



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: алглюкозидаза альфа

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

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

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа за показанням лікування пацієнтів з хворобою Помпе була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 пункту 8 (лист МОЗ України від

09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 13.09.2022 р. у Державному реєстрі лікарських засобів¹:

МІОЗИМ, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці.

Виробник - Джензайм Фландерс бвба (виробництво АС, приготування розчину ЛЗ для ліофілізації), Бельгія; Джензайм Ірланд Лімітед (наповнення флаконів та виробництво кінцевого продукту, маркування та пакування, контроль якості ГЛЗ, випуск серії), Ірландія.

Заявник - Джензайм Юроп Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

МІОЗИМ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Алглюкозидаза альфа/Alglucosidase alfa

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

1 флакон містить 50 мг алглюкозидази альфа;

після розчинення в 1 мл розчину буде міститися 5 мг алглюкозидази альфа; після розведення концентрату концентрація розчину варіює від 0,5 мг до 4 мг/мл.

5) форма випуску:

порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування препаратом Міозим слід здійснювати під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Помпе чи інших спадкових метаболічних або нейроваскулярних хвороб. Рекомендована схема прийому алглюкозидази альфа становить 20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні. Слід постійно оцінювати реакцію пацієнтів на лікування, враховуючи всебічну оцінку всіх клінічних проявів хвороби.

Міозим слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії. Міозим необхідно розчинити у воді для ін'єкцій, потім розвести у 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для ін'єкцій і після цього застосовувати для внутрішньовенних інфузій. Рекомендується розпочинати інфузії з початкової швидкості введення, що становить 1 мг/кг/год. У разі відсутності ознак побічних реакцій, пов'язаних з

¹<http://www.drlz.com.ua/>

інфузією препарату, поступово збільшувати швидкість на 2 мг/кг/год кожні 30 хвилин, поки не буде досягнуто максимальної швидкості – 7 мг/кг/год. Через білкову природу препарату Міозим у розчиненому препараті та у пакетах для інфузій можуть утворюватися протеїнові частинки. Тому при застосуванні препарату слід використовувати 0,2-мікронний вбудований фільтр із низьким зв'язуванням білка. Було продемонстровано, що використання 0,2-мікронного вбудованого фільтра усуває видимі частинки і не призводить до очевидної втрати білків або їх активності.

Препарат можна застосовувати у педіатричній практиці.

Немає спеціальних рекомендацій щодо застосування препарату Міозим дітям, підліткам, дорослим та пацієнтам літнього віку.

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

МІОЗИМ, реєстраційне посвідчення: UA/11618/01/01, термін дії РП з необмежений з 03.11.2016².

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

Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти. Код АТХ А16А В07.

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

Державна оцінка медичних технологій (далі - державна ОМТ) проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з хворобою Помпе.

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

Тривала ферментнозамісна терапія (ФЗТ) пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Помпе (дефіцит кислої альфа-глюкозидази) у пацієнтів будь-якого віку.

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:

Хвороба Помпе (E74.0) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216.

²<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=Alglucosidase%20alfa>

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 Помпе (OMIM232300, синоніми: порушення накопичення глікогену типу II, глікогеноз типу II, дефіцит кислої альфа-глюкозидази) — рідкісне (орфанне) спадкове захворювання, яке належить до лізосомальних хвороб накопичення. За характером субстрату, що накопичується, хворобу Помпе зараховують до глікогенозів II типу, за клінічними проявами — до прогресуючих нервово-м'язових захворювань. В основі патогенезу хвороби Помпе лежить зниження активності (або цілковита її відсутність) ферменту лізосом — кислої α -глюкозидази (GAA), що бере участь у розщепленні глікогену. Через низьку активність ферменту GAA нерозщеплений глікоген накопичується у лізосомах різних клітин, переважно у скелетних м'язах і міокарді, що призводить до механічної руйнації та загибелі міоцитів.

За даними американських і європейських дослідників, хвороба Помпе становить близько 15% у структурі усіх хвороб накопичення глікогену, яких на сьогодні виділяють 14 типів. Механізм успадкування хвороби Помпе — автосомно-рецесивний. Ген, який кодує фермент GAA, картований на хромосомі 17q25.2-q25.3., складається з 20 екзонів³.

Ідентифіковано більш 350 мутацій даного гена, які зафіксовано в Центрі хвороби Помпе університету ім. Еразма в Роттердамі, Нідерланди. Цей Центр допомагає визначати мутації гена GAA, що вказує на прогнозовану важкість кожного варіанту. Сотні мутацій були описані в гені GAA на хромосомі 17 q25. Переважно мутації зустрічаються у одній сім'ї або невеликій популяції, а більшість пацієнтів — це складові гетерозиготи. Проте, відомо, що не всі варіанти послідовностей у гені GAA (SNP — single nucleotide polymorphism) асоційовані з хворобою. Деякі з них відповідають за псевдодефіцит, пов'язаний із низьким рівнем активності GAA, але не з клінічними проявами захворювання. Тому порівняно висока частота псевдодефіциту в популяціях може збільшити хибно позитивні результати скринінгу новонароджених. Поширеність хвороби Помпе залежить від етнічної приналежності та географії, а також від форми захворювання⁴. Частота виявлення захворювання може варіювати в різних етнічних популяціях від 1:14000 до 1:300000 живих новонароджених³.

Швидко прогресуюча інфантильна форма має приблизну частоту 1:138 000 серед осіб кавказького походження, 1:50 000 серед осіб китайського походження, і 1:14 000 серед осіб африканського походження, також було зазначено високу

³Особливості клініко-лабораторної діагностики хвороби Помпе у дітей / Пічкур Н.О., Ольхович Н.В., Іванова Т.П., Самоненко Н.В. // Здоров'я ребенка, 2017;12(7):788-796. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116184, <http://www.mif-ua.com/archive/article/45365>

⁴Хвороба Помпе: діагностика та сучасні підходи до терапії, І.Ю. Авраменко, Н.С. Косминіна; Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 3944. doi 10.15574/SP.2020.109.39

поширеність захворювання в арабських популяціях. Наразі вважається, що сумарна частота хвороби Помпе складає 1:40000⁴.

Хвороба Помпе має широкий клінічний спектр із різним віком виникнення, виразністю симптомів, швидкістю прогресування хвороби і класифікується на три різні підтипи: доросла, юнацька та інфантильна форми. Переважна більшість пацієнтів із хворобою Помпе — дорослі. У них дане захворювання має тривалий латентний період, і пацієнти доживають до старості. Зниження м'язової сили та слабкість розвиваються у віці 30–40 років, але ураження серця мінімальне. При юнацькій формі захворювання спостерігається гіпотонія й слабкість м'язів кінцівок та тулуба. Моторний розвиток затримується, а міопатія носить більш поступовий характер. Ураження серця відсутнє. Такі пацієнти, зазвичай, помирають від дихальної недостатності⁴.

Із 1932 року і дотепер чітко клінічно описана лише інфантильна форма хвороби Помпе³.

Широко використовують класифікацію, в основу якої покладений вік хворого, в якому виникли перші симптоми захворювання: інфантильна форма хвороби Помпе або хвороба Помпе із раннім початком та хвороба Помпе із пізнім початком. Інфантильна форма хвороби Помпе має два клінічних варіанти: класичний і атиповий (некласичний). Класична інфантильна форма хвороби Помпе клінічно проявляється прогресуючою міопатією з генералізованою м'язовою слабкістю, гіпотонією, гіпертрофічною кардіоміопатією. За відсутності лікування у хворих виникає серцево-легенева недостатність; тривалість життя таких пацієнтів близько 8 місяців.

Некласична інфантильна форма хвороби Помпе характеризується незначними порушеннями з боку серця (інколи вони взагалі відсутні), певною затримкою формування моторних функцій на тлі гіпотонії та генералізованої м'язової слабкості. За відсутності лікування такі хворі живуть близько 2 років.

