



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: іміглюцераза

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 23.05.2022, оновлення 01.09.2022.

У відповідь на лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо внесення інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково було проведено пошук цін на лікарський засіб (далі - ЛЗ) іміглюцераза у референтних країнах та країнах Східної Європи (таблиця 7), аналіз рекомендацій організацій з оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) інших країн щодо ЛЗ іміглюцераза

(таблиця 8), міжнародного досвіду проведення фармакоекономічного аналізу ферментної замісної терапії.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

Станом на 12.08.2022 р. в Державному реєстрі лікарський засіб іміглюцераза представлений таким торговельним найменуванням:¹

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

ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД по 1 або 5 флаконів з порошком у картонній коробці. Виробник: Лонца Біолоджікс, Інк., США; Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія; Джензайм Корпорейшн, США. Заявник: Джензайм Юроп Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

іміглюцераза/Imiglucerase

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

1 флакон препарату містить 400 ОД* іміглюцерази**;

1 мл розчину містить 40 ОД (приблизно 1,0 мг) іміглюцерази (400 ОД/10 мл). *1 одиниця (ОД) дорівнює кількості ферменту, яка каталізує гідроліз 1 мкмоль синтетичного субстрату паранітрофеніл β-D-глюкопіранози (pNP-Glc) за 1 хв при температурі 37 °С

5) форма випуску:

порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

6) спосіб застосування лікарського засобу:

У зв'язку з гетерогенністю і мультисистемністю хвороби Гоше дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику.

Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні (це також звичайна частота, при якій одержано більшість даних).

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

Після розчинення та розведення препарат застосовують шляхом внутрішньовенної інфузії. При початкових інфузіях Церезим® 400 ОД слід вводити зі швидкістю не більше 0,5 одиниці на 1 кг маси тіла хворого за 1 хв.

Можна розглянути можливість здійснення інфузій в домашніх умовах для пацієнтів, які протягом декількох місяців добре переносили лікування препаратом Церезим® 400 ОД. Рішення про можливість здійснення пацієнту інфузій в домашніх умовах слід приймати після ретельної оцінки та згідно з рекомендаціями лікаря, який проводить терапію препаратом. Здійснення інфузій препарату Церезим® 400 ОД самим пацієнтом або доглядальником у домашніх умовах вимагає проходження відповідного навчання у медичного спеціаліста у клініці.

Медичних працівників просять реєструвати пацієнтів з хворобою Гоше, в тому числі з хронічними нейронопатичними проявами захворювання, у реєстрі «ICGG Gaucher Registry».

Діти. Немає потреби у коригуванні дози при застосуванні препарату дітям.

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

ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД, реєстраційне посвідчення № UA/8659/01/02, термін дії необмежений з 16.08.2018².

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02.

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

Державну ОМТ проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ (лист від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22) зазначене наступне показання: лікування хвороби Гоше тип 1 та можливість переведення з іміглюцерази на таліглюцеразу або велаглюцеразу дорослих пацієнтів та дітей з хворобою Гоше тип 1 (лист уточнення МОЗ України від 26.04.2022 № 25-01/9331/2-22) .

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

Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненеуронопатичного типу (тип 1) або хронічного нейронопатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби.

До неневрологічних проявів хвороби Гоше належать:

- анемія (після виключення інших її причин, зокрема дефіциту заліза);
- тромбоцитопенія;

² <http://www.drlz.com.ua>

- хвороби кісток (після виключення інших причин, зокрема дефіциту вітаміну D);
- гепатомегалія або спленомегалія.

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 (лист від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22) зазначено, що на виконання пункту 3 постанови КМ України від 23.12.2020 № 1300 (далі - Постанова), а також підпунктів 4 та 5 пункту 8 Постанови, є потреба у проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу іміглюцераза та препаратами порівняння таліглюцераза альфа та велаглюцераза альфа для лікування хвороби Гоше тип 1.

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

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Хвороба Гоше – це рідкісна спадкова лізосомна хвороба накопичення, що охоплює три основні форми (типи 1, 2 і 3). Виділяють також фетальну/неонатальну або перинатально-летальну форму та серцево-судинну форму (або англійською Gaucher-like disease). Класифікація за типами заснована на ступені тяжкості ураження нервової системи, віці дебюту хвороби і темпах прогресування захворювання. Хвороба виникає через мутації в гені GBA (1q21), який кодує лізосомний фермент, глікоцереб्रोїдазу або в дуже рідкісних випадках ген PSAP, який кодує його білок-активатор (сапозин С). Дефіцит глікоцереб्रोїдази призводить до накопичення відкладень глікозилцераміду (або бета-бета-глікоцереб्रोїду) у клітинах ретикулоендотеліальної системи печінки, селезінки та кісткового мозку (клітини Гоше). Передача захворювання аутосомно-рецесивна. За міжнародною класифікацією ВООЗ МКБ-11 має код 5C56.0Y (Other specified sphingolipidosis)³.

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁴ поширеність хвороби Гоше становить приблизно 1/100 000. Річна захворюваність на хворобу Гоше у загальній популяції становить близько 1/60 000, але вона може досягати до 1/1 000 у євреїв ашкеназі (тобто східноєвропейського, центрального і північно європейського походження).

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

⁴ <https://www.orpha.net>

За даним іншого джерела відкритої інформації про рідкісні захворювання⁵ у Сполучених Штатах близько 6000 людей хворіють хворобою Гоше. Хвороба Гоше є найпоширенішим генетичним захворюванням у євреїв ашкеназі, захворюваність на яку може досягати 1 з 450 народжених. Немає етнічної поширеності, пов'язаної з хворобою Гоше 2 або 3 типу. Однак існує підтип хвороби Гоше типу 3, який частіше зустрічається в регіоні Норботтен у Швеції (хвороба Гоше Норботтен). За оцінками, поширеність серед шведського населення Норботтен становить 1 на 50 000⁶.

Поширеність у Франції становить близько 1/136 000 серед загального населення⁷. Станом на грудень 2015 року у французькому реєстрі пацієнтів з хворобою Гоше (RFMG) референс-центру лізосомних захворювань значилися зареєстрованими та були живі 502 пацієнти: 444 дорослих і 58 дітей.

Дослідження з Австралії повідомляло про частоту захворювань 1/57 000; аналогічне дослідження з Нідерландів повідомило про 1,16/100 000, у Чеській Республіці поширеність становила 1,13 на 100 000⁸.

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

Клінічні прояви захворювання дуже різноманітні. Усі форми хвороби Гоше не мають гендерних відмінностей, її з однаковою частотою спостерігають як у чоловіків, так і в жінок. Хвороба Гоше 1 типу (90% випадків) є хронічною і неневрологічною формою, пов'язаною з органомегалією (селезінка, печінка), аномаліями кісток (біль, остеонекроз, патологічні переломи) та цитопенією. Тип 2, гостра нейропатична, характеризується раннім початком, швидко прогресуючою дисфункцією стовбура мозку, органомегалією і призводить до смерті у віці до 2 років. Тип 3, підгостра нейропатична форма, вражає дітей або підлітків і характеризується прогресуючою енцефалопатією (окорухова апраксія, епілепсія та атаксія) із системними проявами, які спостерігаються і при 1-му типі хвороби⁹. Перинатально-летальна форма хвороба Гоше зустрічається менше ніж у 5% пацієнтів. Цей тип дуже важкий і пов'язаний зі смертю до 3-місячного віку або в утробі матері. Серцево-судинна форма характеризується ураженням ЦНС, наприклад, окорухова апраксія, інші симптоми включають кальцифікацію мітрального та аортального клапанів, помутніння рогівки та спленомегалію¹⁰.

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

⁵ <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

⁶ <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds_-_maladie_de_gaucher.pdf

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>

⁹ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=644&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Gaucher&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gaucher-disease&title=Gaucher%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=644&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Gaucher&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Gaucher-disease&title=Gaucher%20disease&search=Disease_Search_Simple)

¹⁰ <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

З метою аналізу рекомендації щодо застосування іміглюцерази для лікування хвороби Гоше типу 1 проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹¹ наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ХВОРОБА ГОШЕ”**, затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529.

Спеціальне лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 та 3 здійснюється за допомогою ферментної замісної терапії (ФЗТ). Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярно-генетичних показників. За необхідності призначається симптоматичне лікування. При хворобі Гоше типу 2 призначають підтримуюче лікування. Призначення ФЗТ здійснюється у закладі охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше.

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

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

Тяжка анемія ($Hb < 8$ мг/дл);

Тяжка тромбоцитопенія (< 60000 клітин/мл);

Лейкоцити < 3000 клітин/мл;

Патологічна ламкість кісток, кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі;

Зниження швидкості зросту та/або затримка зросту у дітей;

Затримка статевого дозрівання у дітей;

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

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

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

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

Критерії виключення з програми лікування ФЗТ при хворобі Гоше:

Хвороба Гоше, тип 2 (гострий нейропатичний тип);

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

Відсутність клінічного ефекту від ФЗТ.

¹¹ <https://www.dec.gov.ua/mtld/hvoroba-goshe/>

До лікарський засобів забезпечення уніфікованого клінічного протоколу належать іміглюцераза, таліглюцераза альфа.

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

1. Рекомендації з діагностики, лікування та моніторингу хвороби Гоше, 2009 (Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease, *The Journal of Pediatrics*. Vol. 155, No. 4, Suppl. 2009)¹²

Бразильська дослідницька група з хвороби Гоше та інших лізосомальних захворювань (Brazilian Study Group on Gaucher Disease and Other Lysosomal Storage Diseases) надає оновлені рекомендації щодо діагностики, моніторингу та лікування пацієнтів із хворобою Гоше з акцентом щодо ведення бразильських пацієнтів.

ФЗТ іміглюцеразою рекомендована всім пацієнтам з хворобою Гоше 1 і 3 типу, які мають симптоми з легкими, помірними або тяжкими клінічними проявами.

Інфузії рекомендують робити кожні 2 тижні, тривалість інфузії становить 1-2 години. Тривалість інфузії менше 1 години не рекомендується.

Доза іміглюцерази залежить від типу, віку пацієнта, ураження органів, тяжкості, ступеня та прогресування захворювання. Ідеальна доза для пацієнта є достатньою для підтримки повного або часткового усунення ознак та симптомів захворювання.

При ненеуропатичних формах початкові дози повинні бути індивідуалізовані відповідно до критеріїв високого та низького ризику.

Таблиця 1. Діти та підлітки (<18 років) із хворобою Гоше: оцінка ризику та доза

Високий ризик (принаймні один з наведених нижче)	Низький ризик (усі наступні критерії)
Початкова доза 60 ОД/кг кожні 2 тижні	Початкова доза 30 ОД/кг кожні 2 тижні
Критерії	
Гемоглобін на 2 г/дл нижче нижньої межі норми для статі та віку	Максимальний рівень гемоглобіну на 2 г/дл нижче нижньої норми для статі та віку
Тромбоцити $\leq 60\,000/\text{мм}^3$ або	Тромбоцити $>60\,000/\text{мм}^3$ на 3 виміри

¹² <https://www.jpeds.com/action/showPdf?pii=S0022-3476%2809%2900674-X>

задокументована аномальна кровотеча	
Затримка росту	Захворювання кісток обмежується остеопенією та інфільтрацією кісткового мозку
Активне захворювання кісток	Об'єм печінки <2,5 раза від норми
Зміни функції печінки або збільшення об'єму > у 2,5 рази від норми	Об'єм селезінки <15 разів від норми
Об'ємне збільшення селезінки >15 разів від норми	Функції печінки, серця, легенів та нирок в нормі
Зміни легень	
Захворювання печінки	

Таблиця 2. Дорослі (≥18 років) із хворобою Гоше: оцінка ризику та доза

Високий ризик (принаймні один з наведених нижче)	Низький ризик (усі наступні критерії)
Початкова доза 60 ОД/кг кожні 2 тижні	Початкова доза 30 ОД/кг кожні 2 тижні
Критерії	
Симптоматична анемія або гемоглобін ≤8,0 г/дл	Максимальний рівень гемоглобіну на 2 г/дл нижче нижньої норми для статі та віку
Тромбоцити ≤60 000/мм ³ або задокументована аномальна кровотеча	Тромбоцити >60 000/мм ³ на 3 виміри
Активне захворювання кісток	Захворювання кісток обмежується остеопенією та інфільтрацією кісткового мозку
Зміни функції печінки або збільшення об'єму > в 2,5 рази від	Об'єм печінки < в 2,5 рази від норми

норми	
Об'ємне збільшення селезінки > 15 разів від норми	Об'єм селезінки < 15 разів від норми
Зміни легень	Функції печінки, серця, легенів та нирок в нормі
Захворювання печінки	

Дорослим пацієнтам з низьким ризиком, які досягають усіх терапевтичних цілей, можна знижувати дозу на 25-50% кожні 6 місяців після 1 року лікування (крім пацієнтів із ураженням кісток). Підтримуючі дози іміглюцерази не повинні знижуватися нижче 20 ОД/кг/2 тижні для дорослих і 30 ОД/кг/2 тижні для пацієнтів віком до 18 років.

