування потенційних факторів ризику розвитку більш тяжких форм захворювання, таких як наявність класичного фенотипу, дуже знижена або відсутня ферментативна активність, дуже високі рівні lyso-GL3 у плазмі та сімейний анамнез тяжкої форми хвороби Фабрі може допомогти розпочати ФЗТ на більш ранній стадії. Таким пацієнтам може бути показане гістологічне дослідження нирок для вирішення питання щодо терапевтичної підтримки. Однак, оскільки досліджень за участю пацієнтів цієї вікової групи не проводилося, нині неможливо дати будь-які рекомендації щодо початку ФЗТ у цих випадках.

У безсимптомних дівчаток немає даних щодо початку ФЗТ. Однак, залежно від тяжкості мутації в сім'ї, прогресуючого збільшення lyso-GL3 у плазмі або зміщення інактивації X-хромосоми на користь експресії мутантного алеля гену GLA за результатом ХСІ-тестування, можна вважати показанням для початку ФЗТ. Знаючи, що залучення ниркової тканини може передувати підвищенню рівня lyso-GL3 в плазмі, гістологія нирок може бути ще більш раннім критерієм для ухвалення рішення про початок лікування у дівчат.

Можливість початку ФЗТ у дітей з нефропатією ще до появи мікроальбумінурії була б ідеальною для запобігання більш вираженої ниркової недостатності в майбутньому. Для цього потрібна остаточно діагностика та наявність таких факторів, як підвищення рівня lyso-GL3 у плазмі, гломерулярна

гіперфільтрація, відкладення GL3 у нирковій тканині або ознаки ранньої ниркової недостатності, оскільки очікується подоцитурія.

Рекомендації для пацієнтів із фенотипом з пізнім початком: пацієнти з фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком (атенуйовані або з пізнім початком), виявлені при неонатальному скринінгу або сімейному скринінгу, повинні перебувати під наглядом та починати лікування за наявності будь-яких проявів захворювання, навіть незначних.

Рекомендації для пацієнтів з варіантами невідомого значення: у випадку пацієнтів з варіантами невідомого значення, виявлених при неонатальному або сімейному скринінгу, характеристика варіанта та обстеження членів сім'ї можуть допомогти передбачити патогенність варіанту та сприяти призначенню більш специфічного тесту та початку лікування. У випадках, коли немає можливості досліджувати членів сім'ї, ідеальним було б провести функціональне дослідження варіанта, але його можна вивести за допомогою інструментів передбачення “in silico” та зіставити фенотип з генотипом.

Додатково було знайдено **Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії Програма “Ліки, що рятують життя” - Хвороба Фабрі – Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2021 року (Life Saving Drugs Program – Fabry disease – Guidelines)**²⁰.

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо отримання доступу до лікарських засобів для лікування хвороби Фабрі в рамках Програми “Ліки, що рятують життя” (далі - Програма).

Медикаментозне лікування, за державні кошти в рамках Програми, доступне для відповідних пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі.

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

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

Якщо пацієнт бажає отримувати лікування в домашніх умовах, і його оцінюють як придатного для лікування, пацієнт повинен отримати принаймні 12 інфузій у лікарні та бути оцінений лікуючим лікарем як стабільний за станом здоров'я, тобто будь-яка пов'язана з інфузією реакція добре контролюється.

При хворобі Фабрі пацієнт повинен: відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, як описано в цих рекомендаціях; приймати участь в оцінці ефективності лікарського засобу шляхом періодичної оцінки згідно цими рекомендаціями, або мають прийнятну причину не приймати участі у періодичній оцінці; не страждати від будь-якого іншого захворювання,

²⁰<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-fabry-disease-guidelines.pdf>

включаючи ускладнення або наслідки хвороби Фабрі, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти з станами, пов'язаними з хворобою Фабрі, які можуть погіршити реакцію на ФЗТ або мігаластат; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або важкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ або мігаластат; наявність іншого захворювання, яке може скомпрометувати відповідь на ФЗТ або мігаластат.

Діагноз хвороба Фабрі повинен бути підтверджений дефіцитом активності ферменту альфа-галактозидази в крові чи лейкоцитах або наявністю генетичних мутацій, які призводять до дефіциту активності ферменту альфа-галактозидази.

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

Захворювання нирок, пов'язане з хворобою Фабрі: підтвердження за допомогою біопсії нирки рекомендується всім пацієнтам, щоб надати прогностичну інформацію; виключити інші причини нефропатії; продемонструвати ознаки фокального гломерулярного склерозу або фіброзу більшого розміру ніж очікуваний для віку, якщо інші причини нефропатії були виключені; документувати значні гістологічні зміни, пов'язані з хворобою Фабрі.

Пацієнти чоловічої статі з хворобою Фабрі: рівень альбуміну (>20 мкг/хв), щонайменше 2 окремі зразки 24 години; протеїнурія (>150 мг/24 години); та/або співвідношення альбумін/креатиніну вище верхньої межі норми, у 2 окремих зразках, з інтервалом не менше 24 годин; та/або захворювання нирок внаслідок тривалого накопичення глікосфінголіпідів у нирках.

Пацієнти жіночої статі з хворобою Фабрі: протеїнурія >300 мг/24 години з клінічними ознаками прогресування; захворювання нирок внаслідок тривалого накопичення глікосфінголіпідів у нирках.

Захворювання серця, пов'язані з хворобою Фабрі: рекомендується підтвердження за допомогою біопсії міокарда для виключення інших причин гіпертрофії серця. Гіпертрофія лівого шлуночка, підтверджена даними МРТ серця або ехокардіограми, за відсутності артеріальної гіпертензії. Якщо артеріальна гіпертензія наявна, її слід лікувати протягом принаймні 6 місяців до подання заявки за цим критерієм. Значна небезпечна для життя аритмія або порушення провідності.

Ішемічна хвороба судин: показано при об'єктивному діагностуванні без виявлення інших причин або факторів ризику.

Неконтрольований хронічний біль: неконтрольований хронічний біль, незважаючи на використання максимальних доз знеболювальних лікарських засобів і протиепілептичних лікарських засобів для периферичної нейропатії. Пацієнти, що відповідають цьому критерію, повинні надавати постійні докази відсутності ефекту при прийомі анальгетиків, надавати щоденник болю, підсумковий лист від лікуючого лікаря.

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 хвороби Фабрі.

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 заповнення електронної таблиці Excel для хвороби Фабрі, що підтверджують ефективність проведеної терапії; терапія не здатна полегшити симптоми захворювання, які призвели до погодження лікування в рамках Програми; пацієнт має серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким неможливо запобігти відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії та має мутацію, що не піддається лікуванню мігаластатом; у пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довготривалий прогноз якого навряд чи вплине лікування в рамках Програми; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який можна обґрунтовано очікувати, що поставить під загрозу відповідь на лікування в рамках Програми; наявність умов, зазначених в критеріях виключення.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази бета, найкращої підтримуючої терапії та агалсидази альфа, визначених у листі МОЗ від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 у якості компаратора для лікування хвороби Фабрі у дорослих та дітей був проведений у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку агалсидази бета в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією та агалсидазою альфа для лікування хвороби Фабрі у дорослих та дітей.

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

Досліджуваний лікарський засіб - агалсидаза бета у дозуванні 1,0 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.

Компаратор - найкраща підтримуюча терапія, агалсидаза альфа у дозуванні 0,2 мг/кг.

Основні досліджувані результати - зміни концентрації глоботріазилцераміду (GL-3 або Gb3) у тканинах та плазмі, показники функції нирок, показники серцевої функції, оцінка болю, неврологічні показники, безпека, якість життя.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, нерандомізованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення ефективності та безпеки агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі.

Критерії виключення: дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, рандомізовані та нерандомізовані дослідження, відсутність представлених результатів, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: Fabry disease, Anderson-Fabry disease, FD alpha-galactosidase A deficiency, agalsidase beta, Fabrazyme, enzyme replacement therapy,

agalsidase alfa, best supportive care. Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, Review, full-text, English.