При хворобі Помпе із пізнім початком перші ознаки захворювання виявляють у хворих віком 20–60 років. Пацієнти страждають від прогресуючої м'язової слабкості, зазвичай без суттєвих змін з боку серця. У міру прогресування захворювання поступово виникає дихальна недостатність, пацієнти потребують штучної вентиляції легень. Саме дихальна недостатність спричиняє ранню смерть таких хворих^{3,5}.

На даний час «золотим» стандартом лабораторної діагностики хвороби Помпе є визначення активності GAA у лейкоцитах (для діагностики беруть очищені лімфоцити) або культурі фібробластів за допомогою природних або синтетичних субстратів у кислому середовищі, з додаванням інгібіторів МГА (акарбози)^{4,6}.

⁵Хвороба Помпе, Свиридова Н.К. та ін., EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY № 6 (18) • листопад 2017 – Грудень 2017

⁶Перші ознаки хвороби Помпе / Жарікова Ю.В.// Редакція журналу «Український медичний часопис», 16.04.2021, <https://www.umj.com.ua/article/204694/pershi-oznaki-hvorobi-pompe>

При дотриманні обов'язкових методологічних умов, ферментативна активність GAA у дитини з хворобою Помпе, повинна бути нижче 1%. Як правило, ступінь зниження активності GAA менш виражена у підлітків та дорослих з цим захворюванням. Сучасні методи молекулярної біології дозволяють передбачити ступінь тяжкості хвороби, яка корелює із залишковим рівнем активності ферменту. Сьогодні можлива також пренатальна діагностика за допомогою ферментативного аналізу або ДНК-аналізу ворсин хоріона, отриманих між 10–12 тижнем гестації⁴.

Рівень активності ферменту GAA у фібробластах шкіри пацієнтів при хворобі Помпе із пізнім початком становить 1–40% норми.

Крім того, останніми роками розроблений і широко застосовується метод визначення активності GAA у сухій краплі крові (СКК), який можна використовувати для селективного та масового неонатального скринінгу. Результати молекулярного аналізу гена GAA важливі для медико-генетичного консультування та планування вагітності в обтяжених родинах³.

За даними Державної служби статистики, населення України у 2019 р. нараховувало близько 42 млн. При поширеності цієї патології, що становить у середньому 1:40 тис. осіб, у країні має бути приблизно 1050 пацієнтів із глікогенозом II типу. Але станом на 2017 р. було виявлено лише 5 хворих⁷.

У Центрі орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» протягом 2002–2016 рр. були обстежені 522 дитини з підозрою на хворобу Помпе віком від 4 місяців до 13 років, хлопчиків було 282, дівчаток — 240. Молекулярно-генетичне дослідження проводили у приватних лабораторіях (молекулярно-генетичний аналіз на мутації в гені GAA (лабораторія Archimed Life Science GmbH, Відень, Австрія)). За результатами ферментодіагностики діагноз інфантильної форми хвороби Помпе встановлений у 5 пацієнтів (у 3 — класична форма, у 2 — атипова або некласична). В усіх спостереженнях діагноз встановлений із затримкою: за класичного варіанта інфантильної форми хвороби Помпе — вік хворих у середньому становив 5,1 міс., за некласичного — 6,5 року, що характерно для цієї патології³.

Станом на кінець 2021 року в Україні, за словами Наталії Пічкур, діагностовано 8 пацієнтів з хворобою Помпе. Лікарка впевнена, що насправді їх значно більше, особливо серед дорослих⁸.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22, станом на 2021 рік кількість пацієнтів з хворобою Помпе становила 6 осіб, а в 2022 році кількість пацієнтів становить 7 осіб (всі діти).

Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам,

⁷<https://health-ua.com/article/45504-majsterklas-dlya-lkary-zdagnostuvannya-hvorobi-pompe-analz-klchnih-vipadk>

⁸<https://project.liga.net/projects/goshe-story/>

які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁹ (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Відповідно до Концепції Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо лікування хвороби Помпе даних у пацієнтів будь-якого віку проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Помпе.

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

Міжнародні клінічні настанови та/або консенсусні рекомендації та настанови наукових товариств інших країн представлено в хронологічному порядку:

1. Консенсусні рекомендації щодо лікування пізньої форми хвороби Помпе, Американська асоціація нейром'язової та електродіагностичної медицини, 2012 (CONSENSUS TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR LATE-ONSET POMPE DISEASE, Cupler E. J. et al. and the AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) CONSENSUS

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

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

COMMITTEE ON LATE-ONSET POMPE DISEASE, Muscle Nerve. **2012** Mar; 45(3): 319–333)).

Консенсусні заяви важливі для розробки рекомендацій щодо лікування, коли медичні рекомендації, що ґрунтуються на доказах, і рекомендації щодо лікування, засновані на контрольованих дослідженнях, є рідкісними або відсутні.

Заявлена частота розвитку хвороби Помпе в дитячому віці коливається приблизно від 1 на 35 000 до 1 на 138 000 серед населення Тайваню та Голландії відповідно. Орієнтовна частота пізньої форми хвороби Помпе становить 1 на 57 000. Фактична частота пізньої форми хвороби Помпе у США невідома, але одне дослідження показало, що частота всіх форм може досягати 1 на 40 000.

У 2006 році алглюкозидаза альфа була схвалена Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів і стала першим специфічним лікуванням хвороби Помпе.

Пізня форма хвороби Помпе – це мультисистемний розлад, який потребує залучення мультидисциплінарної команди для належного лікування та лікування легеневих, нервово-м'язових і шлунково-кишкових розладів.

Рекомендації щодо лікування залежно від стадії та тяжкості хвороби Помпе:

Досимптомні пацієнти без об'єктивних ознак:

- 1) кожні 6 місяців пацієнти повинні оглядатися на наявність слабкості проксимальних м'язів і легеневу функцію;
- 2) ФЗТ слід розпочинати при:
 - появі симптомів;
 - появі помітної слабкості проксимальних м'язів або зниження форсованої життєвої ємності у вертикальному або лежачому положенні.

Досимптомні пацієнти з об'єктивними ознаками

ФЗТ слід розпочинати, якщо пацієнти без симптомів мають слабкість проксимальних м'язів, що виявляється за шкалою Медичної дослідницької ради (Medical Research Council scale), або знижену форсовану життєву ємність у вертикальному або лежачому положенні

Пацієнти з симптомами

ФЗТ слід розпочинати якщо:

- спостерігається або зниження форсованої життєвої ємності легень у вертикальному положенні або лежачи або підвищена слабкість кінцівок;
- пацієнтам важко виконувати повсякденні дії;
- використовується або не використовується неінвазивна вентиляція.

Наявність важких симптомів (якщо пацієнт прикутий до інвалідного візка і використовує інвазивну вентиляцію легень вдень і вночі):

- ФЗТ рекомендовано протягом 1 року з подальшою оцінкою ефективності терапії;

- після першого року лікування, ФЗТ рекомендовано в кожному конкретному випадку для пацієнтів, які потребують безперервної інвазивної вентиляції легенів, за рішенням багатопрофільної команди фахівців;

- продовжуйте ФЗТ, якщо важкі ознаки та симптоми стабілізувалися або покращилися.

Тривалість моніторингу ФЗТ:

- один рік з повторною оцінкою для вирішення питання про продовження лікування;

- пацієнти, які отримують ФЗТ, повинні перевірятися на антитіла IgG кожні 3 місяці протягом 2 років, а потім щорічно.

Рекомендації щодо лікування шлунково-кишкових розладів при пізній формі хвороби Помпе

1) координувати лікування через багатопрофільну нервово-м'язову клініку;

2) залучати до лікування досвідченого дієтолога;

3) провести відеофлюороскопічну оцінку ковтання та оцінку гастроєзофагеального рефлюксу, щоб вирішити питання годування перорально або через зонд;

4) стежити за параметрами росту;

5) забезпечити адекватне харчування, що складається з дієти з високим вмістом білка (20-25%) з увагою до вітамінів і мінералів;

6) навчати пацієнтів правильному використанню безрецептурних ліків;

7) пацієнти, які отримують ФЗТ, повинні перевірятися на антитіла IgG кожні 3 місяці протягом 2 років, а потім щорічно.