Дорослим пацієнтам із високим ризиком, які досягають усіх терапевтичних цілей, дози можуть зменшуватись принаймні на 15–25 % кожні 6 місяців після 1 року лікування (крім пацієнтів із ураженням кісток). Мінімальна доза для дорослих і дітей з високим ризиком становить 30 ОД/кг кожні 2 тижні, оскільки менші дози можуть призвести до погіршення стану кісток.

2. Рекомендації Онтаріо щодо лікування хвороби Гоше ферментною замісною терапією іміглюцеразою або велаглюцеразою або субстрат редуційною терапією міглустатом, 2011 (Ontario guidelines for treatment of Gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or velaglucerase, or substrate reduction therapy with miglustat, Version 9, August 2011)¹³.

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

Критерії початку лікування пацієнтів із хворобою Гоше:

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

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

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

4. Визначення тяжкості захворювання у будь-якого конкретного пацієнта покладається на Комісію з клінічного огляду, який буде враховувати гематологічні ускладнення (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів,

¹³<http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf>

епізоди інфарктів селезінки), ураження кісток, ускладнення зі сторони шлунково-кишкового тракту, системні ускладнення (знижена швидкість росту та/або затримка росту).

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

Вибір лікарського засобу:

1. Якщо пацієнт відповідає критеріям початку терапії, то перша лінія вибору має бути ФЗТ.
2. СРТ з міглустатом повинна бути розглянута для пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу, які не можуть або не бажають отримувати ФЗТ, а саме:
 - рідкі випадки тяжких алергічних реакцій або підвищеної чутливості до ФЗТ;
 - неможливість підтримання внутрішньовенного доступу (включаючи страх голки);
 - пацієнти, які отримують максимальні дози ФЗТ, однак при цьому мають недостатню клінічну відповідь;
 - пацієнти, які не бажають або не можуть отримати ФЗТ за медичними показаннями або з особистих причин.
3. Має бути врахована вартість терапії.

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

Таблиця 3. Зведена таблиця показань до терапії та очікуваної відповіді

Показання до терапії	Очікувана відповідь
Гемоглобін <85% від нижньої межі норми, що відповідає віку та статі.	Підвищення рівня гемоглобіну >110 г/л для жінок і дітей і >120 г/л для чоловіків.
Кількість тромбоцитів <50 x 10 ⁹ /л в двох окремих зразках; або кровотеча, пов'язана з тромбоцитопенією, незалежно від кількості тромбоцитів.	Підвищення рівня тромбоцитів до рівня, достатнього для запобігання спонтанній кровотечі. Нормалізація рівня тромбоцитів у пацієнтів зі спленектомією. У пацієнтів з інтактною селезінкою збільшення у 1,5 від початкового значення.
Два епізоди тяжкого інфаркту	Зменшення розміру селезінки на 50%.

селезінки.	Попередження подальших інфарктів селезінки.
Гострі кісткові кризи.	Попередження кісткових криз.
Рентгенографічні або МРТ ознаки початку руйнування великого суглоба.	Покращення параметрів зображення (МРТ, кількісна візуалізація хімічного зсуву (quantitative chemical shift imaging, QCSI), мінеральна щільність кісткової тканини).
Спонтанні переломи.	Попередження подальших переломів.
Хронічний біль у кістках.	Зменшення болю у кістках.
Операція по заміні великого суглоба.	Оптимізація хірургічного результату.
Значне порушення функції печінки.	Покращення функції печінки
Симптоматична гепатоспленомегалія.	Зменшення розміру селезінки на 50%. Зменшення розміру печінки на 30%.
Прогресуюче захворювання легень внаслідок хвороби Гоше.	Покращення легеневої гіпертензії. Покращення оксигенації. Зворотній розвиток гепатопульмонального синдрому.
Затримка розвитку у дітей.	Повернення до нормального діапазону параметрів розвитку.
Докази прогресування симптомів, як у дорослих, так і у дітей, що захворювання стане тяжким протягом кількох років.	Покращення цих параметрів як визначено вище.

3. Переглянуті рекомендації щодо лікування хвороби Гоше у дітей, 2013 р. (Revised recommendations for the treatment of Gaucher disease in children. Kaplan P, et al. Eur J Pediatr 2013;172:447-458)¹⁴.

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

ФЗТ представлена алглюцеразою — глюкоцереб्रोзидазою людини, яка стала доступною в 1991 р., її рекомбінантним наступником, іміглюцеразою,

¹⁴ https://www.researchgate.net/publication/228444996_Revised_recommendations_for_the_management_of_Gaucher_disease_in_children

доступної з 1994 року. Альтернативною формою рекомбінантної глікоцереброзидази людини є велаглюцераза альфа, яка стала доступною у 2010 році. Третя рекомбінантна форма глікоцереброзидази, таліглюцераза альфа, отримала схвалення від Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США у травні 2012 року.

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

Діагностування симптомів захворювання в перші два десятиліття життя.

Тяжка анемія ($Hb < 8$ мг/дл).

Тяжка тромбоцитопенія ($< 60\,000$ клітин/мл).

Кількість лейкоцитів < 3000 клітин/мл.

Симптоматичне захворювання кісток (попередній кістковий криз або остеонекроз).

Активне захворювання кісток (може протікати безсимптомно).

Знижена швидкість росту та/або затримка росту.

Затримка статевого дозрівання.

Брат або сестра з тяжким захворюванням, що потребує ФЗТ.

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

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

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

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

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

Альтернативні методи лікування: міглустат, який схвалений для дорослих пацієнтів із симптомами хвороби Гоше 1 типу з легким та середнім ступенем тяжкості, однак не схвалений для лікування дітей з хворобою Гоше. Альтернативна терапія СРТ - елігустат тартрат, спеціально пригнічує вироблення глікозилцераміду і оцінюється в клінічних дослідженнях за участі дорослих із хворобою Гоше 1-го типу.

4. Національний протокол діагностики та лікування (PNDS) хвороби Гоше. Референтний центр лізосомних захворювань, Франція, 2015 р. (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Gaucher. Centre de référence des maladies lysosomales, 2015)¹⁵.

Цей протокол відображає суттєву структуру ведення пацієнта з хворобою Гоше. Терапевтичне ведення пацієнта з хворобою Гоше є

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds_-_maladie_de_gaucher.pdf

мультидисциплінарним: його координує медичний спеціаліст разом із референс-центром лізосомних або метаболічних захворювань. В даний час існують два специфічні терапевтичні методи ведення хвороби Гоше: ФЗТ та СРТ.

ФЗТ: два рекомбінантних ферменти компенсують зниження ферментативної активності глікоцереброзидази: іміглюцераза і велаглюцераза. Станом на грудень 2015 р. обидва були дозволені для призначення референс-центром лізосомних або метаболічних захворювань, які вводять шляхом внутрішньовенної інфузії кожні два тижні або в умовах денного стаціонару, або вдома (після принаймні трьох інфузій під наглядом лікаря), залежно від побажань пацієнта. Крім легких реакцій (початкові тяжкі алергічні реакції є винятковими), пов'язаних з інфузією, які з'являються переважно протягом першого року, лікування переноситься добре. ФЗТ є препаратами першої лінії для лікування хвороби Гоше типу 1 у дорослих і єдиним специфічним лікуванням для педіатричних пацієнтів із хворобою Гоше типу 1 або типу 3. ФЗТ є єдиним рекомендованим засобом лікування під час вагітності та годування груддю. Ефективність і переносимість двох молекул, доступних у Франції, еквівалентні.

СРТ: два препарати діють на зниження субстрату шляхом інгібування глікозилцерамідсинтази за допомогою різних механізмів: еліглустат, аналог цераміду та міглустат, аналог D-глюкози, функція пригнічення якого є менш специфічною та менш потужною. Обидва приймаються всередину.

Критерії показань для специфічного лікування у дорослих.

Початок лікування хвороби Гоше має бути підтверджено міждисциплінарною командою, принаймні, експертами визначеного референтного центру та, бажано, під час проведення міждисциплінарної консультації Комітетом з оцінки лікування хвороби Гоше (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher, CETG). Для будь-якого пацієнта, який не відповідає вищезазначеним критеріям (особливо у випадку погіршення якості життя, пов'язаного з хворобою Гоше), терапевтичне рішення має обговорюватися в кожному окремому випадку на мультидисциплінарній основі (з залученням Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше). У разі відсутності специфічного лікування пацієнту необхідно проводити систематичний клініко-біологічний моніторинг стану. У 2015 році 40% дорослих пацієнтів, які спостерігалися у Франції, не отримували лікування. Тривале лікування показано дорослим і дітям з хворобою Гоше 1 типу (іміглюцераза та велаглюцераза) та 3 типу (іміглюцераза). Це лікування першої лінії. Згідно з літературними даними, ефективність і переносимість іміглюцерази та велаглюцерази подібні (Weinreb et al, 2013; Zimran et al, 2015).

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

- симптоматична тромбоцитопенія або кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$. У разі тромбоцитопенії як єдиного критерію до застосування специфічного лікування,

показання залишається відповідальним: справді, єдина конкретна рекомендація щодо хвороби Гоше ($<60 \times 10^9/\text{л}$) не виправдовується ризиком геморагії, але базується на даних міжнародного реєстру (Stirnemann et al., 2012). Цей поріг не відповідає звичайним порогам ризику: $50 \times 10^9/\text{л}$ у загальній хірургії, $80 \times 10^9/\text{л}$ при епідуральній і $100 \times 10^9/\text{л}$ у нейрохірургії. Це, ймовірно, пояснює, чому рекомендації відрізняються від країни до країни. У французькому реєстрі середня кількість тромбоцитів до лікування становила $76 \times 10^9/\text{л}$. Комітет з оцінки лікування хвороби Гоше рекомендує лікування симптоматичної тромбоцитопенії $<50 \times 10^9/\text{л}$ і відсутність лікування при рівні тромбоцитів вище $100 \times 10^9/\text{л}$ за відсутності ознак кровотечі. Від 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$, призначення визначається в кожному окремому випадку мультидисциплінарною командою.

- Симптоматична анемія та/або рівень гемоглобіну ≤ 10 г/дл.
- Симптоматична гепатомегалія та/або спленомегалія.
- Клінічно симптоматичне ураження кісток (кісткові кризи, остеонекроз, інфаркт кісток, патологічні переломи).
- Рентгенологічне ураження кісток:
- * Інфаркт, остеонекроз, патологічний перелом, літичні ураження, витончення кори.
- * Остеопороз (Т або Z бали $\leq -2,5$) («Т» бал — відношення даних пацієнта до середньостатистичного показника. У нормі значення коливається з +2 до -0,9. «Z» бал показує відповідність даних пацієнта і нормальних показників в конкретній статевій і віковій групі).
- Ураження інших органів (інтерстиціальна хвороба легенів, фіброз печінки, ураження серця або будь-яке інше ураження внутрішніх органів), пов'язане з хворобою Гоше (після виключення будь-якої іншої етіології).

Дозування та спосіб застосування ФЗТ у дорослих: рекомендована початкова доза становить 60 ОД/кг маси тіла кожні 14 днів шляхом внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше однієї години.