За даними трьох баз даних було виявлено 13 публікації. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано систематичні огляди *R. El Dip et al., 2016*²¹ та *R. El Dip et al., 2017*²².

Метою систематичного огляду *R. El Dip et al., 2016* було оцінити ефективність та безпеку ФЗТ у порівнянні з іншими втручаннями, плацебо/без втручання для лікування хвороби Андерсона-Фабрі.

Первинними кінцевими точками були:

- зміни концентрації глоботріазилцераміду (Gb 3) у плазмі та тканинах (тобто в ендотеліальних клітинах);
- смерть від усіх причин;
- біль (оцінюється за допомогою опитувальника болю Макгілла (McGill Pain Questionnaire)): акропарестезія (вимірюється інтенсивністю та тривалістю акропарестезії); кризи Фабрі.

Вторинними кінцевими точками були:

- функція нирок (зниження сироваткового креатиніну та протеїнурії; кліренс креатиніну та інуліну);
- симптоми та ускладнення захворювання, такі як ниркова недостатність, шкірні, цереброваскулярні та серцеві ускладнення, засновані на наступних спостереженнях: рівень креатиніну в сироватці, протеїнурія (співвідношення білка в сечі до креатиніну в сечі в мг/дл), електрокардіографія у 12 відведеннях, (наприклад, товщина серцевих структур, об'єм лівого шлуночка, показники систолічної та діастолічної функції, частота серцевих скорочень), неврологічне обстеження, МРТ голови, толерантність до фізичного навантаження та оцінка симптомів хвороби Андерсона-Фабрі;
- гістологічний аналіз мікросудинних капілярних ендотеліальних відкладень Gb3 за даними біопсії;
- побічні реакції;
- якість життя (визначена за короткою формою 36 (SF-36) та вплив клінічних змінних на бальні оцінки домену в рамках SF-36).

Пошук був проведений у Реєстрі випробувань Кокранівської групи з муковісцидозу та генетичних розладів щодо вроджених помилок метаболізму та базах даних: The Cochrane Library, MEDLINE, Embase and LILACS та ClinicalTrials.gov. Таким чином, у систематичний огляд *R. El Dip et al., 2016* було включено 9 клінічних досліджень (351 пацієнт). Порівняння агалсидози альфа з плацебо представлено 2 дослідженнями, порівняння агалсидози бета з плацебо - 3 дослідженнями, порівняння агалсидози альфа і агалсидози бета за результатами 2 досліджень. Також у даному систематичному огляді представлено результати досліджень, в яких порівнювали різні дози агалсидози альфа. Автори

²¹El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: D006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4.

²²El Dib R. et al., 2017, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies, PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 10.1371/journal.pone.0173358

систематичного огляду провели оцінку ризику упередженості включених досліджень за допомогою інструменту Cochrane. Включені до систематичного огляду дослідження мають ризик упередженості від низького до невизначеного. Авторами була проведена оцінка якості доказів за підходом GRADE. Встановлено, що якість доказів щодо порівняння агалсидази бета та плацебо є від низької до дуже низької.

Оскільки основним клінічним питанням державної ОМТ за скороченою процедурою є вивчення клінічної ефективності та безпеки агалсидази бета у дозуванні 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку порівняно з агалсидазою альфа або найкращою підтримуючою терапією, нижче представлені результати систематичного огляду для порівнянь: агалсидаза бета порівняно з плацебо, агалсидаза бета порівняно з агалсидазою альфа.

Порівняння агалсидази бета та плацебо

Для порівняння клінічної ефективності та безпеки агалсидази бета 1 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні та плацебо до систематичного огляду було включені дані 3 клінічних досліджень (*Banikazemi et al., 2007*²³, *Bierer et al., 2006*²⁴, *Eng et al., 2001*²⁵), за участі 146 пацієнтів. Включені дослідження були рандомізованими плацебо-контрольованими, 2 з них були описані як подвійні сліпі (*Banikazemi et al., 2007*, *Eng et al., 2001*). Тривалість досліджень варіювалася від 5 до 35 місяців. Тривалість лікування варіювалася від 5 місяців до 18 місяців. Кількість пацієнтів в дослідженнях варіювалася від 6 до 82. В дослідженні *Banikazemi et al., 2007* приймали участь 82 пацієнта. Середній вік пацієнтів становив 46,9 років в групі агалсидази бета та 44,3 років в групі плацебо. В групі агалсидази бета було 88% чоловіків та 12% жінок, а в групі плацебо - 87% чоловіків та 13% жінок. В дослідженні *Bierer et al., 2006* приймали участь 5 чоловіків та 1 жінка. Середній вік пацієнтів становив 35 років серед чоловіків, серед жінок - 42 роки. В дослідженні *Eng et al., 2001* приймали участь 58 пацієнтів, з них було 56 чоловіків. Середній вік у групі плацебо становив 28,4 років, а у групі агалсидази бета - 32,0 роки.

Первинні кінцеві точки:

Зміни концентрації глоботріаозилцераміду (Gb3) у плазмі та тканинах: у жодному з включених досліджень не повідомляли про вплив на концентрацію у плазмі, в 1 з включених досліджень повідомляли про цей результат у тканинах (*Eng et al., 2001*). Було виявлено статистично значущу різницю на користь агалсидази бета порівняно з плацебо при визначенні зміни концентрації Gb3 у тканинах нирок, mean difference (MD) -1,70 (95% CI від -2,09 до -1,31); у тканинах серця, MD -0,90 (95% CI від -1,18 до -0,62) та за композитним результатом, MD -4,80 (95% CI від -5,45 до -4,15).

Смерть: як повідомлялося в дослідженні *Banikazemi et al., 2007* не було статистично значущої різниці між групами лікування щодо смерті від усіх

²³Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(2):77-86.

²⁴Bierer G, Balfé D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2006;29(4):572-9.

²⁵Eng CM, GuOon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A - replacement therapy in Fabry's disease. *New England Journal of Medicine* 2001;345(1):9-16.

причин, RR 1,85 (95% CI від 0,08 до 43,96). В групі агальсидаз бета (n = 51) була 1 смерть та не було смертей у групі плацебо (n = 31).

Біль (оцінюється за допомогою опитувальника McGill Pain Questionnaire):

- **акропарестезія (вимірюється інтенсивністю та тривалістю акропарестезії):** жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат.

- **кризи Фабрі:** жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат. В дослідженні *Banikazemi et al., 2007* повідомляли про біль у грудях і втому та не було статистично значущої різниці між групами лікування через 24 місяці: біль у грудях, RR 6,77 (95% CI від 0,39 до 118,36) і втому, RR 6,77 (95% CI від 0,39 до 118,36). В дослідженні *Eng et al., 2001* повідомили про біль, пов'язаний із хворобою Фабрі, протягом від 3 місяців і до 6 місяців; не було статистично значущої різниці між групами лікування для болю, пов'язаного із хворобою Фабрі, RR 3,00 (95% CI від 0,33 до 27,18).

Вторинні кінцеві точки:

Функція нирок: в дослідженні *Banikazemi et al., 2007* повідомляли про ниркову недостатність, визначену авторами як 33% збільшення рівня креатиніну в сироватці крові; повідомлялося про термінальну стадію ниркової недостатності. Не було статистично значущої різниці щодо ниркової недостатності між групами, RR 0,87 (95% CI від 0,37 до 2,04).