Рекомендації щодо лікування легеневих розладів при пізній формі хвороби Помпе

1) залучити лікаря-пульмонолога, який має досвід ведення пацієнтів із нервово-м'язовими захворюваннями;

2) проводити щеплення, в тому числі проти пневмококу та грипу;

3) раннє та агресивне лікування бактеріальних та вірусних інфекцій;

4) очищувати виділення з дихальних шляхів (наприклад, пристрій для відкашлювання, відсмоктування);

5) навчити пацієнтів і їх сім'ї використовувати техніку допоміжного кашлю та тренування дихальних м'язів;

6) лікувати порушення дихання уві сні за допомогою постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) або дворівневої нічної неінвазивної вентиляції легень (BiPAP);

7) за відсутності досліджень сну, розгляньте можливість штучної вентиляції легенів BiPAP, якщо артеріальний PCO₂ становить ≥ 45 мм рт.ст., форсована життєва ємність легень лежачи на спині становить $< 50\%$ від

прогнозованої, негативна сила вдиху становить <60 см H₂O або насичення киснем падає до <88% протягом 5 безперервних хвилин під час сну;

8) лікувати супутні захворювання, такі як астма або кардіоміопатія;

9) розглянути можливість ФЗТ.

Рекомендації щодо лікування опорно-рухового апарату при пізній формі хвороби Помпе

1) Надайте пацієнту інформацію щодо наступних ресурсів: Асоціація м'язової дистрофії, Асоціація дефіциту кислої мальтази, Реєстр Помпе, Асоціація хвороби накопичення глікогену, Міжнародна асоціація Помпе

2) Фізикальне обстеження та оцінки:

- пацієнти повинні пройти обстеження у кардіолога та пульмонолога перед початком занять;

- обстеження всіх пацієнтів із діагностованою хворобою Помпе, незалежно від віку та використання інвалідного візка, за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA - dual-energy x-ray absorptiometry); подальші спостереження можна розглядати на щорічній основі;

- пацієнти з пізньою формою хвороби Помпе та зниженою щільністю кісткової тканини повинні пройти медичне обстеження, включаючи лабораторні тести та огляд ліків ендокринологом або фахівцем з щільності кісткової тканини;

- проведіть оцінку ризику падіння з наступною формальною оцінкою рівноваги та безпечної ходи для пацієнтів із підвищеним ризиком остеопору та падінь;

- рекомендуйте адаптивне обладнання, таке як тростина або ходунки, щоб зменшити ризик падінь.

3) Фізіотерапія та трудова терапія:

- фізіотерапевт або ерготерапевт повинен розробити програму вправ, яка може включати одне або декілька з наступного: ходьба, бігова доріжка, їзда на велосипеді, програми в басейні, плавання, субмаксимальні аеробні вправи або зміцнення м'язів, яка відповідає рекомендаціям щодо інших дегенеративних захворювань м'язів;

- необхідно уникати слабкості від перевтоми, надмірної втоми, виснажливих вправ і ексцентричних скорочень;

- зробити акцент на субмаксимальних аеробних вправах;

- додати функціональну діяльність, коли це можливо;

- необхідно навчити пацієнта контролювати частоту серцевих скорочень і дихання залежно від навантаження;

- інтегрувати методи енергозбереження та біомеханічні переваги;

- профілактичний режим розтяжки слід починати рано і виконувати як частину щоденного розпорядку дня, щоб запобігти або уповільнити розвиток м'язових контрактур і деформацій.

4) Лікування контрактур

Лікуйте контрактири за допомогою ортопедичних пристроїв, відповідного положення для сидіння в інвалідному візку та опору для стояння

5) Хірургічне втручання

Хірургічне втручання слід розглядати при сколіозі, коли кут Кобба становить від 30° до 40°

6) Вітаміни та мінеральні добавки

Рекомендувати вітамін D, кальцій і бісфосфонати, дотримуючись рекомендацій щодо інших нервово-м'язових розладів

2. Клінічні рекомендації щодо пізньої форми хвороби Помпе, Іспанія, 2012 рік; за наукової підтримки Іспанського товариства внутрішньої медицини, Іспанського товариства неврології та Іспанського товариства пневмології та торакальної хірургії (Clinical guidelines for late-onset Pompe disease, with the scientific backing of: Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), Spanish Society of Neurology (SEN) and Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR), Rev Neurol. 2012 Apr 16;54(8):497-507)¹¹

До робочої групи, яка розробила ці рекомендації, входять фахівці з усіх професійних дисциплін, пов'язаних з лікуванням пацієнтів із хворобою Помпе: неврологія, пульмонологія, дитяча неврологія, внутрішні хвороби, біохімія та генетика. Автори представляють національний комітет експертів з хвороби Помпе, групу лікарів з великим клінічним досвідом захворювання.

ФЗТ виконується за допомогою інфузій алглюкозидази альфа (кисла α -глюкозидаза людини, що виробляється рекомбінантною ДНК у клітинах яєчника китайського хом'яка (CHO - Chinese Hamster Ovary)). Це лікування вперше було застосовано в 2000 році, і клінічне покращення було досягнуто в усіх пацієнтів, яких лікували. Європейським агентством з лікарських засобів у 2006 році та Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) у 2010 році було схвалено це лікування для пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе.

Станом на 2012 рік немає міжнародного консенсусу щодо цілей, яких слід досягати при лікуванні пацієнтів із пізньою формою хвороби Помпе за допомогою ФЗТ, але принаймні вони повинні бути такими:

- Стабілізація або покращення функції дихання (зменшення або усунення потреби в ШВЛ).

- Стабілізація або покращення рухової функції та запобігання появі рухових симптомів у безсимптомних пацієнтів.

- Поліпшення харчового статусу пацієнта.

- Поліпшення якості життя пацієнта.

- Запобігти або відстрочити настання ускладнень. У молодших пацієнтів слід приділяти увагу моторному розвитку та росту.

¹¹https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/en/PompeLateOnset_ES_en_CPG_ORPHA420429.pdf

Основні висновки та рекомендації

1) При наявності в анамнезі або клінічних ознак, що вказують на хворобу Помпе (слабкість кінцівок, особливо ніг, з респіраторними симптомами або без них), пацієнта слід негайно направити до спеціалістів. Необхідний мультидисциплінарний моніторинг пацієнта, і ранній початок лікування може помітно покращити їхній прогноз (рівень доказовості 3-4, ступінь рекомендації D).

2) Використання аналізу активності α -глюкозидази за допомогою техніки сухих плям крові (DBS) є важливим першим кроком у діагностиці хвороби Помпе (рівень доказовості 1, ступінь рекомендації A).

3) Щоб підтвердити діагноз хвороби Помпе, слід провести аналіз активності ферменту в ізольованих лімфоцитах у рідкому зразку або аналіз мутації гена α -глюкозидази (рівень доказовості 1, ступінь рекомендації A).

4) Що стосується генетичного дослідження, немає жодного виправдання для популяційного дослідження в парах носіїв мутації, хоча в правильному контексті воно може бути дуже корисним (рівень доказовості 2, ступінь рекомендації B).

5) Хоча досвід застосування ФЗТ при хворобі Помпе з пізнім початком обмежений, враховуючи, що це рідкісне захворювання з великою клінічною варіабельністю, існує достатньо доказів, які підтверджують ефективність ФЗТ для покращення або стабілізації рухових і дихальних функцій (рівень доказовості 1, ступінь рекомендації B).

6) ФЗТ слід розпочинати, як тільки з'являються симптоми, пов'язані з хворобою Помпе (рівень доказовості 3, ступінь рекомендації D).

7) Немає достатніх доказів на підтримку припинення ФЗТ, але її доцільно припинити, якщо: це власне бажання пацієнта, якщо є серйозні побічні явища, які неможливо контролювати, або серйозна супутня патологія, яка обмежує очікувану тривалість життя пацієнта (рівень доказовості 4, ступінь рекомендації D).