Титування дози та інтервал між дозуваннями: були запропоновані дози від 30 до 45 ОД/кг кожні 2 тижні, особливо для пацієнтів без ураження кісток (Hollak et al., 2007). Коли терапевтичні цілі були досягнуті та стабільні протягом кількох років, деякі фахівці пропонують зменшити дозу ФЗТ (Kishnani et al, 2009). Будь-якій зміні дози передуює оцінка захворювання і супроводжується щоквартальним моніторингом протягом 1 року (клінічне обстеження, визначення біологічних маркерів; візуалізація, якщо необхідно, через 6 місяців та/або 1 рік). У деяких дорослих пацієнтів зі стабільним захворюванням за даними клінічного і біологічного моніторингу можливий інтервал інфузій кожні 3 або 4 тижні (Fost and al, 2007; Kishnani et al, 2009; Hollak et al., 2007).

Побічні реакції (ПР). Лікування, як правило, переноситься добре. Найбільш серйозними ПР є: реакції гіперчутливості, винятковий анафілактичний шок. Найпоширенішими ПР ($>10\%$) є: головний біль, запаморочення, артралгія, біль у

спині, реакції, пов'язані з інфузією (астенія, гарячка, гіпотонія, артеріальна гіпертензія, нудота, тахікардія, висипання, кропив'янка). Можуть з'являтися антитіла до іміглюцерази та велаглюцерази (5-15% випадків), але вони не нейтралізують; їх дослідження більше не рекомендується, воно залишається рекомендованим на постійній основі у разі прояву(ів) імуноалергічного(их) характеру або неефективності лікування. Примітка: існує третій ЛЗ з ФЗТ, призначений лише для дорослих пацієнтів із хворобою Гоше: таліглюцераза альфа. Він не продається у Франції, але зареєстрований у США.

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

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

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

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

5. Хвороба Гоше - рекомендації щодо діагностики, лікування та моніторингу, Польща, 2017 рік (Piotr Hasiński et al. Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania, Acta Haematologica Polonica, Volume 48, Issue 4, 2017, P.222-261)¹⁶.

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

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

У більшості випадків ФЗТ абсолютно безпечна і лише вкрай рідко викликає побічні ефекти. Приблизно у 15% тих, хто приймав іміглюцеразу (дані 1134 пацієнтів) і менше 1% тих, хто приймав велаглюцеразу альфа (дані 289 пацієнтів), утворювались антитіла IgG. Дуже рідко антитіла до іміглюцерази або велаглюцерази альфа пов'язані зі зниженням клінічної ефективності. Звідси

¹⁶ <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.001>

висновок, що їх визначення слід проводити не рутинно, а лише в окремих ситуаціях при прийнятті рішення про збільшення дози або визначення недостатньої ефективності лікування.

Алгоритм лікування

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

Етапи лікування хвороби Гоше 1 типу:

Крок перший - провести оцінку захворювання

Оскільки клінічна картина хвороби Гоше може відрізнятися, терапія має підбиратися індивідуально з урахуванням потреб кожного пацієнта, беручи до уваги такі фактори, як тяжкість і швидкість прогресування захворювання або вплив на якість життя пацієнта. Перед прийняттям рішення про терапію слід оцінити стадію захворювання. Для такої оцінки перед початком ФЗТ у дорослих з хворобою Гоше 1 типу використовується система оцінки тяжкості захворювання (Disease Severity Scoring System, DS3), у дітей (Pediatric Gaucher Severity Scoring System, PGS3). Дані системи оцінки також використовуються і для контролю ефективності лікування.

Крок другий - встановити відповідні терапевтичні цілі

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

Крок третій - вибрати правильну терапію

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

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

Крок четвертий - визначити правильну дозу

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

6. Діагностика та лікування хвороби Гоше в Індії - консенсусні рекомендації Робочої групи з хвороби Гоше Товариства Індійської академії медичної генетики та Індійської академії педіатрії, 2018 р. (Diagnosis and management of Gaucher disease in India - consensus guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr. 2018 02 15;55(2):143-153. PubMed: PM29503270)¹⁷.

ФЗТ рекомбінантним ферментом іміглюцеразою схвалена в Індії і застосовується для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу та вісцеральними проявами при 3-ому типі.

Критерії для початку ФЗТ:

ФЗТ слід розпочинати всім пацієнтам з одним або декількома наступними симптомами:

Затримка розвитку (зріст або вага менше 5-го перцентиля віку після виключення інших причин).

Спленогепатомегалія, що викликає механічний дискомфорт або інфаркт селезінки.

Важка цитопенія (принаймні біцитопенія):

- Гемоглобін <8 мг/дл через хворобу Гоше, а не з інших причин;
- Тромбоцити < 60000/мкл;
- Лейкоцити < 3000/мм³.

Симптоматичні захворювання кісток (біль у кістках, кістковий криз) або активне захворювання кісток (остеопенія, переломи, інфільтрація кісткового мозку, остеонекроз).

Попередня спленектомія (спленектомія в анамнезі як маркер тяжкості захворювання у таких пацієнтів, які мають високий ризик аваскулярного некрозу і остеонекрозу).

¹⁷ <https://www.indianpediatrics.net/feb2018/143.pdf>

Симптоматичне ураження легень (підтвердження легеневої гіпертензії за даними 2D ехокардіографії або інфільтративного захворювання легень на КТ грудної клітини).

Застосування ФЗТ: ФЗТ - пожиттєва терапія, яка вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на 14 днів. Стандартна доза ФЗТ на початку становить 60 ОД на кг маси тіла. Якщо доступність до лікарського засобу обмежена, можна застосовувати початкову дозу 30 ОД для дітей з меншою вагою, але дозу слід збільшувати, якщо цілі лікування не досягнуто. Масу тіла пацієнта перевіряють при кожній оцінці та доза регулюється відповідно до маси тіла. Не рекомендується премедикація з антигістамінними/жарознижуючими лікарськими засобами, якщо в анамнезі немає реакцій, пов'язаних з інфузією.

Оптимальна доза ФЗТ повинна бути індивідуальною для пацієнтів і залежить від маси тіла та відповіді на ФЗТ.

7. Цілі управління хворобою Гоше 1 типу: експертний консенсус Європейської робочої групи з хвороби Гоше, 2018 р. (Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease, Blood Cells, Molecules, and Diseases Volume 68, February 2018, P.203-208)¹⁸.

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

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

Додатково після отримання листа уточнення МОЗ України від 26.04.2022 № 25-01/9331/2-22 був проведений додатковий пошук доказових даних та інформації щодо **можливості переведення** з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа дорослих пацієнтів та дітей з хворобою Гоше 1 типу, за результатами якого знайдені наступні міжнародні публікації

¹⁸<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1079979616301917?token=D609B16694345CD547F4AF3377602BE3C46A9C7BFD022976CD5F3122816ABC278188D88B0E74C666BE90AD83205438r2C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220317095005>

Програма “Ліки, що рятують життя” – хвороба Гоше (тип 1) – рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2018 рік (Life Saving Drugs Program – Gaucher disease (type 1) – Guidelines)¹⁹

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

Вибір лікування

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

Загальні кваліфікаційні вимоги: пацієнт повинен відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, як детально наведено у документі; брати участь в оцінці ефективності препарату шляхом періодичної оцінки згідно з цими рекомендаціями, або мати прийнятну причину не брати участі у періодичній оцінці; не страждати від будь-яких інших захворювань, включаючи ускладнення або наслідки хвороби Гоше (тип 1), які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

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

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

Початкові критерії прийнятності: пацієнт повинен відповідати принаймні одному з наступних критеріїв, щоб мати право на лікування іміглюцеразою, велаглюцеразою, таліглюцеразою або міглустатом:

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

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

- Гематологічні ускладнення: гемоглобін <105 г/л для жінок і < 115 г/л для чоловіків (принаймні 2 вимірювання з інтервалом більше ніж 1 місяць і

¹⁹ <https://www.health.gov.au/resources/publications/lspd-gaucher-guidelines>

виключені інші причини, наприклад, дефіцит заліза); або кількість тромбоцитів $< 120 \times 10^9/\text{л}$ принаймні 2 рази (з інтервалом більше 1 місяця).

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

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

Постійні критерії прийнятності: лікуючий лікар повинен подавати до Департаменту охорони здоров'я Австралії до 1 травня щороку окрему форму повторної заявки, якщо він бажає, щоб пацієнт продовжував отримувати субсидійне лікування в рамках даної Програми. Форма повторної заяви має продемонструвати клінічне покращення стану пацієнта або стабілізацію стану пацієнта, а також повинні бути надані докази, що підтверджують постійне право на лікування хвороби Гоше (тип 1).

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

У Програмі відсутні критерії та умови переведення пацієнтів з одного лікарського засобу на інший (серед представників ФЗТ).

У 2018 року **організація PHARMAC**, яка приймає рішення щодо переліку лікарських засобів, медичних виробів, які будуть фінансуватимуться для досягнення найкращих результатів для здоров'я за рахунок наявного фінансування у **Новій Зеландії**, опублікувала рішення щодо зміни фінансування ФЗТ для лікування хвороби Гоше з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа, яка з 1 серпня 2018 року стане єдиним фінансованим представником ФЗТ для лікування хвороби Гоше після 7-місячного перехідного періоду.

До таліглюцерази альфа застосовуватимуться спеціальні обмеження, які будуть подібними до обмежень, які застосовуються до іміглюцерази, за винятком того, що, якщо їх схвалить експертна група лікарів Гоше, буде дозволена вища

максимальна доза (30 ОД/кг кожні два тижні, приблизно 60 ОД/кг/місяць), якщо це клінічно доцільно. Якщо пацієнт не переносить новий лікарський засіб з клінічних причин, PHARMAC розгляне Заявку від лікаря на проведення фармацевтичної оцінки окремого пацієнта (Named Patient Pharmaceutical Assessment, NPPA) для відновлення закупівлі іміглюцерази для окремого пацієнта, дотримуючись рекомендацій експертів Групи Гоше. Рекомендації для лікарів, які призначають лікарські засоби, для підтримки зміни на таліглюцеразу альфа будуть надані Групою Гоше (група експертів лікарів), як і рекомендації для окремих пацієнтів щодо зміни, збільшення дозування (якщо можливо) та моніторингу, також Групою Гоше визначатиме дозу та кількість флаконів, дозволених для кожного пацієнта, виходячи з клінічної ситуації. Усі клінічні відомості та дози пацієнтів переглядаються щорічно Групою Гоше, деякі переглядаються кожні шість місяців.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки іміглюцерази для лікування хвороби Гоше типу 1 у дорослих та дітей проведений у базах даних PubMed, Prospero, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази для лікування хвороби Гоше типу 1 у дорослих та дітей, які раніше не отримували лікування та які раніше отримували лікування ФЗТ.

Досліджувана популяція - дорослі та діти з хворобою Гоше 1 типу, які раніше не отримували лікування та які раніше отримували лікування ФЗТ.

Досліджуваний лікарський засіб – іміглюцераза.

Лікарські засоби порівняння - велаглюцераза альфа, таліглюцераза альфа.

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

Пошук даних проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library Database, Prospero, Trip Database. Роки публікацій з 2010 р. – до 2022 р., пошук літератури був обмеженим англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки іміглюцерази порівняно з велаглюцеразою альфа, таліглюцеразою альфа для лікування хвороби Гоше 1 типу. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, рандомізовані та нерандомізовані дослідження, відсутність представлених результатів дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** Gaucher disease, Gaucher disease type 1, type 1 Gaucher, GD I, GD 1, Gaucher disease, noncerebral

juvenile, glucocerebrosidase deficiency, acid beta-glucosidase deficiency, GBA deficiency, imiglucerase, Cerezyme, velaglucerase, VPRIV, taliglucerase, Elelyso, enzyme replacement therapy. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

За даними чотирьох баз було виявлено 57 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу був обраний лише систематичний огляд **Shemesh E et al., 2015²⁰**.

Метою даного систематичного огляду рандомізованих та квазірандомізованих контрольованих досліджень (включаючи відкритих досліджень та перехресних досліджень) було узагальнення наявних доступних даних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності та безпеки ФЗТ та субстрат-редукційної терапії (СРТ) для лікування дорослих та дітей з хворобою Гоше будь-якого ступеня тяжкості захворювання.