Симптоми та ускладнення захворювання, такі як ниркова недостатність, шкірні, цереброваскулярні та серцеві ускладнення:

Серцеві ускладнення: в дослідженні *Bierer et al., 2006* повідомляли результати кардіопульмонального навантажувального тесту. Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами за жодною з оцінюваних субгруп (середній резерв частоти серцевих скорочень, MD 21,30 (95% CI від -1,28 до 43,88); середнє максимальне споживання кисню, виміряне при пікових навантаженнях (в мл/(кг·хв)), MD 0,22 (95% CI від -0,94 до 1,38); максимальне споживання кисню, виміряне при піковому навантаженні, MD 2,60 (95% CI від -13,16 до 18,36); та кисневий пульс (oxygen pulse) при піковому навантаженні, MD 2,10 (95% CI від -3,67 до 7,87)). Не було жодних суттєвих відмінностей між групами лікування за результатами кардіореспіраторного тесту з фізичним навантаженням, RR 1,50 (95% CI від 0,34 до 6,70). В дослідженні *Banikazemi et al., 2007* повідомляли про серцеві ускладнення, жодних суттєвих відмінностей між досліджуваними групами не було, RR 0,46 (95% CI від 0,11 до 1,90).

Цереброваскулярні ускладнення: за результатами дослідження *Banikazemi et al., 2007* не було суттєвої різниці щодо кількості цереброваскулярних подій між групами, RR 0,12 (95% CI від 0,01 до 2,48).

Відсоток учасників, які набрали нульові бали за мікросудинними ендотеліальними відкладеннями глоботріазилцераміду в шкірі: для учасників, які досягли нульового бала за мікросудинними ендотеліальними відкладеннями Gb3 в шкірі через 5 місяців, спостерігалася статистично значуща різниця між групами (дослідження *Eng et al., 2001*) на користь агальсидаз бета порівняно з плацебо за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах,

RR 19,67 (95 % CI від 4,13 до 93,63), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 11,00 (95% CI від 2,88 до 42,08). Не було суттєвої різниці між проаналізованими учасниками у кожній групі за визначенням відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах, RR 1,50 (95% CI від 0,10 до 22,62) або в клітинах периневрію, RR 1,04 (95% CI від 0,07 до 15,72), відповідно.

Також у дослідженні *Eng et al., 2001* повідомляли про учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 в ендотелії мікросудин шкіри. Була статистично значуща різниця на користь учасників, які отримували агальсидазу бета, порівняно з плацебо за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 2,81 (95% CI від 1,72 до 4,59), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 2,79 (95% CI від 1,67 до 4,67). Не було суттєвої різниці між групами за визначенням відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах, RR 1,50 (95% CI від 0,10 до 22,62) або в клітинах периневрію, RR 1,49 (95% CI від 0,68 до 3,25).

Дані ехокардіографії: жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат.

Гістологічний аналіз мікросудинних капілярних ендотеліальних відкладень Gb3 у зразках біопсії: жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат.

Побічні реакції лікування:

Будь-які побічні реакції: у 2 дослідженнях повідомляли про побічні реакції за період від 3 до 6 місяців (*Eng et al., 2001*) та через 24 місяці (*Banikazemi et al., 2007*). Існували статистично значущі відмінності на користь плацебо порівняно з агальсидазою бета щодо виникнення ознобу: за період від 3 до 6 місяців, RR 29,00 (95% CI від 1,81 до 464,38) та через 24 місяці, RR 10,94 (95% CI від 1,54 до 77,95). За період від 3 до 6 місяців не було статистично значущої різниці щодо лихоманки при порівнянні агальсидазу бета з плацебо, RR 7,00 (95% CI від 0,92 до 53,36). Проте через 24 місяці спостерігалася статистично значуща різниця на користь агальсидазу бета порівняно з плацебо щодо виникнення лихоманки, RR 8,51 (95% CI від 1,18 до 61,58). В дослідженні *Eng et al., 2001* повідомляли про відчуття холоду (chills), і не було статистично значущої різниці в період від 3 до 6 місяців, RR 9,00 (95% CI від 0,51 до 159,94). Щодо артеріальної гіпертензії не було статистично значущої різниці між групами в обох досліджуваних часових періодах: від 3 до 6 місяців, RR 7,00 (95% CI від 0,38 до 129,74); через 24 місяці - RR 2,13 (95% CI від 0,47 до 9,60).

В дослідженні *Banikazemi et al., 2007* повідомляли про блювання; не було статистично значущої різниці через 24 місяці щодо даної побічної реакції, RR 8,00 (95% CI від 0,47 до 137,27). В іншому дослідженні (*Eng et al., 2001*) повідомляли про головний біль у період від 3 до 6 місяців; не було статистично значимої різниці щодо головного болю, RR 2,50 (95% CI від 0,53 до 11,86).

Серйозні побічні реакції: жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат.

Якість життя (визначена за короткою формою 36 (SF-36) та вплив клінічних змінних на бальні оцінки домену в рамках SF-36): жодне з включених досліджень не повідомило про такий результат.

Порівняння агалсидази бета та агалсидази альфа

Для порівняння агалсидази бета та агалсидази альфа було включено 2 клінічні дослідження (*Sirrs et al., 2014*²⁶ та *Vedder et al., 2007*²⁷), в яких приймали участь 184 пацієнти.

Дослідження *Vedder et al., 2007* було рандомізованим клінічним дослідженням, учасники якого проходили лікування протягом щонайменше 12 місяців. Всього в дослідженні участь 36 учасників (18 чоловіків і 18 жінок) віком від 19 до 76 років. Загалом за 34 учасниками спостерігали щонайменше 12 місяців, а підгрупа учасників (25 із 34) перебувала під наглядом протягом понад 24 місяців лікування. Дві пацієнтки вийшли з дослідження після 6 місяців лікування агалсидазою альфа або агалсидазою бета. В дослідженні *Vedder et al., 2007* порівнювали агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг кожні два тижні з агалсидазою бета у дозуванні 0,2 мг/кг кожні два тижні, що не відповідає визначеному уповноваженим органом PICO.

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

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

Отже, результати даного систематичного огляду засновані на даних 9 досліджень, з них порівняння агалсидази бета з плацебо - 3 дослідженнями, порівняння агалсидази альфа і агалсидази бета - 2 досліджень. Результати порівняння агалсидази бета та плацебо засновані на даних досліджень *Banikazemi et al., 2007, Bierer et al., 2006, Eng et al., 2001* за участі пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі.

При порівнянні агалсидази бета з плацебо було виявлено статистично значущу відмінність на користь учасників, які отримували агалсидазу бета порівняно з плацебо щодо зміни концентрації Gb3 у тканинах нирок, mean difference (MD) -1,70 (95% CI від -2,09 до -1,31), у тканинах серця, MD -0,90 (95% CI від -1,18 до -0,62) та за композитним результатом, MD -4,80 (95% CI від -5,45 до -4,15). Спостерігалася статистично значуща різниця на користь пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з плацебо щодо відсотка учасників, які

²⁶Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K5, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;111:499–506.

²⁷Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007;2(7):e598.

досягли нульового бала за мікросудинними ендотеліальними відкладеннями Gb3 в шкірі через 5 місяців за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 19,67 (95 % CI від 4,13 до 93,63), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 11,00 (95% CI від 2,88 до 42,08). Була статистично значуща різниця на користь пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з плацебо щодо відсотка учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 в ендотелії мікросудин шкіри за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 2,81 (95% CI від 1,72 до 4,59), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 2,79 (95% CI від 1,67 до 4,67). Через 24 місяці лікування спостерігалася статистично значуща різниця на користь агалсидази бета в порівнянні з плацебо щодо виникнення лихоманки, RR 8,51 (95% CI від 1,18 до 61,58) за даними дослідження *Eng et al., 2001*. Не було статистично значущої різниці за наступними кінцевими точками: смерті, болю у грудях та втоми, болю, пов'язаного із хворобою Фабрі, за результатами кардіопульмонального тесту з фізичним навантаженням, серцевих ускладнень та цереброваскулярних ускладнень. Не повідомляли результат за наступними кінцевими точками: акропарестезія, ехокардіографічні параметри, гістологічний аналіз мікросудинних капілярних ендотеліальних відкладень Gb3 за даними біопсії, серйозні побічні реакції, якість життя.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *R. El Dip et al., 2016* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁸. В систематичному огляді *R. El Dip et al., 2016* чітко визначене клінічне питання; в публікації зазначені критерії/виключення; наведена інформація щодо пошуку, відбору та вилучення даних; представлено характеристики включених та виключених досліджень. Методологічна якість включених досліджень оцінена, використовуючи інструмент оцінки ризику Cochrane та повідомлена належним чином. Зазначені джерела підтримки, про конфлікт інтересів не зазначено. Таким чином, публікація *R. El Dip et al., 2016* відповідає більшості критеріїв оцінки SIGN та має високу методологічну якість.

Систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій *R. El Dip et al., 2017*²⁹ був проведений з метою оцінити ефективність та безпеку ФЗТ при хворобі Андерсона-Фабрі.

Критеріями включення були:

- дизайн дослідження (когортні дослідження з кількістю учасників більше 5);
- учасники: пацієнти з генетично, ферментативно та/або підтвердженою біопсією хворобою Андерсона-Фабрі незалежно від віку, статі чи тяжкості захворювання;
- втручання: агалсидаза альфа, агалсидаза бета або пацієнти, які не отримували лікування;

²⁸<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

²⁹El Dib R. et al., 2017, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies, PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 10.1371/journal.pone.0173358

- кінцеві клінічні точки: смертність від будь-яких причин; ниркові порушення: термінальна стадія захворювання нирок, що потребує діалізу або трансплантація нирки; серцево-судинні порушення: інфаркт міокарда, потреба в серцево-судинних пристроях, тяжка аритмія або застійна серцева недостатність; цереброваскулярні порушення: інсульт або ТІА.

Критеріями виключення були: РКД, дослідження переходу (switching studies); дослідження, в яких пацієнти отримували або агальсидазу альфа або бета в одному наборі даних; дослідження, в яких не було зазначено лікарський засіб, що використовувався для ФЗТ.

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

Автори планували провести аналіз чутливості за віком, періодом спостереження, статтю та фенотипом. Однак кількості досліджень, що містили інформацію щодо статі та фенотипу було недостатньо для того, щоб провести аналіз чутливості за вказаними параметрами. Автори розглядали суперечливі результати між первинним аналізом і аналізом чутливості, коли різниця між пропорціями становила більше 3%. Для перевірки гетерогенності було використано статистику I^2 ; автори припускали, що гетерогенність була значущою, якщо $I^2 > 50\%$ з $p < 0,1$.

Пошук був проведений у базах даних Medline, EMBASE та LILACS. Загалом було виявлено 1 987 посилань. На основі заголовків та рефератів було оцінено 208 повних текстів, з яких було включено 77 когортних досліджень за участю 15 305 пацієнтів. Частка чоловіків у включених дослідженнях становила 66,4%. Середній вік пацієнтів становив 35,1 років. У включених дослідженнях приймали участь 277 дітей. Для проведення мета-аналізу було включено 39 досліджень. З включених 77 досліджень було 29 когортних досліджень, в яких вивчали агальсидазу альфа, в 31 когортному дослідженні - агальсидазу бета та в 20 дослідженнях приймали участь неліковані пацієнти.

У таблиці 4 представлено результати за визначеними у систематичному огляді з мета-аналізом пропорцій клінічними точками.

Таблиця 4. Результати за клінічними точками

Група	Смертність від будь-якої причини, CI 95%	Ниркові порушення, CI 95%	Серцево-судинні порушення, CI 95%	Цереброваскулярні порушення, CI 95 %	Побічні реакції, CI 95%
Агальсидазу альфа	9% (0,03-0,16) $I^2=68,9\%$, $p=0,0066$ 6 КД (n=344)	15,3% (0,048-0,303) $I^2=77,2\%$, $p=0,0005$ 6 КД (n=168)	28% (0,07-0,55) $I^2=96,7\%$, $p<0,0001$ 4 КД (n=524)	11,1% (0,058-0,179) $I^2=70,5\%$, $p=0,0024$ 7 КД (n=461)	31,3% (0,149-0,507), $I^2=93,4\%$, $p<0,0001$, 9 КД (n=482)

Агалсидаза альфа, аналіз чутливості **	12% (0,06-0,20) $I^2=62,2\%$, $p=0,0475$ 4 КД (n=309)	16,8% (0,041-0,356) $I^2=81,4\%$, $p=0,0002$ 5 КД (n=152)	35% (0,11-0,65) $I^2=95,1\%$, $p<0,0001$ 3 КД (n=426)	10,5% (0,043-0,190) $I^2=71,2\%$, $p=0,0077$ 5 КД (n=339)	27% (0,088-0,505), $I^2=93,8\%$, $p<0,0001$, 6 КД (n=349)
Агалсидаза бета	4,4% (0,002-0,201) $I^2=H3$ 2 КД (n=1053)	6% (0,04-0,07) $I^2=H3$ 1 КД (n=1044)	7% (0,05-0,08) $I^2=H3$ 3 КД (n=1069)	3,5% (0,024-0,046) $I^2=0\%$, $p=0,4209$ 3 КД (n=1062)	34,1% (0,071-0,688), $I^2=93,3\%$, $p<0,0001$, 5 КД (n=1089)
Агалсидаза бета, аналіз чутливості *	-	-	7% (0,05-0,08) $I^2=H3$ 2 КД (n=1053)	-	19,5% (0,055-0,393), $I^2=74,8\%$, $p=0,0077$, 4 КД (n=1073)
Відсутність терапії	10,8% (0,0205-0,2521) $I^2=95,6\%$, $p<0,0001$ 6 КД (n=812)	21,4% (0,1522-0,2835) $I^2=89,6\%$, $p<0,0001$ 11 КД (n=1698)	26,2% (0,149-0,394) $I^2=98,8\%$, $p<0,0001$ 14 КД (n=5854)	17,8% (0,123-0,240) $I^2=95,2\%$, $p<0,0001$ 15 КД (n=5544)	37% (0,13-0,65), $I^2=H3$, 1 КД (n=11)

КД – когортні дослідження; H3 – не застосовується.

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

**Аналіз чутливості проведено з виключенням пацієнтів дитячого віку.

Рівень смертності від будь-якої причини у первинному аналізі був вищим у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) та агалсидазу бета (4,4%). Істотної різниці між групами не було. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком групи агалсидази бета, оскільки статистика I^2 не застосовувалась.

Не спостерігалось статистично значущої відмінності щодо виникнення ниркових порушень між пацієнтами, які отримували агалсидазу бета та агалсидазу альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення ниркових порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами.

Не було статистично значущої різниці щодо виникнення серцево-судинних порушень між агалсидазою бета та агалсидазою альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення серцево-судинних порушень на користь застосування агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком агалсидази бета, оскільки I^2 не застосовувалась. Результати аналізу чутливості, що виключав

пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу бета, були послідовними з первинним аналізом.

Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення цереброваскулярних порушень на користь агалсидазі бета порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком агалсидази бета, оскільки I^2 становила 0%.

Композитний результат: Дані з 7 та 4 досліджень, які включали групи агалсидази альфа (період спостереження від 1 року до 15 років) та агалсидази бета (період спостереження від 2 років до 9,5 років), показали, що пацієнти з хворобою Фабрі, які отримують агалсидазу альфа, матимуть більшу ймовірність вищих показників за композитним результатом (смерть, ниркові, серцево-судинні або цереброваскулярні події) порівняно з пацієнтами, які отримують агалсидазу бета протягом багатьох років, проте статистично значимої різниці у результаті не було ($p=0,5878$).

Не було статистично значущої різниці щодо частоти побічних реакцій між групою агалсидази альфа, агалсидази бета та нелікованими пацієнтами. Існувала значуща гетерогенність у всіх аналізах, за винятком групи відсутності терапії, оскільки статистика I^2 не застосовувалась. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу бета, не є послідовними з первинним аналізом.