8) Режим харчування та аеробні вправи можуть покращити рухову функцію пацієнтів (рівень доказовості 3, ступінь рекомендації D).

3. Рекомендації щодо лікування лізосомних хвороб накопичення шляхом ферментозамісної терапії в Малайзії, 2012 рік (Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia, MEDICAL DEVELOPMENT DIVISION MINISTRY of HEALTH MALAYSIA, 2012)¹²

КРИТЕРІЇ ВІДПОВІДНОСТІ ДЛЯ ФЗТ

1. Громадянин Малайзії.

2. Підтверджений діагноз хвороби Помпе.

Діагноз хвороби Помпе повинен бути встановлений одним із таких методів:

¹²https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Perkhidmatan%20OnG%20&%20Ped/GEN_RARE%20DISEASE%20/2._Guidelines_for_Treatment_of_Lysosomal_Storage_Diseases_by_Enzyme_Replacement_Therapy_in_Malaysia_.pdf

а. демонстрація специфічного дефіциту кислої альфа-глюкозидази, виміряної в сухих плямах крові, лімфоцитах, фібробластах шкіри або м'язах;

б. наявність мутацій гена кислої альфа-глюкозидази, які, як відомо, призводять до серйозного дефіциту активності ферменту.

3. Тяжкість хвороби Помпе

Інфантильна форма

а. Усі пацієнти з інфантильною формою з кардіоміопатією, м'язовою слабкістю та/або дихальною недостатністю мають право на ФЗТ, за винятком пацієнтів, які вже перебувають на довгостроковій інвазивній вентиляції легенів з приводу дихальної недостатності або на такій пізній стадії захворювання, що лікування не принесе користі.

б. Статус CRIM: пацієнти з негативним результатом CRIM (cross-reactive immunologic material - перехресно-реактивний імунологічний матеріал) не виключаються з ФЗТ, але їм може знадобитися модифікований план ферментної терапії.

Захворювання з пізнім початком

Пацієнти з пізнім початком м'язової слабкості та/або респіраторною недостатністю, що призводить до погіршення якості життя, мають право на ФЗТ, за винятком пацієнтів, які вже перебувають на довгостроковій інвазивній вентиляції легенів з приводу дихальної недостатності або у них важка стадія захворювання перед початком лікування ФЗТ.

4. Загальні умови

- пацієнти, які розглядаються для отримання фінансової підтримки від уряду Малайзії (Міністерства охорони здоров'я) або пов'язаних з ним агенцій охорони здоров'я (наприклад, Міністерства вищої освіти та Міністерства оборони) для лікування ФЗТ, повинні бути готові брати участь у довгостроковій оцінці ефективності лікування шляхом періодичного медичного обстеження відповідно до рекомендацій ФЗТ;

- якщо, залежно від природного перебігу захворювання, немає доказів значного клінічного поліпшення стану пацієнта або стабілізації стану пацієнта за оцінкою не пізніше ніж через 12 місяців після початку терапії, тоді буде переглянуто подальше право пацієнта на отримання фінансової допомоги за цими домовленостями;

- якщо пацієнт не дотримується належним чином лікування або заходів, вжитих для оцінки ефективності лікування, фінансова допомога за цими домовленостями буде скасована.

КРИТЕРІЙ ВИКЛЮЧЕННЯ

1. Пацієнти з іншою небезпечною для життя хворобою, на прогноз якої навряд чи вплине ФЗТ, не будуть вважатися такими, що підходять для лікування за допомогою ФЗТ.

2. Наявність серйозного або незворотного ураження м'язів/серцевих та органів, яке навряд чи покращиться за допомогою ФЗТ.

3. Відмова пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, виконувати наступне:

а. Відповідати довготривалій терапії, як рекомендовано комітетом ФЗТ, у формі внутрішньовенних інфузій двічі на тиждень.

б. Дотримуватись вимог регулярного спостереження, оцінки та процедур моніторингу, як зазначено в рекомендаціях ФЗТ.

ДОЗУВАННЯ: Рекомендований режим дозування алглюкозидази альфа становить 20 мг/кг кожні два тижні шляхом внутрішньовенної інфузії.

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

МОНІТОРИНГ ТЕРАПІЇ

Пацієнти, які перебувають на субсидованій ФЗТ, регулярно контролюються Технічною комісією з ФЗТ на основі даних, які має зібрати лікуючий лікар.

ВІДМІНА ТЕРАПІЇ

Субсидоване лікування ФЗТ може бути відмінено при будь-якій із таких ситуацій:

а. пацієнт не дотримується адекватного лікування (за замовчуванням 2 або більше інфузій протягом 6 місяців без поважної причини) або моніторингу, проведеного для оцінки ефективності терапії;

б. якщо терапія не усуває симптоми захворювання, яке спочатку призвело до отримання дозволу на субсидоване лікування;

с. ознаки прогресування захворювання, незважаючи на регулярну терапію, включаючи виникнення потреби в 24-годинній інвазивній вентиляції легень, що вказує на те, що серцево-дихальна недостатність прогресує;

д. м'язовий тонус настільки низький, що відсутні корисні рухи або руховий розвиток;

е. розвиток ускладнень, що загрожують життю, що може поставити під загрозу ефективність або користь від продовження ФЗТ, включаючи серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, або реакції, пов'язані з антитілами, які неможливо запобігти або контролювати відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії.

4. Хвороба Помпе: діагностика та лікування. Рекомендації канадської експертної групи засновані на доказах, 2016 (Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel, Tarnopolsky et al., Canadian Journal of Neurological Sciences 2016 Jul; 43(4):472-85. doi: 10.1017/cjn.2016.372016))¹³

¹³<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/pompe-disease-diagnosis-and-management-evidencebased-guidelines-from-a-canadian-expert-panel/0846BEE7B29905AC601D8D6D09A7A94A>

Рекомендації були розроблені міждисциплінарною групою канадських лікарів, які ведуть пацієнтів із хворобою Помпе, мають знання про ресурси, доступні по всій країні, і спираються на докази з рецензованої літератури. Рівень доказів досліджувався на основі підходу Оксфордського центру доказової медицини та підходу міжнародної групи GRADE до клінічних настанов.

За оцінками, поширеність пізньої форми хвороби Помпе ~1:57 000, тоді як інфантильної форми — ~1:138 000, але жодних досліджень у Канаді не проводилося.

ФЗТ є єдиною встановленою медикаментозною терапією для пацієнтів із хворобою Помпе, спрямованою на дефіцит ферменту. Рекombінантна форма кислоти альфа-глюкозидази людини (rhGAA; alglucosidase alfa; Myozyme®) є єдиною схваленою ФЗТ наразі в Канаді та вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні два тижні. Інші форми ФЗТ знаходяться на різних стадіях клінічної розробки. Хоча ФЗТ не виліковує від хвороби Помпе, це єдине лікування, яке, як було показано, змінює перебіг захворювання у пацієнтів із хворобою Помпе. Найбільш значущим фактором, який може впливати на біодоступність рекombінантного ферменту, є вироблення анти-GAA нейтралізуючих антитіл, яке відбувається після початку ФЗТ. У випадках інфантильної форми хвороби Помпе на ймовірність розвитку високих титрів анти-GAA антитіл головним чином впливає їхній статус CRIM (cross-reactive immunologic material - перехресно-реактивний імунологічний матеріал).

Керівні принципи управління інфантильною формою хвороби Помпе

1) Пацієнтам з хворобою Помпе в дитячому віці слід запропонувати ФЗТ в дозі 20 мг/кг кожні два тижні. Якість доказів: Grade A.

2) Перед початком ФЗТ важливо визначити статус CRIM і чи має бути клінічне випробування індукції імунної толерантності (ІТ) частиною плану лікування. Дитину слід обстежити в педіатричному центрі, який має досвід лікування немовлят із хворобою Помпе. Якість доказів: Grade B.