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

В даний систематичний огляд було включено 6 КД, які вивчали ефективність та безпеку ФЗТ у пацієнтів з хворобою Гоше (de Fost, 2007 (порівняння доз іміглюцерази); Gonzalez, 2013 (порівняння доз велаглюцерази альфа); Grabowski, 1995 (алглюцераза vs іміглюцерази); Kishnani, 2009 (іміглюцераза кожні 2 тижні vs іміглюцераза кожні 4 тижні); Zimran, 2011b (порівняння доз таліглюцерази альфа) та Ben Turkia 2013). Лише одне КД Ben Turkia, 2013 порівнювало між собою клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази та велаглюцерази альфа (у групу іміглюцерази було включено 17 пацієнтів у групу велаглюцерази - 17 пацієнтів. Із 34 пацієнтів 20 пацієнтів (59%) мали попередню спленектомію, а 9 (26%) були дітьми.

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

²⁰Shemesh E et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324. DOI: 10.1002/14651858.CD010324.pub2
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010324.pub2/full#CD010324-sec-0042>

З 488 клінічних досліджень (КД), отриманих за допомогою електронного пошуку, 8 відповідали критеріям включення та були проаналізовані (300 учасників). В 6 КД (234 учасника) порівнювали різні представники ФЗТ (роки публікацій 1995-2013 рр.), в яких порівнювали велаглюцеразу альфа, іміглюцеразу, алглюцеразу або таліглюцеразу альфа між собою, або різні дози чи кратність введення одного лікарського засобу. Лише одне КД *Ben Turkia et al., 2013* порівнювало між собою клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази та велаглюцерази альфа. Дане дослідження проходило за участі дорослих та дітей із хворобою Гоше тип 1, середній вік пацієнтів у групі іміглюцерази 27 років (3-73), 29% пацієнтів були діти; у групі велаглюцерази середній вік становив 36 років (7-60), 24% пацієнтів були діти.

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

Частота побічних ефектів

В усіх 6 РКД (n=234), які оцінювали клінічну ефективність та безпеку ФЗТ, повідомлялось про побічні ефекти. За даними КД, в якому вивчали клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази порівняно з велаглюцеразою альфа (*Ben Turkia, 2013*), в учасників, які отримували велаглюцеразу альфа, виникли три серйозних побічних ефекти (алергічний дерматит, подовжений аРТТ і, у дитини без неврологічного анамнезу, 15-хвилинний генералізований тоніко-клонічний напад відразу після інфузії). Усі були визнані як такі, що не пов'язані з лікуванням. Подібна частота побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату (більшість пов'язаних з інфузією), була зареєстрована для двох досліджуваних лікарських засобів (8 з 17 учасників у групі велаглюцерази; 6 із 17 учасників у групі іміглюцерази). Один учасник групи іміглюцерази відкликав згоду на участь у КД через множинні реакції на інфузію.

Концентрація гемоглобіну

У чотирьох КД вивчали динаміку Нб в учасників, які раніше не отримували лікування, і у двох КД вивчали динаміку Нб в учасників, які отримували лікування. Серед учасників, які раніше не отримували лікування, концентрація Нб зростала з 1,62 г/дл до 3,2 г/дл протягом 6–12-місячних періодів спостереження. Не було виявлено суттєвої різниці між іміглюцеразою 60 ОД/кг і велаглюцеразою альфа 60 ОД/кг кожні два тижні через дев'ять місяців лікування (MD 0,15, 95% CI від -0,55 до 0,85), навіть якщо учасників із спленектомією в анамнезі було виключено з аналізу (*Ben Turkia, 2013*).

Кількість тромбоцитів

Після дев'яти місяців лікування іміглюцеразою та велаглюцеразою альфа в дозі 60 ОД/кг кожні два тижні не було суттєвої різниці щодо кількості тромбоцитів (MD -46,37, 95% CI від -104,13 до 11,39), коли в аналіз були включені всі учасники дослідження (*Ben Turkia, 2013*). Однак, коли учасники з

спленектомією в анамнезі, були виключені з аналізу (20 із 34 зареєстрованих учасників; 10 учасників з кожної групи лікування), спостерігалася значна різниця на користь іміглюцерази (MD -79,87, 95% CI від -137,57 до -22,17).

Розмір печінки та селезінки

Шість досліджень (234 учасники) оцінювали вплив ФЗТ на зміну розміру печінки та селезінки. За даними дослідження вивчення ефективності іміглюцерази порівняно з велаглюцеразою (Ben Turkia, 2013) не було виявлено суттєвої різниці щодо зміни розміру печінки на фоні досліджуваної терапії через 9 місяців (MD-40,75, 95% CI від -243,44 до 161,94) та щодо розміру селезінки (MD-209,67, 95% CI від -549,23 до 127,89).

Біомаркери (хітотриозидази, CCL18-PARC, АПФ, TRAP)

Три КД (60 учасників) оцінювали зміну хітотриозидази через інтервал часу від шести до дев'яти місяців (Ben Turkia, 2013; de Fost, 2007; Zimran, 2011b). Зміни рівнів CCL18-PARC оцінювали через дев'ять місяців у двох дослідженнях (63 учасники) (Ben Turkia, 2013; Zimran, 2011b). За результатами КД, в якому вивчали ефективність та безпеку іміглюцерази порівняно з велаглюцеразою, через дев'ять місяців не було суттєвої різниці у зниженні рівня хітотриозидази (MD 1,069, 95% CI від -7,446 до 9,583) або CCL18-PARC (MD 146, 95% CI від -189 до 480) у сироватці крові наївних пацієнтів, які отримували велаглюцеразу альфа або іміглюцеразу в дозі 60 одиниць/кг/кожні два тижні (Ben Turkia, 2013).

Зміни рівнів АПФ оцінювали у двох дослідженнях (40 учасників, які попередньо отримували лікування) (de Fost, 2007; Grabowski, 1995) та лише в одному дослідженні повідомлялося про рівні TRAP (Kishnani, 2009).

Кісткові симптоми (частота болю в кістках, частота явищ кісткової кризи, показники щільності кістки)

Три КД оцінювали кісткові симптоми (de Fost, 2007; Gonzalez, 2013; Zimran, 2011b). Дослідження Ben Turkia, 2013 (іміглюцераза vs велаглюцераза альфа) не досліджувало цю кінцеву точку клінічної ефективності.

Отже, за висновками авторів систематичного огляду результати аналізу показують, що протягом першого року лікування різні рекомбінантні глюкоцереб्रोзидази є біологічно подібними та не поступаються за безпечністю та ефективністю щодо параметрів сурогатних кінцевих точок ефективності. ФЗТ, яка призначалася в дозі 30–45 ОД/кг маси тіла кожні два–чотири тижні, як правило, була такою ж ефективною, як і доза 60 ОД/кг для оцінених клінічних результатів.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості публікації Shemesh E et al., 2015 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²¹. В систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/ виключення

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

зазначені у публікації. Представлена інформація про проведений вичерпний пошук літературних джерел. Два незалежних експерти провели відбір та оцінку досліджень та провели вилучення даних. Виключені дослідження перераховані, представлені відповідні характеристики включених досліджень. Методологічна якість включених досліджень оцінена, використовуючи інструмент оцінки ризику упередженості Cochrane та повідомлена належним чином. Оскільки мета-аналіз не проводився, оцінка гетерогенності між дослідженнями не проводилась, для оцінки упередженості звітності не будували діаграму воронки (funnel plot), у систематичному огляді не обговорюються коментарі щодо упередженості звітності, оскільки в огляд включено менше 10 досліджень; про конфлікт інтересів не заявлено та не зазначено джерела підтримки.

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

Після отримання листа уточнення МОЗ України від 26.04.2022 № 25-01/9331/2-22 був проведений додатковий пошук доказових даних щодо **можливості переведення** з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа дорослих пацієнтів та дітей з хворобою Гоше 1 типу.

Пошук первинних джерел доказових даних щодо можливості переведення з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа дорослих пацієнтів та дітей з хворобою Гоше проведений у базах даних PubMed, Trip Database. Роки публікацій з 2010 р. – до 2022 р., пошук літератури був обмеженим англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями.

У результаті проведеного пошуку були знайдені 18 публікацій, після вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій клінічному питанню щодо переведення з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа дорослих пацієнтів та дітей з хворобою Гоше 1 типу для подальшого аналізу були відібрані 8 публікацій клінічних досліджень.

Лише одна публікація *Ben Turkia et al., 2013* включала результати рандомізованого клінічного дослідження вивчення клінічної ефективності та безпеки іміглюцерази порівняно з велаглюцеразою у дорослих та дітей з хворобою Гоше 1 типу. Дане дослідження було включене у систематичний огляд Shemesh E et al., 2015 та його результати описані у висновку вище.

Всі інші дослідження - це розширені дослідження, post-hoc аналізи, в яких досліджувалися клінічна ефективність та безпека таліглюцерази альфа та велаглюцерази альфа у дорослих та/або дітей з хворобою Гоше, які раніше не отримували лікування або отримували лікування іміглюцеразою.

В рамках досліджуваного питання, а саме можливості застосування **таліглюцерази альфа після отримання терапії іміглюцеразою** у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 для аналізу розглядалися дослідження RB-06-002

(ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT 00712348), PB-06-003 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT00705939) та PB-06-006 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT01411228). Результати представлені у таблиці 4.

Дослідження PB-06-002 (NCT 00712348) було багатоцентровим відкритим 9-місячним дослідженням фази III, в якому оцінювали безпеку та ефективність переходу на таліглюцеразу альфа у дорослих та дітей з хворобою Гоше, які отримували іміглюцеразу протягом принаймні 2 років. Однак публікація *Pastores et al., 2014* (в якій представлені результати дослідження PB-06-002) у вільному доступі наявна лише у вигляді абстракту, тому була виключена з подальшого аналізу.

Таблиця 4. Результати досліджень ефективності та безпеки таліглюцерази альфа після застосування іміглюцерази у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1

Автор, рік	Мета дослідження	Пацієнти та терапія	Результати
Pastores et al., 2016²² КД - 36 місяців	Продовження спостереження за ефективністю і безпекою таліглюцерази альфа протягом 36 місяців лікування у дорослих пацієнтів з хворобою Гоше, які отримували іміглюцеразу протягом принаймні 2 років.	Дорослі пацієнти повинні були мати стабільний перебіг хвороби протягом 12-тижневого періоду оцінки стабільності для всіх пацієнтів, за винятком тих, хто постраждав від дефіциту іміглюцерази в 2009 році, для яких використовувалися історичні дані. Отримували лікування 18 пацієнтів, <u>10 пацієнтів</u> отримали курс лікування таліглюцеразою альфа протягом 36 місяців. Пацієнти отримували таліглюцеразу альфа в тій же дозі, що й іміглюцеразу, середня доза таліглюцерази альфа становила 32,4 (±3,9) ОД/кг (діапазон 12,0–59,0 ОД/кг).	Для 10 пацієнтів, які завершили 36 місяців лікування, середня абсолютна зміна концентрації гемоглобіну становила -0,2 (±0,3) г/дл, що становило середню зміну відсотка на -1,0% (±1,9%). Для більшості з 10 пацієнтів, які закінчили 36 місяців лікування таліглюцеразою альфа, кількість тромбоцитів залишалася на рівні до включення в дане розширене дослідження. Для пацієнтів з доступними даними, які закінчили 36 місяців лікування (n = 7), середній відсоток змін розміру селезінки становив -19.8% (±9.9%). Розмір печінки пацієнтів, дані яких доступні і які пройшли 36 місяців лікування, не змінився. Активність хітотриозидаза - 51,5% (±8,1%) від початкового рівня до 36 місяців. Чотири пацієнти (22%) виробили антитіла (АТ), одне з них підтвердило нейтралізуючу

²² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102949>

			активність in vitro. 94,4% пацієнтів мали побічні реакції (ПР). Серед них легкого та середнього ступеня тяжкості – 98,5%; тяжкі – у 1,5 % пацієнтів, але вони дослідниками не були пов’язані з досліджуваним ЛЗ.
Zimran et al., 2018 ²³ КД – 36 місяців	Вивчення довгострокових результатів безпеки та ефективності дітей ≥ 2 років з хворобою Гоше 1 типу, які отримували таліглюцеразу альфа протягом 36 місяців лікування.	Пацієнти віком ≥ 2 років. 15 пацієнтів: 10 найвічних пацієнтів та 5 пацієнтів, які раніше отримували лікування іміглюцеразою. Пацієнти, які раніше отримували лікування іміглюцеразою, отримували таліглюцеразу альфа в середній дозі 43 ОД/кг (діапазон 25,5–62,6 ОД/кг) протягом середньої тривалості 20,5 місяців (діапазон 17,9–24,2 місяця).	Пацієнти, які раніше отримували лікування (n=5): концентрації гемоглобіну та кількість тромбоцитів, розмір селезінки покращились або залишались стабільними протягом 33 місяців лікування таліглюцеразою альфа. Розмір печінки залишався стабільним. Активність хітотріозидази та концентрація CCL18 покращились протягом лікування таліглюцеразою альфа. Більшість ПР були легкими/середнього ступеню тяжкості; лікування добре переносилося. Жоден пацієнт не зазнав кісткового кризу під час дослідження. Усі 5 пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази, дали негативний результат на антитіл класу IgG до таліглюцерази альфа під час даного розширеного дослідження.