За висновками авторів систематичного огляду з мета-аналізом пропорцій при терапії агалсидазою бета спостерігалась нижча частота ниркових, серцево-судинних і цереброваскулярних порушень, порівняно з відсутністю ФЗТ, і нижча частота цереброваскулярних порушень порівняно з агалсидазою альфа. Частота побічних реакцій при терапії агалсидазою бета та агалсидазою альфа статистично не відрізнялась.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *R. El Dip et al., 2017* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses). У систематичному огляді з мета-аналізом пропорцій було чітко визначене клінічне питання. Критерії включення та виключення зазначені у публікації. Пошук був проведений у базах даних Medline, EMBASE та LILACS. Відбір та видалення даних були проведені двома незалежними експертами. При відборі досліджень два експерти незалежно перевірили всі назви та анотації, виявлені під час пошуку, повні тексти статей усіх потенційно релевантних досліджень і оцінили їх відповідно до критеріїв прийнятності; розбіжності вирішувались шляхом обговорення або за допомогою третьої сторони. Проведено аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, автори зауважують про наявність ряду неврахованих факторів у сформованих когортах, які визначають неоднорідність результатів за критерієм I^2 . Були використані відповідні методи для об'єднання результатів. Інформація щодо джерел підтримки зазначена. Характеристики включених досліджень представлені недостатньо та обмежені критеріями включення/виключення. В публікації не представлена інформація щодо переліку виключених досліджень,

оцінки методологічної якості включених досліджень та ризику упередженості не представлені. За результатами оцінки встановлено, що публікація *R. El Dip et al., 2017* має прийнятну методологічну якість.

За результатами систематичного огляду з мета-аналізом пропорцій когортних клінічних досліджень *R. El Dip et al., 2017* встановлено, що смертність від будь-яких причин у первинному аналізі була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) і агалсидазу бета (4,4%), однак істотної різниці між групами не було. Не спостерігалось статистично значущої відмінності щодо виникнення ниркових порушень між пацієнтами, які отримували агалсидазу бета та агалсидазу альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення ниркових порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці щодо виникнення серцево-судинних порушень між агалсидазою бета та агалсидазою альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення серцево-судинних порушень на користь застосування агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення цереброваскулярних порушень на користь агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці щодо частоти побічних реакцій між групою агалсидази бета, агалсидази альфа та нелікованими пацієнтами.

Даний аналіз має низку обмежень. При інтерпретації результатів необхідно враховувати значну неоднорідність клінічних результатів у всіх досліджуваних групах. Автори пояснюють цю неоднорідність як клінічними, так і методологічними відмінностями. Автори вказують на неоднорідність даних, проте не розкривають причинно-наслідкові зв'язки результативних показників (пропорцій) з клінічно-демографічними характеристиками когорти в окремих дослідженнях, де отримані високі значення пропорцій за смертністю чи ускладненнями і характеристики досліджень з мінімальними пропорціями.

Автори планували провести аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, статтю та фенотипом. Однак було недостатньо кількості досліджень, які б містили інформацію щодо статі та фенотипу для проведення аналізу чутливості за даними параметрами. Методологічний підхід мета-аналізу пропорцій є прийнятним в даному випадку, але він більше підходить до аналізу смертності від всіх причин, коли не враховується (можна не враховувати) певна різноманітність клінічних чинників у групах порівняння. У випадку аналізу певної когорти за визначеним результативним параметром (наприклад, ниркові порушення), на думку уповноваженого органу, потребує також більш деталізованого визначення клінічних характеристик когорт за потенційно вагомими клінічними параметрами для стандартизації груп порівняння (наприклад, кліренс креатиніну і його динаміка, чи інші параметри). Ці елементи аналізу відсутні в даному мета-аналізі, що знижує методологічну якість дослідження. При цьому не можливо відповісти на питання, які чинники зумовлюють значну варіабельність пропорцій і наявність причинно-наслідкових

зв'язків. Це не дозволяє більш чітко стандартизувати групи порівняння, а, отже, висновки авторів є недостатньо обґрунтованими.

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

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

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

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

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

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

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22), що представлено у таблиці 5.

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

Кількість пацієнтів із хворобою Фабрі у 2022 році становить 16 осіб серед яких 15 осіб >18 років та 1 особа <18 років, з них 10 дорослих пацієнтів та 1 дитина лікуються заявленим лікарським засобом агалсидаза бета. Розрахунки витрат на одне введення та на одного пацієнта було проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а вага дитини - 30 кг. Для розрахунку витрат лікування агалсидазою бета було використано підхід раціоналізації витрат.

Відповідно до інструкції для медичного застосування, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій агалсидази бета необхідно вводити у дозуванні 1 мг/кг маси тіла один раз на два тижні. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 5. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта

Параметри	Агалсидаза бета		Агалсидаза альфа	
Склад діючих речовин	1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета;		1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа; 1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;	
Форма випуску та дозування	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій		концентрат для розчину для інфузій	
Схема застосування	1 мг/кг маси тіла один раз на два тижні		0,2 мг/кг маси тіла через тиждень	
Кратність введення в рік	26		26	
Ціна за 1 флакон, грн*	80 316,50 ³⁰ (35 мг) 13 395,26 ³¹ (5 мг)		38 403,00 ³²	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на 1 введення	2 (35 мг)	1 (35 мг)	4	2
Витрати на 1 введення, грн	160 633,00	80 316,50	153 612,00	76 806,00
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	4 176 458,00	2 088 229,00	3 993 912,00	1 996 956,00

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

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ агалсидаза бета необхідно 2 флакони (35 мг) для одного дорослого пацієнта та 1 флакон (35 мг) для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить 4 176 458,00 грн та 2 088 229,00 грн на 1 рік відповідно. На одне ведення ЛЗ агалсидаза альфа необхідно 4 флакони для одного дорослого пацієнта та 2 флакони для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить 3 993 912,00 грн та 1 996 956,00 грн на 1 рік відповідно. Отже, проведений аналіз витрат для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта свідчить про те, що найменш

³⁰закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 09.09.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012871-c>

³¹ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 09.09.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012812-c>

³²закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 05.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-003683-b>

витратною опцією лікування є терапія агалсидазою альфа. Різниця витрат для лікування одного дорослого пацієнта на 1 рік становить 182 546,00 грн, для однієї дитини - 91 273,00 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні 11 пацієнтів агалсидазою бета (таблиця 6). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг, вага дитини - 30 кг), за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта, тобто кількості флаконів, що наразі закуповується МОЗ України для їх лікування), а також індивідуалізованим підходом з використанням методу мінімізації залишків (відповідно до маси тіла кожного пацієнта, проте з урахуванням можливості комбінування флаконів по 35 мг та по 5 мг з метою мінімізації невикористаних залишків лікарського засобу).

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні агалсидази бета: 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)	11		
• дорослі	10	10	10
• діти	1	1	1
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн			
	Стандартизований підхід*	Індивідуалізований підхід (відповідно до діючої практики)**	Індивідуалізований підхід (з використанням методу мінімізації залишків)
Витрати на агалсидазу бета та вплив на бюджет, грн	43 852 809,00	58 818 688,76	51 867 469,16
дорослі	41 764 580,00	54 642 230,76	47 689 579,60
діти	2 088 229,00	4 176 458,00	4 177 889,56

*розрахунок проводився з урахуванням того, що 1 флакон містить номінальну кількість 35 мг агалсидази бета у флаконі

**розрахунок проводився відповідно до кількості флаконів, що наразі закуповуються МОЗ України індивідуально для кожного пацієнта, відповідно до додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали що витрати на закупівлю агалсидази бета на рік лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro з номінальною кількістю 35 мг у флаконі

(ідентифікатор закупівлі: UA-2021-09-09-012871-с), що становить 80 316,50 грн, становлять 4 176 458,00 грн для дорослого пацієнта та 2 088 229,00 грн для дитини, для лікування когорти пацієнтів (10 дорослих і 1 дитина) за стандартизованим підходом становлять 43 852 809,00 грн, за індивідуалізованим підходом (відповідно до діючої практики) становлять 58 818 688,76 грн та за індивідуалізованим підходом (з використанням методу мінімізації залишків) - 51 867 469,16 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу агалсидаза бета було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі агалсидази бета вплив на бюджет на 1 рік при трьох підходах буде середнім (вартість знаходиться у діапазоні від 38 млн до 100 млн грн).