Щоб протидіяти розвитку нейтралізуючих антитіл до rhGAA, досліджуються кілька препаратів, які потенційно можуть пом'якшити імунну відповідь на ФЗТ (наприклад, сприяти імунній толерантності). Імуномодуючі протоколи можуть включати комбінацію ритуксимабу, метотрексату та підтримку гамма-глобулінами протягом періоду індукованого імунодефіциту. На даний момент ІТ є дослідницькою терапією, яка використовується в контексті клінічних випробувань і поточних досліджень.

3) Після постановки діагнозу та в поєднанні з початком ФЗТ пацієнти з інфантильною формою хвороби Помпе повинні пройти респіраторну оцінку та за необхідності їм необхідно запропонувати неінвазивну респіраторну підтримку. Якість доказів: Grade B.

4) Необхідно перевірити немовлят на наявність труднощів з ковтанням, і слід використовувати методи сприяння достатньому споживанню для забезпечення адекватного росту. Якість доказів: Grade C.

Керівні принципи управління пізньою формою хвороби Помпе

1) Пацієнтам із пізньою формою хвороби Помпе, у яких є клінічні ознаки та симптоми захворювання, які перебувають на амбулаторному режимі та не мають штучної вентиляції легень або на неінвазивній вентиляції легень під час сну слід запропонувати пробну ФЗТ в дозі 20 мг/кг маси тіла кожні два тижні. Якість доказів: Grade B.

2) Випробування ФЗТ можна розглянути в осіб із пізнім початком хвороби Помпе в дозі 20 мг/кг кожні два тижні, які не є амбулаторними та/або отримують неінвазивну вентиляцію легень під час періоду неспанння або інвазивну вентиляцію легень, якщо є заздалегідь визначені результати для скелетних м'язів, які можна оцінити та які, якщо вони досягнуті, покращать функціональний стан пацієнта. У таких випадках, якщо випробування терапії не приводить до попередньо визначених результатів, випробування слід припинити.

3) Пацієнти з пізньою формою хвороби Помпе повинні перебувати під наглядом на предмет розвитку респіраторних ускладнень, використовуючи визначення легеневої функції через регулярні проміжки часу. Якість доказів: Grade B.

Припинення ФЗТ

Хвороба Помпе - прогресуюче нервово-м'язове захворювання. Таким чином, якщо пацієнт отримує лікування за допомогою ФЗТ і сила м'язів і параметри дихання залишаються стабільними протягом тривалого часу, що суперечить природному перебігу захворювання, терапію слід продовжувати, навіть якщо після початку ФЗТ не спостерігається покращення функції. Важливо задокументувати швидкість зниження скелетної та легеневої функції з часом за допомогою анамнезу та перегляду минулих медичних записів на момент постановки діагнозу хвороби Помпе.

Припинення лікування може розглядатися, якщо:

1) Пацієнти мають серйозні реакції, пов'язані з інфузією, які не піддаються терапії та загрожують безпеці пацієнта.

2) Очікувана тривалість життя пацієнтів через супутні захворювання або пізні стадії хвороби Помпе видається коротковими, і результат навряд чи покращиться при тривалому застосуванні ФЗТ.

3) Швидкість зниження скелетної та/або легеневої функції після початку ФЗТ у пацієнтів подібна до тієї, що спостерігалася до застосування ФЗТ.

У Канаді, де вартість ферменту в основному забезпечується державою, існують загальні вимоги щодо того, щоб пацієнти дотримувалися певної частоти інфузій ФЗТ, підтримуючої терапії та інших аспектів медичного моніторингу

свого захворювання, щоб продовжувати отримувати ФЗТ. У деяких випадках постачальники припиняють надавати покриття ФЗТ, якщо дотримання вимог стає проблемою. Спорадичне або періодичне застосування ФЗТ не є виправданим.

5. Рекомендації з діагностики, лікування та клінічного моніторингу юнаків та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе, 2016 рік, Бразилія (Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease, Arq Neuropsiquiatr. 2016 Feb; 74(2):166-76. doi: 10.1590/0004-282X20150194)¹⁴

Хвороба Помпе визначається як низька/аномальна активність ферменту GAA у безсимптомних або симптоматичних осіб та/або наявність двох патогенних мутацій у гені *GAA* (Сила рекомендації та якість доказів: В).

Рання інфантильна форма хвороби Помпе виникає внаслідок повного дефіциту ферменту (активність < 1%). Пізня форма хвороби Помпе (ювенільна або доросла) виникає внаслідок часткового дефіциту GAA (1-30%).

У CRIM негативних осіб, які проходять лікування ФЗТ з GAA (*rhGAA ферментом*), можуть бути серйозні реакції на інфузію, а також виробництво високих титрів антитіл IgG (Сила рекомендації та якість доказів: В). Юнаки та дорослі пацієнти з хворобою Помпе є CRIM-позитивними, тому менш імовірні такі серйозні імунологічні реакції.

У 2007 році комерційне використання ферменту *rhGAA* було схвалено для пацієнтів з раннім початком хвороби Помпе і в 2010 році для пізньої форми хвороби Помпе.

Цілі ферментної терапії *rhGAA* залежать від стадії прогресування захворювання (Сила рекомендації та якість доказів: В) і включають:

- 1) уповільнення, стабілізації або зворотного розвитку захворювання;
- 2) зменшення супутніх захворювань і підвищення виживаності;
- 3) покращення рухливості, збереження рухових функцій, затримка потреби в допомозі при ходьбі та сприяння розвитку моторики;
- 4) покращення або підтримка дихальної функції, таким чином запобігаючи потребі в дихальній допомозі;
- 5) покращення або збереження незалежності пацієнта та якості життя.

Наразі існує лише один комерційно доступний препарат для ФЗТ з ферментом *rhGAA* для хвороби Помпе (Регламент MS: 1.2543.0020.001-0.)

Критерії включення та виключення для ФЗТ

Неоднорідність симптомів і ознак, наявних у пацієнтів з хворобою Помпе, внутрішньосімейна варіабельність та різні стадії хвороби Помпе призвели до характеристик різних груп пацієнтів і створили клінічну дилему щодо того, коли призначати пацієнту ФЗТ із *rhGAA*.

¹⁴<https://www.scielo.br/j/anp/a/Hkn758jgrWjfGVcW3Jz3Xps/?lang=en>

Групи наразі визначені як новонароджені, виявлені за допомогою скринінгу новонароджених; безсимптомні пацієнти з клінічними ознаками захворювання або без них; хворі на ХП із симптомами та пацієнти із тяжким ХП.

У більшості випадків хвороби Помпе у юнаків та дорослих тривалість лікування *rhGAA* є невизначеною. Таким чином, цілі лікування, терміни клінічних оцінок і дослідження якості життя (SF-36 - www.sf-36.org/) можуть підтримати мультидисциплінарну команду в прийнятті клінічних рішень. Виявляється, що значне покращення м'язової сили та дихальної функції за допомогою ФЗТ не є поширеним у пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе. Припинення ФЗТ може бути дуже складним завданням, і щодо цього питання немає консенсусу, окрім обговорення кожного окремого випадку. Участь членів сім'ї в таких рішеннях дуже важлива.

Резюме рекомендацій щодо лікування ФЗТ залежно від стадії та тяжкості хвороби Помпе

1) Безсимптомні хворі без об'єктивних клінічних ознак

Пацієнтів слід обстежити на слабкість проксимальних м'язів і легеневу функцію (рекомендації реєстру Pompe, www.registrynxt.com/).

Слід розглянути можливість застосування ФЗТ, якщо:

- з'являються симптоми;
- є поява слабкості проксимальних м'язів та/або >10% зниження форсованої життєвої ємності легень сидячи-лежачи.

2) Безсимптомні хворі з об'єктивними клінічними ознаками

Слід розглянути можливість застосування ФЗТ, якщо:

- пацієнт безсимптомний, м'язова слабкість виявляється під час направлення на обстеження;
- є типова біопсія вакуолярного м'яза;
- є >10% зниження форсованої життєвої ємності легень сидячи-лежачи.

3) Симптоматичні пацієнти

ФЗТ слід розглянути, якщо:

- є >10% зниження форсованої життєвої ємності легень сидячи-лежачи; або підвищена м'язова слабкість; з вентиляційною підтримкою або без неї;
- пацієнту важко виконувати повсякденні справи.