В рамках досліджуваного клінічного питання, а саме можливості застосування **велаглюцерази альфа після отримання терапії іміглюцеразою** у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 розглядались 5 публікацій розширених досліджень, які наведені у таблиці 5 та додатково публікацію *Pastores et al., 2016*, яка містила аналіз даних 10 КД велаглюцерази альфа, проведених у період з 2004 року по 2015 року та мала на меті розрахунок відсотку пацієнтів, у яких у програмі клінічних досліджень велаглюцерази альфа утворювались АТ до лікарського засобу, та оцінка клінічної та фармакодинамічної відповіді у цих пацієнтів.

²³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27839981>

Таблиця 5. Результати досліджень ефективності та безпеки велаглюцерази альфа після застосування іміглюцерази у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1

Автор, рік	Мета дослідження	Пацієнти та терапія	Результати
Zimran et al., 2013²⁴ КД – 12 місяців	Вивчення ефективності і безпеки велаглюцерази альфа у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу, які раніше отримували іміглюцеразу щонайменше 30 місяців поспіль до початку дослідження.	Пацієнти віком ≥ 2 роки клінічно стабільні на терапії іміглюцеразою (перейшли на велаглюцеразу альфа в дозі, що дорівнює їх попередній дозі іміглюцерази). 40 пацієнтів, 9 пацієнтів (22,5%) віком до 18 років. Велаглюцераза альфа 15-60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні.	Концентрації гемоглобіну, кількість тромбоцитів, а також розміри селезінки та печінки залишалися стабільними протягом 12 місяців. Велаглюцераза альфа добре переносилась, більшість ПР були легкі або середнього ступеня тяжкості. У одного пацієнта виникла анафілактична реакція 2 ступеня протягом 30 хвилин після першої інфузії, пацієнт відкликав згоду на участь у дослідженні. Жоден пацієнт не виробив АТ до велаглюцерази альфа.
Elstein et al., 2015²⁵ КД – 24 місяців	Оцінка довгострокової безпеки велаглюцерази альфа при лікуванні пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу.	Пацієнти віком ≥ 2 роки клінічно стабільні на терапії іміглюцеразою (перейшли на велаглюцеразу альфа в дозі, що дорівнює їх попередній дозі іміглюцерази). 38 пацієнтів, з них 2 пацієнта (24%) віком до 18 років. Велаглюцераза альфа 15-60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні.	Через 24 місяці від початкового рівня (базовий рівень дослідження з іміглюцеразою) у пацієнтів були стабільні показники концентрації гемоглобіну, розмір печінки та Z-показники мінеральної щільності кісток. Було покращення показника кількості тромбоцитів та розміру селезінки. Однак 10 пацієнтів (у тому числі 7 пацієнтів, у яких показник тромбоцитів $<100 \times 10^9 / \text{л}$ на початковому рівні), мали принаймні одне збільшення дози велаглюцерази альфа на 15 ОД/кг. Не було зафіксовано ПР, які були пов'язані з досліджуваним ЛЗ. Імуногенність була виявлена у 1 пацієнта, позитивного

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586535/pdf/nihms430560.pdf>

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776130>

			щодо антиіміглюцеразних АТ на початковому рівні. Цей пацієнт мав позитивний показник на АТ до велаглюцерази альфа, з низькими концентраціями АТ протягом усього розширеного дослідження; однак пацієнт продовжував отримувати велаглюцеразу альфа без клінічного погіршення.
Smith et al., 2016 ²⁶ КД – 24 місяці	Оцінка безпеки та ефективності велаглюцерази альфа у дітей з хворобою Гоше.	Діти з хворобою Гоше 1 типу. 24 пацієнта: 15 наївні пацієнти 9 попередньо отримували іміглюцеразу. Велаглюцераза альфа 30-60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні.	Аналіз 0–24 місяців у пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази продемонстрували сприятливі зміни від вихідного рівня за всіма первинними точками ефективності (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розмір селезінки та печінки). Середні зміни від 0 до 24 місяців у таких пацієнтів вказували на те, що параметри загалом були стабільними. Повідомлялося про 3 серйозні ПР, включаючи смертельну конвульсію; жодна ПР не вважалась пов'язаною з велаглюцеразою альфа. 1 пацієнт мав позитивні АТ до велаглюцерази альфа.
Pastores et al., 2014 ²⁷ КД – 12 місяців	Оцінка безпеки велаглюцерази альфа у дорослих та дітей із хворобою Гоше 1 типу.	Пацієнти віком ≥ 2 роки. 211 пацієнтів: 6 наївні 205 (з них 6 дітей віком від 2 років (2,9%)) клінічно стабільні на терапії іміглюцеразою (перейшли на велаглюцеразу альфа в дозі, що дорівнює їх попередній дозі іміглюцерази).	Була проведена оцінка на наявність АТ до велаглюцерази альфа у 163 з 205 пацієнтів, які раніше отримували лікування. Не було жодного очевидного зв'язку між статусом АТ проти ЛЗ і виникненням ПР або ПР, пов'язаних з інфузією. У 37 пацієнтів були виявлені АТ до іміглюцерази до початку терапії велаглюцеразою альфа: 25 пацієнтів не мали АТ до велаглюцерази альфа (з них у

²⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26043810>

²⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263462>

		Велаглюцераза альфа 60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні наївні пацієнти. 15-60 ОД/кг, через тиждень – раніше ліковані пацієнти.	2х пацієнтів були нейтралізуючі антиіміглюцеразні АТ (22% і 29% інгібування) та 12 пацієнтів мали АТ як до іміглюцерази, так і до велаглюцерази альфа (з них 9 пацієнтів мали перехресно-реактивні нейтралізуючі АТ). У одного пацієнта були нейтралізуючі АТ до велаглюцерази альфа, але не до іміглюцерази (24% інгібування). Серед 205 пацієнтів, які раніше отримували лікування, 89 (43,4%) мали принаймні одну ПР; 35 із 205 (17,1%) пацієнтів мали ПР, які вважаються пов'язаними з досліджуванним ЛЗ, а 27 із 205 (13,2%) пацієнтів мали ПР, пов'язані з інфузією. Концентрація гемоглобіну та кількість тромбоцитів були стабільними у пацієнтів, які раніше отримували лікування іміглюцеразою.
Hughes et al., 2015²⁸ КД - 24 місяці	Оцінка довгострокової безпеки та ефективності велаглюцерази альфа у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу.	Пацієнти віком ≥ 3 років. 57 пацієнтів: 42 наївні пацієнти 16 пацієнти, які раніше отримували лікування іміглюцеразою (з них 5 дітей (31%)). Велаглюцераза альфа 60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні. 10 пацієнтів мали зменшення дози протягом лікування.	Серед пацієнтів, які раніше отримували іміглюцеразу (n=16): спостерігалось покращення показників концентрації гемоглобіну та кількості тромбоцитів, розміру печінки та селезінки, біомаркерів плазми, а у дорослих - Z-оцінка мінеральної щільності кісток поперекового відділу. У 94 % пацієнтів, які раніше отримували іміглюцеразу (n=16) спостерігалась ПР, ≥ 1 ПР, пов'язана з прийомом лікарського засобу спостерігалась у 44% пацієнтів, ≥ 1 серйозна ПР – у

²⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801797>

			25 % пацієнтів. Жоден пацієнт не зазнав серйозних ПР, пов'язаних з досліджуванним ЛЗ, або був відкликаним з дослідження через ПР. Один пацієнт помер після судом, про який дослідники повідомляли, що не має зв'язку з досліджуванним ЛЗ. 1 пацієнт мав позитивні АТ до велаглюцерази альфа. Жоден інший пацієнт не мав позитивного результату на АТ до велаглюцерази альфа, включаючи трьох пацієнтів, які були позитивними на антиіміглюцеразні АТ та перейшли на велаглюцеразу альфа після 9 місяців лікування іміглюцеразою.
--	--	--	--

Публікація *Pastores et al., 2016*²⁹ мала на меті розрахунок відсотку пацієнтів, у яких у програмі клінічних досліджень (n=10) велаглюцерази альфа утворювались АТ до лікарського засобу, та оцінка клінічної та фармакодинамічної відповіді у цих пацієнтів. До аналізу включені дані 289 пацієнтів (діти та дорослі), які отримували велаглюцеразу альфа (15-60 ОД/кг, 1 раз на 2 тижні), з них 225 пацієнтів попередньо отримували лікування іміглюцеразою.

4 пацієнтів (1,4%) з 289 пацієнтів дали позитивний результат на АТ до велаглюцерази альфа після введення лікарського засобу (2 з групи наївних пацієнтів, 2 з групи раніше лікованих пацієнтів). У 2 з групи раніше лікованих пацієнтів до початку прийому велаглюцерази також були присутні АТ до іміглюцерази. У цих 2-х пацієнтів концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, рівні CCL 18 хітотріозидази залишались стабільними на фоні терапії велаглюцеразою альфа.

Жодного з чотирьох пацієнтів, у яких виявили антитіла до велаглюцерази альфа, не повідомлялося про побічні реакції, пов'язані з інфузією. Три з чотирьох пацієнтів мали принаймні одну побічну реакцію; загалом було повідомлено про 18 несерйозних побічних реакцій, які не вважались ні можливо, ні ймовірно пов'язаними з досліджуванним лікарським засобом. Жоден з цих пацієнтів не припинив участь у дослідженні через побічні реакції. Не було виявлено явної кореляції між АТ та ПР або фармакодинамічними чи клінічними реакціями.

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282565>

Отже, дослідження ефективності та безпеки таліглюцерази альфа після застосування іміглюцерази у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 представлена у двох публікаціях результатів багатоцентрових, відкритих досліджень тривалістю 36 місяці за участі 18 дорослих (*Pastores et al., 2016*) та 5 дітей (*Zimran et al., 2018*). За висновками авторів публікацій після 3-річного лікування таліглюцеразою альфа у дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу, які раніше отримували іміглюцеразу, середній розмір печінки та гематологічні показники не змінилися, тоді як об'єм селезінки залишався незмінним або покращився після 36 місяців лікування, у дітей стабільність вісцеральних та гематологічних параметрів захворювань та біомаркерів зберігалася протягом 33 місяців лікування таліглюцеразою альфа, лікування переносилося добре, нових сигналів безпеки не з'явилося, АТ до таліглюцерази альфа IgG не утворились.

Дослідження ефективності та безпеки велаглюцерази альфа після застосування іміглюцерази у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 розглядались у 5 публікаціях. Середні зміни основних клінічних показників (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розмір печінки, селезінки) через 12, 24 місяці у таких пацієнтів вказували на те, що параметри загалом були стабільними.

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 ОМТ 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.

Згідно з листом МОЗ від 26.04.2022 №25-01/9331/2-22 у випадку наявності доказових даних, які підтверджують досвід та можливість переведення пацієнтів з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа, при розрахунку аналізу впливу на показники бюджету на один рік необхідно розглянути декілька «нових сценаріїв». Перший новий сценарій – це переведення усіх пацієнтів з іміглюцерази, що можуть бути переведені згідно наукових даних, на менш витратну терапію – таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа. Другий новий сценарій – це переведення лише усіх дорослих пацієнтів з іміглюцерази, що

можуть бути переведені згідно наукових даних, на менш витратну терапію – таліглюцеразу альфа чи велаглюцеразу альфа.