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано перелік відшкодувань у референтних країнах та країнах Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022 (таблиця 7).

Таблиця 7. Ціни на лікарський засіб агалсидаза бета в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за флакон	Ціна в еквіваленті*
Албанія ³³	відсутня	
Білорусь ³⁴	відсутня	
Болгарія ³⁵	4 750,20 лев (35 мг)	90 695,09 грн
Боснія і Герцеговина ³⁶	відсутня	
Греція ³⁷	2 539,52 євро (35 мг)	94 816,79 грн
	368,65 євро (5 мг)	13 764,10 грн
Естонія ³⁸	відсутня	
Латвійська Республіка ³⁹	відсутня	
Литва ⁴⁰	відсутня	
Молдова ⁴¹	відсутня	
Північна Македонія ⁴²	відсутня	
Республіка Польща ⁴³	11 374,31 злотих (35 мг)	89 652,31 грн
	1 624,91 злотих (5 мг)	12 807,54 грн

³³ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

³⁴ https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drugregprice/results

³⁵ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/view-medicament.xhtml>

³⁶ https://www.fmoh.gov.ba/images/federalno_ministarstvo_zdravstva/preporucujemo/Odluka_o_listi_lijekova_2021.pdf

³⁷ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-menswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³⁸ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³⁹ https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti?utm_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com.ua%2F

⁴⁰ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos>

⁴¹ <http://www.cnam.md/?page=157>

⁴² https://fzo-org-mk.translate.goog/sifarnik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

⁴³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

Румунія ⁴⁴	13 177,87 румунських лей (35 мг)	99 707,72 грн
Сербія ⁴⁵	відсутня	
Словацька Республіка ⁴⁶	2 364,25 євро (35 мг)	88 272,82 грн
Словенія ⁴⁷	3 149,37 євро (35 мг)	117 586,45 грн
	567,67 євро (5 мг)	21 194,81 грн
Угорщина ⁴⁸	823 052,00 форинтів (35 мг)	75 853,30 грн
	117 580,00 форинтів (5 мг)	10 836,29 грн
Хорватія ⁴⁹	23 256,07 кун (35 мг)	115 484,99 грн
	3 630,96 кун (5 мг)	18 030,62 грн
Чеська Республіка ⁵⁰	70 472,10 чеських крон (35 мг)	106 913,22 грн
Чорногорія ⁵¹	відсутня	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022⁵²

Отже, ціни на агалсидазу бета з дозуванням 35 мг у флаконі знайдено у переліках 9-ти з 19 країн. Ціна за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 80 316,50 грн за 1 флакон (35 мг), є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи у гривневому еквіваленті, окрім ціни у Угорщині, яка є на 5,34% нижчою.

Ціни на агалсидазу бета з дозуванням 5 мг у флаконі знайдено у переліках 5-ти з 19 країн, ціна за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 13 395,26 грн за 1 флакон (5 мг), є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи у гривневому еквіваленті, окрім ціни у Польщі, яка є на 4,39% нижчою, та ціни в Угорщині, що є нижчою на 19,10%.

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 агалсидаза бета (таблиця 8).

Таблиця 8. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ агалсидаза бета

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

⁴⁴<https://cnas.ro/lista-medicamente/>

⁴⁵<https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

⁴⁶<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>

⁴⁷ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴⁸http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdó_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴⁹<https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljen-liste-lijekova>

⁵⁰<https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁵¹https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20Ljekova%20decembar%202022_g.pdf

⁵²<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.08.2022&period=daily>

for Health and Care Excellence, NICE)⁵³	
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)⁵⁴	Оцінка не проводилась
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS)⁵⁵, 2002	Рекомендовано включити Фабразим 35 мг до переліку лікарських засобів, дозволених до використання установами та різними державними структурами за показаннями та дозуванням у реєстраційному посвідченні. Комітет бажає отримати додаткові дані за результатами моніторингу пацієнтів через 12 місяців. Економічна оцінка не проводилась.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH)⁵⁶, 2004	Не рекомендовано. Вартість лікування агалсидазою бета становить 290 599 доларів США (10 626 798,59 грн) (без урахування роздрібною надбавки) для пацієнта з масою тіла 70 кг із хворобою Фабрі. Заявником не було надано достовірного дослідження ефективності витрат лікарського засобу. Варто зауважити: ефективність витрат використання агалсидази бета не було доведено із використанням загальноприйнятих критеріїв, хоча це лише один із факторів, які можуть бути використані при прийнятті будь-якого подальшого рішення щодо фінансування. Агалсидаза бета продемонструвала біологічний ефект для лікування тяжкого захворювання, при якому пацієнти не мають інших варіантів лікування. Агалсидаза бета є дороговартісним методом лікування. Важко обґрунтувати рекомендацію відшкодування витрат для лікарського засобу, який, на даний час, має мало доказів ефективності на основі клінічних кінцевих точок. Відшкодування агалсидази бета підняло б питання рівності, оскільки лікарські засоби, які не продемонстрували ефективності витрат для інших захворювань, зазвичай, не відшкодовуються.
Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних	Оцінка не проводилась Через Програму «Ліки, що рятують життя» австралійський уряд забезпечує доступ пацієнтів, для лікування хвороби Фабрі, наразі доступні лікарські

⁵³ <https://www.nice.org.uk/>

⁵⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Agalsidase>

⁵⁵ Haute Autorité de Santé - FABRAZYME (agalsidase bêta)

⁵⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Fabrazyme_2004Nov24.pdf

переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), 2018⁵⁷	засоби: агалсидаза альфа, агалсидаза бета та мігаластат. ⁵⁸ Детальна інформація щодо загальних, початкових та поточних вимог щодо доступу до лікування хвороби Фабрі у рамках програми “Ліки, що рятують життя” представлена у висновку уповноваженого органу вище.
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT) ⁵⁹	Оцінка не проводилась
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)⁶⁰	Оцінка не проводилась
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)⁶¹	Оцінка не проводилась
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC)⁶²	Оцінка не проводилась
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN)⁶³,	Звіт переоцінки терапевтичного значення агалсидази альфа та агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі у порівнянні з відсутністю ферментної терапії та у порівнянні між собою. При проведенні оцінки в 2007 році Комітет фармацевтичної допомоги (CFH Commissie Farmaceutische Hulp) дійшов висновку, що

⁵⁷ <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=agalsidase&search-type=medicines>

⁵⁸ <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-fabry-disease-guidelines.pdf>

⁵⁹ <https://www.aotm.gov.pl/en/>

⁶⁰ https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf

⁶¹ <https://www.aifa.gov.it/>

⁶² <https://pharmac.govt.nz/search?keyword=galufase>

⁶³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?trefoord=Agalsidase&search-submit=>