4) Важкі хворі

Якщо пацієнт прикутий до інвалідного візка та використовує постійну інвазивну вентиляцію легень:

- ФЗТ рекомендовано протягом одного року з наступним обстеженням для оцінки ефективності терапії;

- після одного року ФЗТ мультидисциплінарна команда переглядатиме лікування в кожному конкретному випадку, особливо для пацієнтів, яким потрібна безперервна інвазивна вентиляція легень;

- ФЗТ буде продовжено, якщо спостерігається стабілізація або покращення тяжких ознак і симптомів.

5) Тривалість ФЗТ

Щорічна повторна оцінка для перевірки ефективності лікування

6) Моніторинг

Пацієнти, які отримують ФЗТ, повинні контролювати рівень антитіл IgG кожні 3 місяці протягом 2 років, а потім щорічно (www.registrynxt.com).

Резюме рекомендацій щодо оцінки та реабілітації опорно-рухового апарату у юнаків та дорослих пацієнтів із хворобою Помпе

1) Включіть пацієнта до Міжнародного реєстру Помпе (www.registrynxt.com/)

2) Фізичне обстеження та оцінки

- оцінка кардіолога та пульмонолога перед фізіотерапією та аеробними вправами;

- базовий 6-хвилинний тест ходьби;

- щорічна денситометрія (DEXA) (навіть для пацієнтів в інвалідних візках)

- хворі на ХП зі зниженою щільністю кісткової тканини: оцінка за допомогою специфічних тестів і огляд ендокринолога;

- обладнання для допомоги при ходьбі для зменшення падінь

3) Фізіотерапія/трудотерапія

- програма фізіотерапії, включаючи ходьбу, бігову доріжку, велосипед, гідротерапію, плавання, зміцнення м'язів при нервово-м'язових захворюваннях;

- уникати надмірних фізичних навантажень, надмірної втоми та нерухомості;

- акцент на аеробні вправи;

- залучення до щоденної функціональної діяльності

- попросити пацієнта контролювати частоту серцевих скорочень і дихання під час виконання вправ;

- щоденний режим фізичних вправ для профілактики контрактур.

4) Управління контрактурами

Ортопедичні пристрої для запобігання контрактурам суглобів з оцінкою постави, коли пацієнт перебуває в інвалідному візку, і опорою, коли пацієнт стоїть.

5) Хірургічне втручання

Хірургічне втручання при сколіозі при куті Кобба від 30° до 40°

6) Вітамінні та мінеральні добавки

Вітамін D, кальцій і бісфосфонати відповідно до рекомендацій з остеопорозу.

6. Європейський консенсус щодо початку та припинення ферментнозамісної терапії у дорослих пацієнтів із хворобою Помпе: 10-річний досвід; від імені Європейського консорціуму Помпе, 2017 рік (European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with

Pompe disease: a 10-year experience; On behalf of the European Pompe Consortium, Eur J Neurol 2017 Jun; 24(6): 768-e31. doi: 10.1111/ene.13285. Epub 2017 May 6)¹⁵

На основі наявних доказів, клінічного досвіду та обговорень було досягнуто консенсусу щодо того, коли починати та припиняти лікування.

Лікування слід розпочинати у пацієнтів, які відповідають усім наступним критеріям:

1) Пацієнт повинен мати підтверджений діагноз хвороби Помпе, встановлений тестуванням активності ферментів у лейкоцитах, фібробластах або скелетних м'язах та/або демонстрацію патогенних мутацій в обох алелях гена GAA.

Примітка. Після позитивного скринінгового тесту сухої плями крові завжди слід проводити один із цих тестів для підтвердження діагнозу.

2) У пацієнта повинна бути присутня симптоматика, тобто слабкість скелетних м'язів або залучення дихальних м'язів, виявлені за допомогою клінічних оцінок.

3) Пацієнт повинен взяти на себе відповідальність за регулярне лікування (через тиждень) і регулярний моніторинг (принаймні раз на рік), щоб оцінити його/її відповідь на лікування.

4) Клініцист повинен зобов'язатися проводити регулярне лікування та моніторинг.

5) У пацієнта повинна бути залишкова функція скелетних і дихальних м'язів, яка вважається функціонально важливою та клінічно важливою для підтримки або покращення.

6) У пацієнта не повинно бути іншої небезпечної для життя хвороби, яка перебуває на пізній стадії, коли лікування для підтримки життя є недоцільним.

Припинення лікування слід розглянути за будь-якої з наступних причин:

1) Пацієнт страждає від серйозних реакцій, пов'язаних з інфузією, які не піддаються належному лікуванню.

2) Виявлено високі титри антитіл, які суттєво протидіють ефекту ФЗТ.

3) Пацієнт хоче припинити ФЗТ.

4) Пацієнт не дотримується режиму регулярних інфузій або щорічного клінічного обстеження.

5) Пацієнт має іншу небезпечну для життя хворобу, яка перебуває на пізній стадії, коли лікування для підтримки життя є недоцільним.

6) Немає вказівок на те, що функція скелетних м'язів та/або респіраторна функція стабілізувалася або покращилася протягом перших 2 років після початку лікування, згідно з клінічними оцінками.

Н.В. Якщо після припинення лікування захворювання погіршується швидше, ніж під час лікування, можна розглянути можливість відновлення ФЗТ.

¹⁵<https://www.uems-neuroboard.org/web/images/docs/exam/2021/Guideline-Papers/EAN-guideline-managing-Pompes-disease-VanderPloeg2017.pdf>

Продовження ФЗТ можна розглянути під час вагітності та лактації.

7. Рекомендації щодо інфантильної та пізньої форми хвороби Помпе: іранський консенсус, 2021 рік (Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus, Front. Neurol., 21 September 2021, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.739931>)¹⁶

Основною метою цього консенсусу було розробити національний консенсус щодо хвороби Помпе на основі національних і міжнародних доказів із адаптацією до національних потреб.

DBS (Dried Blood Spot) є швидким і надійним інструментом для вимірювання активності α -глюкозидази у висушеній плямі крові, його використовують як скринінговий тест для оцінки пацієнтів зі слабкістю м'язів пояса нижніх кінцівок або гіперкреатинкіназемією. Активність GAA можна виміряти в змішаних лейкоцитах цільної крові. Використання акарбози для усунення інтерференції мальтази-глюкоамілази покращує техніку. Іншою можливістю є вимірювання активності GAA в очищених лімфоцитах.

Іншим надійним методом визначення активності GAA є вимірювання її активності в культивованих фібробластах шкіри. Обмеження полягає в тому, що культивовані фібробласти потребують біопсії шкіри, яка є мініінвазивним методом. Це вимірювання може тривати до 1 місяця при значній затримці діагностики. Цей тест використовується як підтверджувальна оцінка після позитивного тесту DBS; однак консенсусом рекомендовано запровадити генетичне тестування на хворобу Помпе після позитивного DBS.

Після діагностики хвороби Помпе необхідно скоординувати лікування командою експертів-клініцистів для її лікування. Генетичне консультування є обов'язковим компонентом лікування пацієнтів. Це може бути джерелом найбільш необхідної та важливої інформації про стан для сімей пацієнтів. Рекомендується пропонувати генетичне консультування всім сім'ям із хворою дитиною та всім типам захворювання у дорослому віці через скринінг новонароджених, клінічну діагностику чи пренатальну діагностику.

Крім того, вкрай важливо перевірити братів і сестер хворої дитини на виявлення носія. Виявлення носія може бути досягнуто двома основними генетичними підходами, біохімічним тестуванням або молекулярним тестуванням. Батьки хворого повинні бути обов'язковими носіями. Ризик ураження потомства в цих сім'ях при кожній вагітності становить 25%.