У зв'язку із вищевикладеним, уповноважений орган зазначає, що відповідно до проведеного аналізу міжнародного досвіду ведення пацієнтів із хворобою Гоше, порівняльної клінічної ефективності та безпеки, зокрема в частині можливості та умов переключення пацієнтів між ЛЗ, встановлено, що рішення про можливість переведення пацієнтів з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа можливе виключно групою клінічних експертів за результатами розгляду кожного клінічного випадку в індивідуальному порядку та сформованого лікарем висновку для кожного пацієнта з урахуванням відповідних критеріїв. Враховуючи, що у наданих МОЗ додаткових матеріалах для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою ЛЗ іміглюцераза відсутні дані щодо клінічно підтвердженої можливості переведення саме пацієнтів України на іншу терапію, уповноважений орган зазначає, що аналіз впливу на показники бюджету для потенційної когорти пацієнтів не може бути проведений без урахування вищезазначених умов.

Отже, враховуючи неможливість визначення на даному етапі потенційної кількості пацієнтів, що можуть отримувати лікування іміглюцеразою, таліглюцеразою альфа та велаглюцеразою альфа в рамках нових сценаріїв, уповноваженим органом було проведено розрахунок витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше типу 1 на одного пацієнта (таблиця 6). Розрахунки було проведено з урахуванням, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа.

Таблиця 6. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше типу 1 на одного пацієнта

Параметр	Іміглюцераза	Таліглюцераза альфа	Велаглюцераза альфа
Форма випуску та дозування	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД по 1 або 5 флаконів з порошком у картонній коробці	порошок ліофілізований для розчину для інфузій по 200 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці	порошок для розчину для інфузій, по 400 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці

Схема застосування, ОД/кг	60		
Кратність введення в рік	26		
Ціна за 1 флакон, грн*	30 888,85 ³⁰	10 230,00 ³¹	33 909,64 ³²
Дорослі			
Кількість флаконів на 1 введення	11	21	11
Витрати на 1 введення, грн	339 777,35	214 830,00	373 006,04
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	8 834 211,10	5 585 580,00	9 698 157,04
Діти			
Кількість флаконів на 1 введення	5	9	5
Витрати на 1 введення, грн	154 444,25	92 070,00	169 548,20
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	4 015 550,50	2 393 820,00	4 408 253,20

*відповідно до листа МОЗ від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22 для проведення розрахунків було використано останні доступні вартості лікарських засобів за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель.

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ іміглюцераза необхідно 11 флаконів на одного дорослого пацієнта та 5 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введенень) становить 8 834 211,10 грн та

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

³¹ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Іміглюцераза або таліглюцераза альфа, або велаглюцераза альфа 200 ОД або 400 ОД)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 17.09.2021 № 09/209-09/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-07-02-002838-c>

³²ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Велаглюцераза альфа 400 ОД)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 19.11.2021 № 09/387-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-001186-b>

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

Відповідно до листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022 (таблиця 7).

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

Країна	Ціна за флакон	Ціна в еквіваленті*
Албанія	відсутня ³³	
Білорусь	відсутня ³⁴	
Болгарія	2 346,21 болгарських лев ³⁵	44 795,95 грн
Боснія і Герцеговина	відсутня ³⁶	
Греція	1 218,31 євро ³⁷	45 487,43 грн
Естонія	відсутня ³⁸	
Латвійська Республіка	відсутня ³⁹	
Литва	відсутня ⁴⁰	

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

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

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

³⁶ <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

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>

⁴⁰ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

Молдова	відсутня ⁴¹	
Північна Македонія	відсутня ⁴²	
Республіка Польща	5 797,75 злотих ⁴³	45 697,87 грн
Румунія	6 393,92 румунських лей ⁴⁴	48 378,32 грн
Сербія	відсутня ⁴⁵	
Словацька Республіка	1 188,49 євро ⁴⁶	44 374,06 грн
Словенія	1 245,03 євро ⁴⁷	46 485,06 грн
Угорщина	відсутня ⁴⁸	
Хорватія	10 090,99 кун ⁴⁹	50 109,84 грн
Чеська Республіка	32 384,08 чеських крон ⁵⁰	49 129,89 грн
Чорногорія	1 343,50 євро ⁵¹	50 161,59 грн

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022⁵²

Отже, ціна на лікарський засіб іміглюцераза за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 30 888,85 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті.

Також відповідно до листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо доцільності укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом було додатково проаналізовано рекомендації організацій з ОМТ інших країн щодо ЛЗ іміглюцераза (таблиця 8).

⁴¹ <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

⁴² https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/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/leki-refundowane>

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

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

⁴⁶ <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

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

⁴⁸ http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pu pha/Vegleges_PUPHA.html

⁴⁹ <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

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

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

⁵² <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

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

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	Оцінка не проводилась.
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC) “Велаглюцераза альфа, порошок для розчину для інфузій 400 ОД (VPRIV®). SMC № 681/11”, 07.09.2012⁵³	У зв'язку із відсутністю у SMC звіту щодо проведення оцінки ЛЗ іміглюцераза, уповноваженим органом було проаналізовано звіт щодо ЛЗ велаглюцераза альфа. ЛЗ велаглюцераза альфа рекомендовано до використання в межах Національної служби здоров'я (NHS) Шотландії. Встановлено, що велаглюцераза альфа не поступається іншим ЛЗ для проведення ФЗТ пацієнтам із хворобою Гоше 1 типу. <i>Ця рекомендація SMC враховує переваги застосування схеми доступу пацієнтів (PAS), яка покращує економічну ефективність велаглюцерази альфа. Ця рекомендація SMC залежить від постійної доступності PAS у межах NHS Шотландії.</i> <i>Резюме щодо порівняльних економічних даних:</i> Компанія, що подала заяву, представила результати проведеного аналізу мінімізації витрат, у якому було порівняно ЛЗ велаглюцераза альфа з ЛЗ іміглюцераза для проведення довгострокової ФЗТ пацієнтам із хворобою Гоше 1 типу. В аналізі було використано позитивний часовий горизонт. Витрати включали витрати на ЛЗ та їх введення. В аналізі було враховано ціну виробника (list price) ЛЗ іміглюцераза. Компанія заявила про PAS, відповідно до якої було запропоновано знижку на ЛЗ велаглюцераза альфа, що

⁵³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/velaglucerase-vpriv-fullsubmission-68111/>

	застосовується до ціни виробника (list price). Результати показали, що без PAS загальна оціночна вартість пожиттєвого лікування одного пацієнта ЛЗ велаглюцераза альфа становить 5 206 513,00 фунтів стерлінгів (231 348 801,90 грн), ЛЗ іміглюцераза - 3 973 868,00 фунтів стерлінгів (176 576 837,65 грн), що вказує на те, що лікування ЛЗ велаглюцераза альфа є дорожчим на 1 232 645,00 фунтів стерлінгів (54 771 964,25 грн) порівняно з ЛЗ іміглюцераза і, отже, ЛЗ велаглюцераза альфа не буде домінантною технологією відповідно до аналізу мінімізації витрат. Без PAS результати показали, що загальна вартість лікування ЛЗ велаглюцераза альфа одного пацієнта протягом року становить 226 067,00 фунтів стерлінгів (10 045 174,11 грн), ЛЗ іміглюцераза - 173 198,00 фунтів стерлінгів (7 695 966,53 грн), що вказує на те, що лікування ЛЗ велаглюцераза альфа є дорожчим на 52 869,00 фунтів стерлінгів (2 349 207,58 грн) порівняно з ЛЗ іміглюцераза і, отже, ЛЗ велаглюцераза альфа не буде домінантною технологією відповідно до аналізу мінімізації витрат. Однак, якщо врахувати PAS при проведенні аналізу, ЛЗ велаглюцераза альфа стає економічно ефективним варіантом лікування. Аналіз чутливості показав, що при всіх досліджуваних сценаріях за умови застосування PAS велаглюцераза альфа залишається дешевшим ЛЗ. Було встановлено відсутність значних недоліків у проведеному аналізі. Таким чином, ЛЗ велаглюцераза альфа продемонстрував економічну доцільність.
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS)	Оцінка не проводилась.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій	У зв'язку із відсутністю у CADTH звіту щодо проведення оцінки ЛЗ іміглюцераза, уповноваженим

(The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH) “Велаглюцераза альфа”, 28.10.10⁵⁴ “Таліглюцераза альфа”, 15.08.2014⁵⁵ “ФЗТ для лікування хвороби Гоше типу 1: клінічна ефективність”, 14.08.2017⁵⁶	органом було проаналізовано звіти щодо ЛЗ велаглюцераза альфа та таліглюцераза альфа. Експертний консультативний комітет з лікарських засобів Канади (CEDAC) рекомендує включення до переліку ЛЗ велаглюцераза альфа для пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу у юрисдикціях, які забезпечують фінансування ЛЗ іміглюцераза, <i>якщо це призведе до економії коштів</i>. У одному з обґрунтувань цієї рекомендації зазначається, що велаглюцераза альфа є дешевшою порівняно з іміглюцеразою (залежно від дози та ваги пацієнта). У перерахунку на ОД ЛЗ велаглюцераза альфа (4,89 канадських доларів (139,25 грн) за ОД) є дешевшим, ніж іміглюцераза (6,15 канадських доларів (175,13 грн) за ОД). Однак, враховуючи потенційну дозу препарату та наявність флаконів 200 та 400 ОД іміглюцерази (порівняно з тим, що велаглюцераза альфа доступна лише у вигляді флакону 400 ОД), для деяких комбінацій доз і ваги пацієнта іміглюцераза може бути дешевшою (наприклад, для педіатричних пацієнтів, які важать менше 10 кг і потребують дози від 45 ОД/кг до 60 ОД/кг). Середня річна вартість лікування одного пацієнта ЛЗ велаглюцераза альфа коливається від 50 830,00 канадських доларів (1 447 424,91 грн) до 609 960,00 канадських доларів (17 369 098,97 грн), залежно від ваги пацієнта (діапазон: від 20 кг до 80 кг) і дози ЛЗ (діапазон: від 30 ОД/кг до 60 ОД/кг). У порівнянні з іміглюцеразою, єдиним іншим ЛЗ для ФЗТ, що доступний пацієнтам з хворобою Гоше 1 типу у Канаді, застосування ЛЗ велаглюцераза альфа може призвести до економії у 5 720,00 канадських доларів (162 881,58 грн) при річній вартості лікування 157 560,00 канадських доларів (4 486 647,05), залежно від дози лікування та кількості ЛЗ, які у надлишку (wastage).
---	---

⁵⁴ <https://www.cadth.ca/velaglucerase-alfa>

⁵⁵ <https://www.cadth.ca/taliglucerase-alfa>

⁵⁶ <https://www.cadth.ca/enzyme-replacement-therapy-treatment-gaucher-disease-type-1-clinical-effectiveness>

	ЛЗ таліглюцераза альфа не рекомендовано, але у звіті зазначено, що за заявленою ціною (3,24 канадських доларів (92,26 грн) за ОД), таліглюцераза альфа є дешевшою, ніж інші ЛЗ для ФЗТ (4,89 канадських доларів (139,25 грн) за ОД (велаглюцераза альфа) та 6,15 канадських доларів (175,13 грн) за ОД (іміглюцераза)). Відповідно, у середньому рік лікування таліглюцеразою альфа становить 286 575,00 канадських доларів (8 160 452,39 грн); іміглюцеразою - 543 660,00 канадських доларів (15 481 153,43 грн) при застосуванні флакону 400 ОД та 575 640,00 канадських доларів (16 391 809,51 грн) при застосуванні флакону 200 ОД; велаглюцеразою альфа - 457 470,00 канадських доларів (13 026 824,23 грн). Ціни за флакон іміглюцерази (400 ОД - 2 450,00 канадських доларів (69 765,71 грн) та 200 ОД - 1 230,00 канадських доларів (35 025,23 грн) та велаглюцерази альфа (400 ОД - 457 470,00 канадських доларів (13 026 824,23 грн)) було взято зі звіту оцінки ЛЗ велаглюцераза альфа.
Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)	<i>Програма ЛЗ, що рятують життя (Life Saving Drugs Program - LSDP) - включено⁵⁷.</i>
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC) “Рішення про перехід від заяви комісії до	У рішенні про перехід від заяви комісії до проведення процесу спеціальним органом щодо ФЗТ для лікування хвороби Гоше від 15.06.2022 зазначається про фінансування ЛЗ іміглюцераза з 01.07.2022 року; ЛЗ субсидується за ціною 2 144,00 новозеландських доларів (49 174,36 грн).