2012	агалсидаза альфа та агалсидаза бета мають додаткову терапевтичну перевагу у порівнянні з відсутністю ферментної терапії. Це було умовою для тимчасового включення до Політики щодо лікарських засобів для лікування орфанних захворювань. Щоб залишатися включеними до переліку лікарських засобів, витрати мають бути переоцінені через 4 роки після попереднього включення. Для повторної оцінки необхідні додаткові дані про фармакотерапевтичну цінність лікарських засобів. Таким чином, повторна оцінка базується не лише на даних опублікованих досліджень, а й на «опитуванні результатів», яке заявник для повторної оцінки провів між 2007 ($t = 0$) і 2011 роками ($t = 4$). Комітет зазначає, що необхідні рандомізовані випробування достатньої якості та розміру, щоб довести ефективність терапії. Опубліковані РКД з агалсидазою альфа та бета є невеликими та не тривалими. Оскільки РКД та інші доступні дослідження показують, що застосування ферментної терапії є більш сприятливим, ніж природний перебіг захворювання, Комітет вважає, що ферментна терапія має додаткову цінність порівняно з відсутністю ферментної терапії. Недостатньо даних, щоб стверджувати про можливу різницю в ефективності агалсидази альфа та агалсидази бета. Частково на підставі інших критеріїв препарати можна вважати терапевтично еквівалентними. Комітет рекомендує ферментну терапію агалсидазою альфа або агалсидазою бета, оскільки є докази того, що ці препарати більш ефективні, ніж відсутність ферментної терапії. З 1 лютого 2002 р. вартість агалсидази альфа та бета відшкодовувалась зі схеми субсидування орфанних препаратів, оскільки терапевтична цінність та ефективність ще не були повністю зрозумілі. Таким чином, мета цієї субсидії полягала в тому, щоб дослідити терапевтичну цінність та ефективність лікування на практиці, і водночас дозволити відповідним пацієнтам лікуватися єдиними доступними лікарськими засобами для цього захворювання. У червні 2007 р. агалсидазу альфа та бета тимчасово включили до Політики щодо лікарських засобів для лікування орфанних захворювань (100% відшкодування).
------	--

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

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

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

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

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

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

Витрати на лікування з дисконтуванням 4%

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

Витрати на лікування без дисконтування

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

чоловіки+жінки	9 918 352 (370 316 549,45грн)	270 964 (10 116 847,39 грн)	9 647 388 (360 199 702,06 грн)
чоловіки	9 615 920 (359 024 797,08 грн)	727 892 (27 176 939,66 грн)	9 343 082 (348 837 981,09 грн)
жінки	10 056 623 (375 479 104,64 грн)	267 517 (9 913 475,47 грн)	9 789 106 (365 490 956,17 грн)

Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER)
для ФЗТ у порівнянні із стандартною терапією
становить

	ICER з дисконтуванням (євро)	ICER без дисконтування (євро)
чоловіки+жінки		
додаткові витрати на рік без ураження органів	3 318 239 (123 891 430,42 грн)	6 560 885 (244 960 482,80 грн)
QALY	3 282 252 (122 547 801,80 грн)	6 065 529 (226 465 623,51 грн)
чоловіки		
	ICER з дисконтуванням (євро)	ICER без дисконтування (євро)
додаткові витрати на рік без ураження органів	2 982 022 (111 338 264,40 грн)	5 917 091 (220 923 468,12 грн)
QALY	2 947 380 (110 044 853,37 грн)	5 451 797 (203 551 018,70 грн)
жінки		
	ICER з дисконтуванням (євро)	ICER без дисконтування

			(євро)
	додаткові витрати на рік без ураження органів	3 797 767 (141 795 327,60 грн)	7 527 013 (281 032 320,87 грн)
	QALY	3 742 702 (139 739 393,22 грн)	6 955 612 (261 191 667,44 грн)
Академічний медичний центр стверджує, що агалсидаза альфа і бета демонструють лише невелику користь для здоров'я в когорті від народження до 70 років, якщо пацієнти починають ферментну терапію, як тільки з'являються симптоми. Оскільки ферментна терапія є дороговартісним лікуванням, ICER становить мільйони євро. Різниця між лікуванням агалсидазою альфа та бета не вивчалася, оскільки дані є обмеженими. Через високі витрати, пов'язані з лікуванням, важливо обмежити його використання для тих груп, які отримують від нього найбільшу користь. Показник ефективності витрат агалсидази альфа або бета порівняно зі стандартним лікуванням у базовому аналізі становить 3 282 252 євро (122 547 801,80 грн) за QALY. ICER чутливий до зміни вартості агалсидази альфа та бета, ймовірностей переходу між станами, корисності та того, чи включались інгібітори АПФ або лікування БРА (блокаторами рецепторів ангіотензину). Лікування ФЗТ є найбільш економічно ефективним у чоловіків із класичною мутацією, які розпочинають ферментну терапію одразу після появи симптомів, але не лікуються інгібіторами АПФ або БРА. ФЗТ є найменш рентабельною у жінок, які отримують інгібітори АПФ або БРА після появи симптомів. Комітет вважає, що результати дослідження надають достатню підтримку для встановлення рентабельності та ефективності використання агалсидази альфа та бета у пацієнтів із хворобою Фабрі в клінічній практиці Нідерландів.			
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic	Оцінка не проводилась		

Review, ICER)⁶⁴

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁶⁵

Уповноваженим органом було додатково проаналізовано публікації, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі.

1. Систематичний огляд клінічної ефективності та ефективності витрат ферментної замісної терапії для лікування хвороби Фабрі та мукополісахаридозу типу 1, 2007⁶⁶ (A Systematic Review of the Clinical Effectiveness and Cost Effectiveness of Enzyme Replacement Therapies for Fabry's Disease and Mucopolysaccharidosis Type 1)

Результати свідчать про позитивний вплив ФЗТ при лікуванні хвороби Фабрі на показники болю, серцево-судинні функції та деякі кінцеві точки, що відображають нейросенсорну функцію. Функція нирок, схоже, стабілізується за допомогою ФЗТ.

Модель динамічного прийняття рішень була побудована на основі когорти пацієнтів чоловічої статі віком від народження, за якими спостерігали до смерті, проте було використано багато припущень. Передбачуваний додатковий коефіцієнт ефективності витрат (ICER) становив 252 000 фунтів стерлінгів (11 197 494 грн) за QALY (агалсидаза бета). Однофакторний аналіз чутливості навколо ключових припущень продемонстрував ICER в діапазоні від 602 000 фунтів стерлінгів (26 749 569 грн) до 241 000 фунтів стерлінгів (10 708 714,50 грн). Вартість ФЗТ була прийнята як 65,1 фунтів стерлінгів/мг на основі вартості агалсидази бета. Вартість за мг мала бути зменшена до 9 фунтів стерлінгів, щоб отримати ICER 30 000 фунтів стерлінгів за QALY.

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

2. Якість економічної оцінки ультра орфанних лікарських засобів у Європі – систематичний огляд, 2015⁶⁷ (The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review)

Надзвичайно високі ціни спонукали ініціативи щодо оцінки ефективності витрат та рентабельності в країнах-членах ЄС. Мета огляду полягала в оцінці якості досліджень ефективності витрат та рентабельності ультра орфанних лікарських засобів. Економічна оцінка ультра орфанних лікарських засобів можлива за умови використання фармакоекономічного моделювання. Найбільш відповідним типом моделі є модель Маркова. Однак слід усвідомлювати, що більшість ультра орфанних лікарських засобів не відповідатимуть загальноприйнятим критеріям ефективності витрат.

⁶⁴<https://icer.org>

⁶⁵<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

⁶⁶Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess. 2006;10(20):iii-113. doi:10.3310/hta10200

⁶⁷Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jul 30;10:92. doi: 10.1186/s13023-015-0305-y. PMID: 26223689; PMCID: PMC4520069.

У дослідженні була використана модель прийняття рішень для оцінки рентабельності використання агалсидази альфа та бета для лікування хвороби Фабрі. Передбачалося, що лікування агалсидазою альфа або бета повністю відновлює здоров'я пацієнтів, що, поза сумнівом, призвело до недооцінки ICUR (351 622 євро (13 128 334,80 грн) за QALY). Помітні відмінності спостерігалися при порівнянні ICUR, що опубліковані у різних економічних дослідженнях (від 351 622 до 3 282 252 євро (13 128 334,80 - 122 547 801,80 грн) за QALY). Ці відмінності можна пояснити зробленими припущеннями, оскільки дослідження, які припускають виживання з ідеальною якістю життя, або збільшення рівня виживаності після терапії призводять до нижчих, але менш реалістичних ICUR.

Тим не менш, ультра орфанні лікарські засоби часто входять в програми відшкодування, тому необхідні подальші обговорення застосування економічної оцінки та її наслідків у випадку ультра орфанних лікарських засобів.