Пренатальну діагностику та скринінг носія можна провести за допомогою ферментного аналізу або аналізу мутацій. Пренатальний діагноз можна поставити за допомогою ферментного аналізу в амніоцитах, але активність ферменту зазвичай нижча, ніж у зразках ворсин хоріона. Коли мутація в пробанді була

¹⁶<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.739931/full>

визнана, пренатальна діагностика шляхом аналізу мутацій є більш надійною та вигідною, ніж біохімічні методи.

Лікування інфантильної форми хвороби Помпе

Лікування алглюкозидазою альфа слід починати негайно після позитивних результатів DBS або генетичного підтвердження. ФЗТ можна розпочинати у пацієнтів із типовими кардіореспіраторними симптомами, якщо виявлено дефіцит ферменту у DBS, навіть до того, як буде отримано генетичний результат. Звичайна рекомендована доза становить 20 мг/кг алглюкозидази альфа кожні два тижні; однак нещодавнє дослідження показало, що пацієнти, які отримували більш високі дози та частіші ін'єкції, мали кращий результат, такий як рухові, респіраторні та біохімічні маркери.

Перед початком проведення ФЗТ слід зафіксувати базові оцінки серцевої, дихальної та неврологічної систем і етапи розвитку; також слід визначити статус перехресно-реактивного імунологічного матеріалу (CRIM), якщо доступний. За умови, що тест CRIM недоступний, його статус слід запропонувати відповідно до мутації.

Перші курси ФЗТ слід проводити в обладнаному педіатричному центрі з чудовим досвідом лікування інфантильної форми хвороби Помпе.

Загалом більшість CRIM-негативних пацієнтів на ФЗТ мають гірший прогноз через появу антитіл IgG до rhGAA.

У результаті пацієнтів класифікують на три підкласи відповідно до титрів антитіл IgG до rhGAA:

- високий і тривалий титр антитіл, визначений як титр антитіл $>51\ 200$ у зразках щонайменше 6 місяців на ФЗТ;
- стійкий проміжний титр, визначений як титри $\geq 12\ 800$ і $<51\ 200$ протягом 12 місяців на ФЗТ;
- низький титр, визначений як титри антитіл $<12\ 800$ протягом 1 року на ФЗТ.

Рекомендується призначати профілактичну імуномодуляцію для лікування CRIM-негативного статусу, включаючи ритуксимаб, метотрексат, рапаміцин, мікофенолат та внутрішньовенні імуноглобуліни в різних комбінаціях. Цей підхід був більш ефективним і з меншими побічними ефектами порівняно з іншими терапевтичними підходами. Зазвичай пропонується режим включає ритуксимаб 375 мг/м² щотижня протягом 4 тижнів з наступною підтримуючою терапією, метотрексатом 0,5 мг/кг щотижня та внутрішньовенним імуноглобуліном 0,5 г/кг кожні 4 тижні.

Консенсусом рекомендовано, щоб пацієнти відвідувалися лікарем кожні 3 місяці для оцінки годування/ковтання, обстеження легенів і серця, а також стану слуху; однак часовий інтервал може бути змінений залежно від клінічного стану пацієнта. Кожні 6–12 місяців слід визначати креатинкіназу та печінкові проби.

Лікування пізньої форми хвороби Помпе

В даний час в Ірані є лише один доступний rhGAA, тобто Myozyme.

Рекомендована доза Myozyme становить 20 мг/кг маси тіла, яку призначають кожні 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії. Рекомендується поступове введення інфузій: з початкової швидкості 1 мг/кг/год і повільно збільшувати на 2 мг/кг/год кожні 30 хв, якщо немає ознак пов'язаних з інфузією реакцій, до максимальної швидкості 7 мг/кг/год. ФЗТ слід припинити, якщо пацієнт страждає від серйозних реакцій, пов'язаних з інфузією, які не піддаються адекватному контролю.

Рекомендації щодо ФЗТ

Початок замісної ферментної терапії

1) Пацієнти без симптомів (пацієнти без слабкості чи ураження дихальних шляхів, у яких діагноз хвороби Помпе підтверджено генетичним тестуванням): для безсимптомних пацієнтів ФЗТ не потрібна. Однак цих пацієнтів слід обстежувати кожні 6 місяців за допомогою тестів на м'язову силу та тесту на легеневу функцію. Лікування за допомогою ЗТ слід розпочинати, якщо є ознаки слабкості або порушення легеневої функції.

2) Симптоматичні пацієнти: всім пацієнтам із симптомами або ознаками хвороби Помпе або порушенням дихальної функції слід починати лікування rhGAA залежно від клінічного статусу пацієнта.

3) Запущені стадії захворювання (неамбулаторний $\pm$ отримання неінвазивної вентиляції під час неспання або інвазивна вентиляція)

Дослідження ФЗТ може бути розглянуте в осіб із пізніми стадіями пізньої форми хвороби Помпе у стандартній дозі, якщо є заздалегідь визначені результати для скелетних м'язів, які можна оцінити, якщо вони досягнуті, що покращить функцію пацієнта. У таких випадках, якщо дослідження терапії протягом 1–2 років не приносить покращення результатів, дослідження слід припинити. Однак якщо хвороба погіршується після припинення лікування швидше, ніж під час лікування, повторне призначення ФЗТ може бути варіантом.

Припинення ФЗТ

Застосування rhGAA слід виключити в таких ситуаціях: важкі реакції, пов'язані з інфузією, які не піддаються ефективному лікуванню; пацієнт бажає припинити ФЗТ; відсутність дотримання пацієнтом регулярних клінічних оглядів або інфузій; супутнє інше захворювання, що загрожує життю. Якщо протягом перших 2 років після початку лікування не було виявлено жодних ознак покращення функції скелетних м'язів і дихання, ФЗТ також слід припинити.

Рекомендується, щоб міждисциплінарні групи експертів приймали рішення про припинення лікування, щоб забезпечити можливість об'єктивного та ретельного розгляду всіх відповідних характеристик захворювання та його лікування, таких як рухові та дихальні функції та якість життя.

Консенсусом рекомендовано пацієнтам відвідувати лікаря кожні 6 місяців; однак часовий інтервал може змінюватися залежно від їх клінічного стану.

Наступні обстеження слід проводити під час кожного візиту: мануальне тестування м'язів, кількісне тестування м'язів, тести ходьби, спірометрію та оцінку потреби в неінвазивній вентиляції легенів або ШВЛ. Креатинкіназа і показники функції печінки слід визначати кожні 6–12 місяців, а функцію дихання - кожні 6–12 місяців, залежно від віку, коли у пацієнтів з'явилися скарги. Наступні тести слід виконати на початковому етапі та повторювати регулярно, якщо є клінічні показання: МРТ головного мозку/магнітно-резонансна ангіографія, електрокардіографія, ехокардіографія, кісткова мінеральна денситометрія та аудіологічна оцінка. Безсимптомні переломи хребців без травми в анамнезі часто трапляються при пізній формі. Таким чином, скринінг таких переломів повинен проводитися регулярно, незалежно від тяжкості захворювання.

Майбутнє лікування

Розвиток методів молекулярної медицини виглядає багатообіцяючим для більш ефективних терапевтичних підходів. Такі підходи, як модифікація сплайсингу за допомогою антисмислових олігонуклеотидів, терапія зчитування стоп-кодону, терапія шаперонами та використання вірусних векторів (аденоасоційованих вірусних векторів) для генної терапії є обнадійливими терапевтичними варіантами в майбутньому.

З метою аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки алглюкозидази альфа та найкращої підтримуючої терапії (НПТ), яка визначена як компаратор у листі зверненні МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22, для лікування пацієнтів з хворобою Помпе будь-якого віку, проведено пошук вторинних джерел інформації щодо доказових даних у базі даних PubMed database, The Cochrane Library Database.

Клінічне питання: визначити клінічну ефективність та безпеку алглюкозидази альфа порівняно з НПТ (або плацебо) для лікування пацієнтів з хворобою Помпе будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із хворобою Помпе (інфантильна форма та пізня форма).

Досліджуваний лікарський засіб: алглюкозидаза альфа (20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні).

Компаратор або медична технологія порівняння: НПТ або плацебо.