⁵⁷ <https://www.health.gov.au/resources/collections/life-saving-drugs-program-resources-gaucher-disease>

проведення процесу спеціальним органом щодо ФЗТ для лікування хвороби Гоше”, 15.06.2022⁵⁸	
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)	Оцінка не проводилась.
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)	Оцінка не проводилась.
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT)	Оцінка не проводилась.
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN) “Велаглюцераза альфа (VPRIV) для тривалої ФЗТ при хворобі Гоше 1 типу”, 13.06.14⁵⁹	У зв'язку із відсутністю у ZIN звіту щодо проведення оцінки ЛЗ іміглюцераза, уповноваженим органом було проаналізовано звіт щодо ЛЗ велаглюцераза альфа. ЛЗ велаглюцераза альфа рекомендовано включити у перелік. У звіті зазначено, що аптечні закупівельні ціни (без ПДВ) і велаглюцерази альфа, і іміглюцерази становлять 939,75 євро (35 086,98 грн) за флакон 200 ОД та 1 879,50 євро за флакон 400 ОД (70 173,95 грн), відповідно витрати на 28 днів лікування обома ЛЗ (пацієнт із середньою вагою 70 кг, доза - 60 ОД/кг один раз кожні два тижні (=300 ОД/день)) - 39 469,50 євро (1 473 652,99 грн).

⁵⁸<https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-06-15-decision-to-move-from-panel-application-to-special-authority-process-for-enzyme-replacement-therapy-for-gaucher-disease/>

⁵⁹<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/06/13/velaglucerase-alfa-vpriv-bij-langdurige-enzymvervangings therapie-bij-de-ziekte-van-gaucher-type-1>

Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER)	Оцінка не проводилась.
---	------------------------

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁶⁰

За результатами додатково проведеного пошуку публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання іміглюцерази для лікування хвороби Гоше типу 1 знайдено нижченаведені публікації:

1) van Dussen et al., 2014 “Аналіз вартість-ефективність ФЗТ для лікування хвороби Гоше типу 1”⁶¹:

Мета: Оцінити ефективність витрат ФЗТ порівняно зі стандартною медичною допомогою без ФЗТ у когорті пацієнтів із захворюванням Гоше 1 типу в Нідерландах.

Метод: модель переходу між станами.

Результат*: Протягом 85 років життя пацієнт, що не отримує лікування хвороби Гоше 1 типу, генерує 48,9 років без ураження основних органів (Years free of end organ damage, YFEOD) (спленектомія, ускладнення кісткової системи, злоякісна пухлина, множинні ускладнення) та 55,86 доданих років життя, скоригованих за якістю (QALY). Початок ФЗТ у симптоматичного пацієнта збільшує рівень YFEOD на 12,8 років, тоді як кількість отриманих QALY збільшується на 6,27. Середні щорічні витрати на ФЗТ складають від 124 000,00 євро (4 629 726,00 грн) до 258 000,00 євро (9 632 817,00 грн) на пацієнта. Витрати на позитивну ФЗТ починаючи з симптоматичної стадії становлять 5 716 473,00 євро (213 433 094,16 грн) проти 171 780,00 євро (6 413 663,97 грн) без ФЗТ, різниця - 5 544 693,00 євро (207 019 430,19 грн). *Отже, інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) на додатковий YFEOD та на додатковий QALY становлять 434 416,00 євро (16 219 572,98 грн) та 884 994,00 євро (33 042 578,48 грн) відповідно.*

2) Connock et. al., 2006 “Клінічна ефективність та економічна доцільність ФЗТ для лікування хвороби Гоше: систематичний огляд”⁶²:

Мета: ФЗТ (внутрішньовенне введення іміглюцерази) використовується для лікування пацієнтів із симптоматичною хворобою Гоше типу 1 та 3 для

⁶⁰ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

⁶¹ van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. Orphanet J Rare Dis. 2014 Apr 14;9:51. doi: 10.1186/1750-1172-9-51. PMID: 24731506; PMCID: PMC4022049 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731506>

⁶² Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;**10**(24) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62295/>

зменшення симптомів захворювання та запобігання довгостроковому погіршенню здоров'я. Метою цього огляду є визначення клінічної ефективності та економічної доцільності ФЗТ у лікуванні симптоматичної хвороби Гоше.

Оцінка економічної доцільності

*Витрати**: Середня вартість лікування одного пацієнта протягом року у Англії та Уельсі становить приблизно 86 000 фунтів стерлінгів (3 821 367,00 грн). Вартість лікування одного пацієнта суттєво різниться, залежно від необхідної дози.

*ICER на QALY**: Було знайдено чотири економічні оцінки. За результатами розрахунків усіх оцінок було встановлено дуже високу вартість на QALY. Оскільки останній опублікований звіт був датований 1996 роком, було розроблено нову економічну модель. Модель Маркова була побудована на основі руху пацієнтів між станами, визначеними на основі модифікованого індексу тяжкості захворювання (Severity Score Index - SSI). Більшість параметрів для побудови моделі було отримано з опублікованої літератури. У базовому сценарії було використано припущення, що ФЗТ забезпечує пацієнтам повне здоров'я. Розрахунковий ICER у базовому сценарії становить від 380 000,00 фунтів стерлінгів (16 885 110,00 грн) до 476 000,00 фунтів стерлінгів (21 150 822,00 грн) на QALY залежно від генотипу.

*Аналіз чутливості**: За допомогою однофакторного аналізу чутливості було досліджено сценарії неповного відновлення здоров'я за допомогою ФЗТ, значного прогресування захворювання у когорті пацієнтів, що не отримували лікування, та лікування лише найбільш уражених пацієнтів. Це призвело до таких ICER: приблизно 1 400 000,00 фунтів стерлінгів (62 208 300,00 грн), 296 000,00 фунтів стерлінгів (13 152 612,00 грн) та 275 000,00 фунтів стерлінгів (12 219 487,50 грн) за QALY відповідно. Базова вартість одиниці ЛЗ становить 2,975 фунтів стерлінгів (132,19 грн). Щоб отримати ICER 30 000,00 фунтів стерлінгів (1 333 035,00 грн) за QALY, вартість одиниці ЛЗ необхідно зменшити в десять разів до 0,30 фунтів стерлінгів (13,33 грн). При вартості одиниці 1 фунт стерлінгів (44,43 грн) ICER становитиме 120 000,00 фунтів стерлінгів (5 332 140 грн) за QALY.

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

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

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

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 23.05.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22 та від 26.04.2022 №25-01/9331/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу іміглюцераза для лікування хвороби Гоше тип 1 (дорослих та дітей). Відповідно до п. 22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

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

Державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу іміглюцераза та препаратами порівняння таліглюцераза альфа та велаглюцераза альфа для лікування хвороби Гоше тип 1 проведена на виконання підпунктів 4, 5 та 7 пункту 8 Порядку за зверненням МОЗ.

За результатами аналізу наявності іміглюцерази у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарські засоби іміглюцераза і таліглюцераза альфа включені в Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ХВОРОБА ГОШЕ”, затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529. Однак вищезазначений Уніфікований клінічний протокол мав бути переглянутий у липні 2018 року, а відтак його необхідно використовувати з обережністю.

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел доказових даних знайдені рекомендації щодо фармакотерапії хвороби Гоше 1 типу (роки публікацій 2009-2018 рр.), в яких зазначено, що для лікування пацієнтів з хворобою Гоше рекомендовано застосовувати у якості першої лінії терапії ФЗТ

із зазначенням критеріїв початку терапії, очікуваної відповіді на лікування та критеріїв припинення лікування, відсутні рекомендації про необхідність переведення пацієнтів з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа та велаглюцеразу альфа.

Додатково знайдено та проаналізовано документ Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2018 рік, який описує організаційні умови та вимоги отримання доступу до певних лікарських засобів для лікування хвороби Гоше (тип 1) у рамках Програми «Ліки, що рятують життя», в якому зазначено, що лікарі можуть подати запит на найбільш відповідний препарат для лікування пацієнта (іміглюцераза, велаглюцераза альфа, таліглюцераза альфа, міглустат). В документі зазначені початкові критерії прийнятності, постійні критерії прийнятності та критерії припинення ферментної замісної терапії.

У 2018 року організація PHARMAC у Новій Зеландії опублікувала рішення щодо зміни фінансування ферментної замісної терапії для лікування хвороби Гоше з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа, яка з 1 серпня 2018 року стала єдиним фінансованим представником ферментної замісної терапії для лікування хвороби Гоше після 7-місячного перехідного періоду. Якщо пацієнт не переносить новий лікарський засіб з клінічних причин, PHARMAC розглядає Заявку від клініциста на проведення фармацевтичної оцінки окремого пацієнта (Named Patient Pharmaceutical Assessment, NPPA) для відновлення закупівлі іміглюцерази для окремого пацієнта, дотримуючись рекомендацій експертів Групи Гоше.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки іміглюцерази та препаратами порівняння таліглюцераза альфа, велаглюцераза альфа для лікування хвороби Гоше тип 1 представлено та проаналізовано систематичний огляд, проведений експертами Кокрейнівського співтовариства *Shemesh E et al., 2015* (високої методологічної якості). В даний систематичний огляд було включено 6 клінічних досліджень (КД), які вивчали ефективність та безпеку ферментної замісної терапії у пацієнтів з хворобою Гоше (порівняння різних доз іміглюцерази, таліглюцерази альфа, велаглюцерази альфа, порівняння частоти введення іміглюцерази, порівняння алглюцерази з іміглюцеразою). Лише в одному КД *Ben Turkia, 2013* порівнювали між собою клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази 60 ОД/кг та велаглюцерази альфа 60 ОД/кг кожні два тижні (у групу іміглюцерази було включено 17 пацієнтів у групу велаглюцерази - 17 пацієнтів). Із 34 пацієнтів 20 пацієнтів (59%) мали попередню спленектомію, а 9 (26%) були дітьми. Тривалість дослідження 9 місяців. За даними КД *Ben Turkia, 2013* не було виявлено суттєвої різниці між іміглюцеразою і велаглюцеразою альфа щодо динаміки концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, коли в аналіз були включені всі учасники дослідження (однак, коли учасники з спленектомією в анамнезі, були виключені з аналізу, спостерігалася значна різниця на користь

іміглюцерази). Не було виявлено суттєвої різниці щодо зміни розміру печінки та розміру селезінки, рівня хітотріозидази або CCL18-PARC. Подібна частота побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату (більшість пов'язаних з інфузією), була зареєстрована для двох досліджуваних лікарських засобів.

Після отримання листа уточнення МОЗ України 25-01/9331/2-22 від 26.04.2022 був проведений додатковий пошук доказових даних щодо можливості переведення пацієнтів з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа або велаглюцеразу альфа дорослих та дітей з хворобою Гоше 1 типу.

Дослідження ефективності та безпеки **таліглюцерази альфа після застосування іміглюцерази** у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 представлена у двох публікаціях результатів багатоцентрових, відкритих досліджень тривалістю 36 місяців за участі 18 дорослих (*Pastores et al., 2016*) та 5 дітей (*Zimran et al., 2018*).

За висновками авторів публікацій після 3-річного лікування таліглюцеразою альфа у дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу, які раніше отримували іміглюцеразу, середній розмір печінки та гематологічні показники не змінилися, тоді як об'єм селезінки залишався незмінним або покращився після 36 місяців лікування, у 4-х дорослих пацієнтів утворились АТ, одне з них підтвердило нейтралізуючу активність *in vitro*. У дітей, які перейшли з терапії іміглюцеразою, стабільність вісцеральних та гематологічних параметрів захворювань та біомаркерів зберігалася протягом 33 місяців лікування таліглюцеразою альфа, лікування переносилося добре, нових сигналів безпеки не з'явилося, АТ до таліглюцерази альфа IgG не утворились.

Однак через дуже малу кількість пацієнтів, які приймали участь у дослідженні, необхідний ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують початкові інфузії таліглюцерази альфа.

Дослідження ефективності та безпеки **велаглюцерази альфа після застосування іміглюцерази** у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 розглядались у 5 публікаціях.