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

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

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

Станом на 26.09.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5, 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстав оцінки доцільності виключення лікарського засобу з номенклатури, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та щодо доцільності укладання договорів керованого доступу до лікарського засобу

агалсидаза бета. Відповідно до п.22 Порядку висновків уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

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

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел встановлено, що ферментна замісна терапія (агалсидазою альфа або агалсидазою бета) є рекомендована для лікування хвороби Фабрі. Згідно з консенсусними рекомендаціями Європейської робочої групи Фабрі (2015 р.), міжнародної групи експертів з хвороби Фабрі (2018 р.), консенсусними рекомендаціями експертів Франції (2019 р.), Національним протоколом Національного управління охорони здоров'я Франції (2021 р.), рекомендаціями служби охорони здоров'я Ірландії (2022 р.), Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології (2022 р.) пацієнтам чоловічої статі з класичним фенотипом ферментна замісна терапія рекомендована навіть за відсутності симптомів; пацієнтам чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком, а також пацієнтам жіночої статі з класичним фенотипом та з фенотипом з пізнім початком ферментна замісна терапія рекомендована за наявності симптомів та клінічних ознак ураження основних органів (нирки, серце, ЦНС), що характерні для хвороби Фабрі.

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

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

За результатами пошуку вторинних джерел інформації щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази бета з найкращою підтримуючою терапією та агалсидазою альфа при лікуванні хвороби Фабрі проаналізовано та представлені результати систематичних оглядів *El Dip R. et al., 2016* (високої методологічної якості) та *El Dip R. et al., 2017* (прийнятної методологічної якості). Результати систематичного огляду *El Dip R. et al., 2016* засновані на даних 9 рандомізованих клінічних досліджень (за участі пацієнтів чоловічої статі), з них порівняння агалсидази альфа з плацебо представлено даними 2 досліджень, порівняння агалсидази бета з плацебо - 3 дослідженнями, порівняння агалсидази альфа з агалсидазою бета - результатами 2 досліджень.

При порівнянні агалсидази бета з плацебо було виявлено статистично значущу відмінність на користь учасників, які отримували агалсидазу бета, порівняно з плацебо щодо зміни концентрації глоботріазилцераміду у тканинах нирок, mean difference (MD) -1,70 (95% CI від -2,09 до -1,31), у тканинах серця, MD -0,90 (95% CI від -1,18 до -0,62) та за композитним результатом, MD -4,80 (95% CI від -5,45 до -4,15). Спостерігалася статистично значуща різниця на користь пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з плацебо щодо відсотка учасників, які досягли нульового бала за мікросудинними ендотеліальними відкладеннями глоботріазилцераміду в шкірі через 5 місяців за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 19,67 (95 % CI від 4,13 до 93,63), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 11,00 (95% CI від 2,88 до 42,08). Була статистично значуща різниця на користь пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з плацебо щодо відсотка учасників, які досягли нульового бала або зменшення відкладень глоботріазилцераміду в ендотелії мікросудин шкіри за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 2,81 (95% CI від 1,72 до 4,59), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 2,79 (95% CI від 1,67 до 4,67). Через 24 місяці лікування спостерігалася статистично значуща різниця на користь агалсидази бета в порівнянні з плацебо щодо виникнення лихоманки, RR 8,51 (95% CI від 1,18 до 61,58). Не було статистично значущої різниці за наступними кінцевими точками: смерті, болю у грудях та втоми, болю, пов'язаного із хворобою Фабрі, за результатами кардіопульмонального тесту з фізичним навантаженням, серцевих ускладнень та цереброваскулярних ускладнень. Не повідомляли результат щодо серйозних побічних реакцій та якості життя.

Результати систематичного огляду з мета-аналізом пропорцій *El Dip R. et al., 2017* засновані на даних 77 когортних досліджень за участю 15 305 пацієнтів, (1,8% дитячого віку) пацієнтів як чоловічої так і жіночої статі, середній вік яких 35,1 рік, із середнім періодом спостереження 3,8 року. За результатами систематичного огляду з мета-аналізом пропорцій встановлено, що смертність від будь-яких причин у первинному аналізі була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) і агалсидазу бета (4,4%), однак істотної різниці між групами не було. Не спостерігалася статистично значущої відмінності щодо виникнення ниркових порушень між пацієнтами, які отримували агалсидазу бета та агалсидазу альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення ниркових порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці щодо виникнення серцево-судинних порушень між агалсидазою бета та агалсидазою альфа. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення серцево-судинних порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення цереброваскулярних порушень на користь агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці щодо частоти побічних реакцій між групою агалсидази бета, агалсидази альфа та нелікованими пацієнтами.

Необхідно зазначити, що систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій має низку обмежень. При інтерпретації результатів необхідно враховувати значну неоднорідність клінічних результатів у всіх досліджуваних групах. Автори пояснюють цю неоднорідність як клінічними, так і методологічними відмінностями. Автори планували провести аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, статтю та фенотипом. Проте було недостатньо досліджень для проведення аналізу чутливості за статтю та фенотипом. Оскільки у публікації інформація, щодо включених досліджень до мета-аналізу представлена недостатньо детально, можна припустити, що на результати могли вплинути неоднорідність популяції (фенотип, тяжкість захворювання, супутня патологія), різний період спостереження та тривалість терапії.

Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі на одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, становлять 4 176 458,00 грн для дорослого пацієнта та 2 088 229,00 грн на одну дитину. Лікування агалсидазою бета є більш витратним порівняно із лікуванням агалсидазою альфа, різниця витрат для лікування одного дорослого пацієнта на 1 рік становить 182 546,00 грн, для однієї дитини - 91 273,00 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета у рамках діючого сценарію для лікування 11 пацієнтів (10 дорослих і 1 дитини) за стандартизованим підходом становлять 43 852 809,00 грн, за індивідуалізованим підходом (відповідно до діючої практики) - 58 818 688,76 грн та індивідуалізованим підходом (з використанням методу мінімізації залишків) - 51 867 469,16 грн. Отже, найбільш економічно доцільним підходом є комбінування флаконів по 35 мг та по 5 мг з урахуванням потреби у лікарському засобі, розрахованій відповідно до маси тіла кожного окремого пацієнта, з метою мінімізації невикористаних залишків лікарського засобу.

Змодельований вплив на бюджет агалсидази бета було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі агалсидази бета вплив на бюджет на 1 рік за використання будь-якого із трьох підходів буде середнім (вартість знаходиться у діапазоні від 38 млн до 100 млн грн).

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

01.08.2022 еквівалентно 123 210 450 грн) за QALY. В Австралії агалсидаза бета відшкодовується у рамках програми «Ліки, що рятують життя».

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

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

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

Агалсидаза бета – оригінальний, високовартісний, односторонній препарат на ринку України та в світі, призначений для лікування орфанного захворювання пацієнтів з хворобою Фабрі. Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів із хворобою Фабрі складає 16 осіб віком від 15 до 59 років, з них 11 осіб приймають агалсидазу бета.

Оцінка клінічної ефективності та безпеки агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку порівняно з агалсидазою альфа або найкращою підтримуючою терапією вивчалась за результатами систематичного огляду (n = 9). Якість доказів за підходом GRADE оцінена авторами систематичного огляду від низької до дуже низької (високий ризик через конфлікт інтересів, неточність, невідповідність, відсутність статистичної потужності у випадку коли результат представлено за даними одного дослідження).

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

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

За кінцевою точкою “цереброваскулярні порушення” статистично значуща різниця на користь агалсидази бета була встановлена порівняно з агалсидазою

альфа та нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці між агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами.

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

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

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

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

Метою Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р8, є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань.

В умовах відсутності даних, що підтверджують ефективність лікарського засобу агалсидаза бета на основі клінічних кінцевих точок, а також доведеної ефективності витрат, подальше перебування лікарського засобу у номенклатурі лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я не

відповідає положенням Концепції доказової медицини щодо профілактики, діагностики та лікування.

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

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

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