Zimran et al., 2013 (КД – 12 місяців) надає результати клінічної ефективності та безпеки для 40 пацієнтів (з них 9 пацієнтів віком до 18 років) з хворобою Гоше 1 типу, які раніше отримували іміглюцеразу щонайменше 30 місяців поспіль до початку даного дослідження. У жодного пацієнта не утворились антитіла до велаглюцерази альфа.

Elstein et al., 2015 (КД – 24 місяців) надає довгострокові дані щодо безпеки та ефективності велаглюцерази альфа при лікуванні пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу у 38 пацієнтів (2 пацієнта віком до 18 років). Лише у одного пацієнта утворились антитіла до велаглюцерази альфа, однак пацієнт продовжував отримувати велаглюцеразу альфа без клінічного погіршення.

У публікації *Smith et al., 2016* (КД – 24 місяці) представлені результати 9 дітей, які раніше лікувались іміглюцеразою щонайменше 30 місяців поспіль

(Zimran et al., 2013). Один пацієнт мав позитивні антитіла до велаглюцерази альфа.

У публікації *Pastores et al., 2014* (КД – 12 місяців) наведені результати клінічного дослідження за участі 211 пацієнтів (205 пацієнтів (з них 6 дітей віком від 2 років), які були клінічно стабільні на попередній терапії іміглюцеразою). Не було жодного очевидного зв'язку між статусом антитіл проти лікарського засобу і виникненням побічних реакцій або побічних реакцій, пов'язаних з інфузією.

За результатами ще одного розширеного клінічного дослідження *Hughes et al., 2015* (КД - 24 місяці) за участі 57 пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу (16 пацієнтів, які раніше отримували лікування іміглюцеразою (з них 5 дітей) спостерігалось покращення показників концентрації гемоглобіну та кількості тромбоцитів, розміру печінки та селезінки, біомаркерів плазми, а у дорослих - Z-оцінка мінеральної щільності кісток поперекового відділу. Один пацієнт мав позитивні антитіла до велаглюцерази альфа, як зазначають автори публікації не було видимого впливу на клінічну ефективність велаглюцерази альфа, не повідомлялося про побічні ефекти, пов'язані з прийомом лікарського засобу.

У публікації *Pastores et al., 2016* аналізували дані 289 пацієнтів (діти та дорослі), які отримували велаглюцеразу альфа, з них 225 пацієнтів попередньо отримували лікування іміглюцеразою. Не було виявлено явної кореляції між утворенням антитіл та розвитком побічних реакцій, фармакодинамічними чи клінічними реакціями.

Отже, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що за даними прямого порівняльного клінічного дослідження іміглюцераза та велаглюцераза альфа мають подібну клінічну ефективність та безпеку. Відсутні прямі порівняльні дослідження іміглюцерази і таліглюцерази альфа. Загалом таліглюцераза альфа добре переносилась у пацієнтів, які були стабільні на попередній терапії іміглюцеразою, клінічні і лабораторні показники зберігались на терапевтичному рівні, нових сигналів щодо безпеки не з'явилося.

При застосуванні велаглюцерази альфа після отримання терапії іміглюцеразою у дорослих та дітей з хворобою Гоше, тип 1 середні зміни основних клінічних показників (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розмір печінки, селезінки) через 12, 24 місяці у таких пацієнтів вказували на те, що параметри загалом були стабільними. Не було виявлено явної кореляції між утворенням АТ та розвитком побічних реакцій, фармакодинамічними чи клінічними реакціями.

Враховуючи, що у наданих МОЗ додаткових матеріалах для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою ЛЗ іміглюцераза відсутні дані щодо клінічно підтвердженої можливості переведення саме пацієнтів України на іншу терапію, уповноважений орган зазначає, що аналіз впливу на показники бюджету для потенційної когорти пацієнтів та порівняння із рекомендованими значеннями

шкали впливу на бюджет в Україні, може бути проведено після надання результатів відповідною мультидисциплінарною комісією із клінічних експертів.

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

Таким чином, враховуючи, що іміглюцераза, велаглюцераза альфа, таліглюцераза альфа порівняно ефективні, не поступаються за безпечністю та ефективністю щодо параметрів сурогатних кінцевих точок ефективності для лікування хвороби Гоше типу 1, при умові, що пацієнт відповідатиме критеріям початку ферментної замісної терапії, при прийнятті рішення щодо вибору конкретного лікарського засобу для початку терапії необхідно враховувати економічний критерій щодо показників витрат на схему застосування, обираючи найменш витратну терапію. Щодо переключення пацієнта з одного лікарського засобу та інший (серед представників ферментної замісної терапії), результати клінічних досліджень свідчать про стабільність середніх змін основних клінічних показників (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розмір печінки, селезінки) через 12, 24, 36 місяців у таких пацієнтів. Однак, як показують міжнародні рекомендації щодо ведення пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, досвід та організація надання медичної допомоги щодо визначення відповідності критеріям початку ферментної замісної терапії, оцінки необхідності подальшої терапії та підбір дози мають відбуватись в індивідуальному порядку з урахуванням потреб кожного пацієнта. За результатами клінічного, лабораторного та інструментального моніторингу кожного пацієнта мультидисциплінарною комісією із клінічних експертів приймається рішення щодо можливості переключення пацієнтів з одного лікарського засобу на інший (серед представників ферментної замісної терапії).

Даний висновок від 23.05.2022 було оновлено після отримання листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 з метою врахування положень постанови Кабінету Міністрів України від 22.07.2022 № 816 “Про внесення змін до постанов Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300 і від 27 січня 2021 р. № 61” при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою та внесення у висновок уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу іміглюцераза інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу.

Станом на момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарський засіб іміглюцераза включено у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216⁶⁴ за показанням: *медикаменти для дітей, які страждають на хворобу Гоше типу 1 та типу 3, а також дорослих, які страждають на хворобу Гоше типу 3. Іміглюцераза або таліглюцераза альфа, або велаглюцераза альфа включені за показанням: для дорослих з хворобою Гоше типу 1 (100 % обсяг закупівлі за даною номенклатурною позицією має бути закуплений за одним з трьох лікарських засобів, поділ замовленої кількості серед кількох альтернативних замовлених лікарських засобів не допускається).*

Оцінюваний лікарський засіб показаний для лікування пацієнтів із орфаним захворюванням. Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁶⁵. З урахуванням положень Концепції рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів, які страждають на хворобу Гоше 1 типу (захворювання яке вивчалось при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою) специфічним лікуванням.

Ціна на лікарський засіб іміглюцераза за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на жовтень 2021 року на рівні 30 888,85 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022.

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу іміглюцераза виявлено, що оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), SMC (Шотландія), HAS (Франція), CADTH (Канада), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), AOTMiT (Польща), ZIN (Нідерланди), ICER (США);

⁶⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁶⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

лікарський засіб включено в окрему програму - PBAC (Австралія), PHARMAC (Нова Зеландія).

За результатами додатково проведеного пошуку публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання велаглюцерази альфа для лікування хвороби Гоше типу 1, було знайдено публікацію *van Dussen et al., 2014*. За результатами оцінки ефективності витрат ферментної замісної терапії порівняно зі стандартною медичною допомогою без ферментної замісної терапії у когорті пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу в Нідерландах встановлено, що інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) на додатковий рік без ураження основних органів (Years free of end organ damage, YFEOD) (спленектомія, ускладнення кісткової системи, злоякісна пухлина, множинні ускладнення) становлять 434 416,00 євро (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 16 219 572,98 грн), ICER на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) - 884 994,00 євро (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 33 042 578,48 грн). Також уповноваженим органом було проаналізовано публікацію *Connock et. al., 2006*. Встановлено, що середня вартість лікування одного пацієнта протягом року у Англії та Уельсі становить приблизно 86 000 фунтів стерлінгів (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 3 821 367,00 грн), розрахунковий ICER у базовому сценарії становить від 380 000,00 фунтів стерлінгів (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 16 885 110,00 грн) до 476 000,00 фунтів стерлінгів (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 21 150 822,00 грн) на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

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 висновок має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) в Україні та рекомендований відсоток знижки, необхідні для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Заявлений лікарський засіб іміглюцераза є інноваційним, високовартісним, одноджерельним на ринку України та в світі. Результати фармакоекономічного аналізу в міжнародній практиці свідчать про високі значення показників ICER (порівняно зі стандартною медичною допомогою без ферментної замісної терапії), що перевищують рекомендовані граничні значення, і вищі витрати з використанням методу мінімізації витрат (при порівнянні витрат на лікарський засіб велаглюцераза альфа з урахуванням застосування схеми доступу пацієнтів (PAS) за результатами оцінки SMC; при порівнянні витрат на лікарський засіб велаглюцераза альфа та таліглюцераза альфа за результатами оцінки CADTH

(проте для деяких комбінацій доз і ваги пацієнта лікарський засіб іміглюцераза може бути дешевшим за велаглюцеразу альфа)).

Проведений порівняльний аналіз витрат на застосування ферментної замісної терапії для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта в Україні свідчить про те, що іміглюцераза є більш витратною опцією лікування, ніж таліглюцераза альфа та менш витратною, ніж велаглюцераза альфа відповідно до розрахунків з використанням останніх доступних цін на лікарські засоби за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель на момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою.

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

Для лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 рекомендовано застосовувати у якості першої лінії терапії ферментну замісну терапію (ФЗТ) із зазначенням критеріїв початку терапії, очікуваної відповіді на лікування та критеріями припинення лікування. Відповідно до даних, станом на 2022 рік 65 пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 (51 дорослих і 14 дітей) отримують іміглюцеразу, велаглюцеразу альфа, таліглюцеразу альфа.

Велаглюцераза альфа, іміглюцераза, таліглюцераза альфа порівняно ефективні та безпечні для лікування пацієнтів із хворобою Гоше типу 1. Іміглюцераза може призначатися пацієнтам будь-якого віку та є єдиним препаратом для ФЗТ хвороби Гоше 3 типу.

Враховуючи потенційно значний вплив на бюджет ФЗТ, доцільно оптимізувати вибір препарату і застосувати процедуру договору керованого доступу (ДКД):

- при прийнятті рішення щодо вибору конкретного лікарського засобу для початку терапії пацієнтів із хворобою Гоше типу 1 необхідно враховувати економічний критерій щодо показників витрат на схему застосування та результати аналізу впливу на показники бюджету для відповідної популяції пацієнтів, обираючи найменш витратну терапію. Проведений порівняльний аналіз витрат на застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше типу 1 на одного пацієнта в Україні свідчить про те, що найменш витратною опцією лікування є терапія таліглюцеразою альфа, найдорожчою - велаглюцеразою альфа;

- рішення щодо можливості переключення пацієнтів з одного лікарського засобу на інший (серед представників ФЗТ) повинно прийматися групою клінічних експертів за результатами розгляду кожного клінічного випадку в індивідуальному порядку;

- знизити ціну на 92,5% для дорослого населення і на 83,5% для дитячого населення. Розраховано згідно оціночного інкрементального показника ефективності витрат (ICER) і крайнього порогового значення в 5 ВВП на душу населення в Україні (неефективні витрати): вартість лікування однієї дитини на рік ЛЗ іміглюцераза 4 015 550,50 грн. Консервативно припускаючи, що іміглюцераза може створити 1 рік доданого життя (повністю відновлює здоров'я пацієнта з нульової позначки якості життя), оціночний показник ICER буде становити 4 015 550,50 грн (річна вартість лікування) / 1 рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) (припущення щодо впливу на здоров'я) = 4 015 550,50 грн / QALY. Крайнє порогове значення 5 ВВП на душу населення за даними 2021 року становить $131\,944,00 \text{ грн} * 5 = 659\,720,00 \text{ грн}$;

- вплив на бюджет (вартість забезпечення всіх пацієнтів з хворобою Гоше) не повинен перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить на сьогодні 176 млн грн. Вплив на бюджет повинен бути розрахований на основі даних щодо розподілу потенційної кількості дорослих пацієнтів, які можуть отримувати лікування велаглюцеразою альфа, таліглюцеразою альфа та іміглюцеразою та даних щодо клінічно підтвердженої можливості переведення пацієнтів України з одного лікарського засобу на інший (серед представників ФЗТ);

- переглянути Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "ХВОРОБА ГОШЕ", затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529 з метою актуалізації критеріїв включення/виключення пацієнтів, показників ефективності ФЗТ;

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

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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