Основні досліджувані результати:

для інфантильної форми - дихальна функція, час до необхідності застосування інвазивної/неінвазивної вентиляції легень, серцева функція, рухова функція (шкали моторного розвитку), виживаність, смертність, безпека, вироблення антитіл IgG;

для пізньої форми - виживаність, 6-хвилинний тест ходьби, покращення або стабілізація сили проксимальних м'язів (за шкалами), дихальна функція (ФЖЄЛ), якість життя, безпека, вироблення антитіл IgG.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи, що вивчали ефективність та безпеку застосування алглюкозидази альфа у дітей та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе (інфантильною або пізньою формою), англійською мовою, з відкритим доступом до повнотекстової публікації.

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

Ключові слова пошуку: Alglucosidase alfa, Recombinant human acid alpha-glucosidase, rhGAA, Pompe disease, GSD II, Glycogen storage disease type II, ALPHA-1,4-GLUCOSIDASE DEFICIENCY, GAA DEFICIENCY, acid alpha glucosidase deficiency, GLYCOGENOSIS type 2, GLYCOGENOSIS type II, ACID MALTASE DEFICIENCY.

Роки пошуку - не обмежувались. Фільтри не застосовувались. Застосовувались оператори Boolean - AND та OR.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed було знайдено 506 публікацій, The Cochrane Library database - 1 публікація. Після перегляду заголовків публікацій та абстрактів 5 систематичні огляди та/або мета-аналізи (Sarah B., 2022; Dornelles AD, 2021; Schoser B., 2017; Chen M., 2017; Toscano A., 2013) були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню. Проте, публікації Schoser B., 2017¹⁷ та Toscano A., 2013¹⁸ в закритому доступі у зв'язку з чим результати не аналізувались.

Після детального вивчення відповідності інших 3-х публікацій визначеному PICO для подальшого аналізу було відібрано систематичний огляд з мета-аналізом (публікація Chen M., 2017), як такий, що відповідає клінічному питанню.

У публікаціях Sarah B., 2022 та Dornelles AD, 2021 представлено систематичний огляд з мета-аналізом поточних доказів клінічної ефективності ФЗТ у пацієнтів із пізньою формою хвороби Помпе порівняно з їх початковими значеннями, а не в порівнянні з підтримуючою терапією. У зв'язку з цим дані публікації не відповідають клінічному питанню. Але керуючись пунктом 4.2 Настанови "Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів", затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 та зважаючи на те, що хвороба Помпе є рідкісним захворюванням з обмеженими даними порівняння

¹⁷Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. Schoser, B., Stewart, A., Kanters, S. et al., J Neurol 264, 621–630 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372449/>

¹⁸Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review, Toscano A, Schoser B., J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x. Epub 2012 Aug 28, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926164/>

ФЗТ та найкращої підтримуючої терапії у Висновку представлені результати цих 2-х мета-аналізів як додаткова інформація.

Метою **Кокранівського систематичного огляду** (публікація **Chen M., 2017**)¹⁹ було оцінити ефективність, безпеку та відповідний режим дозування ФЗТ для лікування хвороби Помпе в дитячому віці з класичною та некласичною інфантильною формою в порівнянні з різними дозами ФЗТ, іншим втручанням, відсутністю втручання або плацебо. ФЗТ могла застосовуватись самотійно або з іншою медичною допомогою (наприклад, індукція імунної толерантності, симптоматичні препарати).

Пошук відповідних рандомізованих та квазірандомізованих досліджень був здійснений авторами огляду в Реєстрі досліджень вроджених помилок метаболізму Кокранівської групи з мукополісахаридозу та генетичних розладів, в 7 електронних базах даних і ручний пошук в журналах і книгах тез конференцій станом на 26.11.2016. Було виявлено 1589 посилань з електронних пошуків і 50 з інших джерел. Після первинної оцінки 15 посилань було визнано потенційно прийнятними після перевірки. Після перегляду повного тексту 15 статей було виключено дев'ять досліджень (10 посилань), та лише одне дослідження (чотири посилання) включено в огляд. Причини виключення 9 досліджень полягали в тому, що дослідження не були рандомізованими або були ретроспективними.

Порівняння алглюкозидази альфа з плацебо або відсутністю втручання: не було виявлено жодних рандомізованих контрольованих досліджень, які б порівнювали алглюкозидазу альфа з плацебо, або відсутністю втручання.

Порівняння різних доз алглюкозидази альфа

Включене дослідження (*Kishnani 2007*) було багатоцентровим, багатонаціональним (шість центрів у США, п'ять у Європі, один на Тайвані та один в Ізраїлі), відкритим дослідженням із визначенням доз алглюкозидази альфа. Дітям був встановлений діагноз у віці шести місяців і молодше та вони мали серйозний дефіцит GAA та кардіоміопатію. В проспективному дослідженні взяли участь 18 учасників в початковій фазі та 16 учасників, які вижили, в розширеній фазі. Діти були рандомізовані на дві групи, по дев'ять в кожній, для отримання різних схем дозування алглюкозидази альфа: внутрішньовенні інфузії 20 мг/кг кожні два тижні або 40 мг/кг кожні два тижні протягом мінімум 52 тижнів із середньою тривалістю лікування 2,3 роки. У дослідженні також порівнювали історичну контрольну групу, але їх дані не використовувались в огляді для оцінки змін порівняно з вихідним рівнем після 52 тижнів лікування.

За **первинними** кінцевими точками систематичного огляду отримані наступні результати:

¹⁹Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease, Min Chen, Lingli Zhang, Shuyan Quan, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov; 2017(11): CD011539. Published online 2017 Nov 20. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011539.pub2/full>

1) *серцева функція*: в дослідженні не повідомлені детальні дані про порівняння двох доз. Результати початкового дослідження показали, що серцева функція була подібною в двох групах дозування, а тривале лікування алглюкозидазою альфа (обидві групи дозування) покращило кардіоміопатію (докази низької якості за GRADE);

2) *час до вентиляції*: дослідження не надає даних про час до вентиляції, порівнюючи дві групи. Результати початкової фази дослідження показали, що частка дітей, у яких не застосовувалась інвазивна вентиляцію легенів, була подібною в двох групах дозування (докази низької якості за GRADE);

3) *виживання*: у дослідженні не було надано жодних даних про виживання при порівнянні двох груп. В публікації Kishnani 2007 стверджувалося, що 15 із 18 пацієнтів, які отримували лікування, досягли 18-місячного віку до кінця дослідження; 3 пацієнтів були виключені з цього аналізу, оскільки вони не досягли 18-місячного віку до кінця дослідження, хоча на той час вони були живі (у віці 15,9 місяців, 17,9 місяців і 14,4 місяців). Один учасник помер після прийому алглюкозидази альфа протягом 61 тижня, але до початку розширеного дослідження. У розширеному дослідженні четверо учасників померли до закінчення дослідження. Результати показали, що тривале лікування алглюкозидазою альфа (обидва дозування) значно подовжило загальну виживаність і виживаність без вентиляції (докази низької якості за GRADE). В публікації Kishnani 2007 авторами було зазначено, що це різке контрастує з тим, що спостерігалось в нелікованій історичній контрольній групі, в якій лише один із 61 пацієнта дожив до 18 місяців (1,9%; 95% ДІ: від 0% до 5,5%).

За **вторинними** кінцевими точками систематичного огляду отримані наступні результати:

1) *моторний розвиток*: у дослідженні не було надано жодних даних щодо моторного розвитку між двома групами доз. Результати початкового дослідження показали, що руховий розвиток був подібним у двох групах доз. У ньому повідомляється, що 13 із 18 пацієнтів, які отримували лікування, набули значних рухових і функціональних навичок, які оцінено за допомогою тестів AIMS [Дитяча моторна шкала Альберти] та Pompe PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory) [Педіатрична оцінка інвалідності Помпе] (докази низької якості за GRADE);

2) *якість життя батьків*: дослідження не повідомило даних про цей результат;

3) *події, пов'язані з інфузією*: на початковому етапі дослідження у 5 учасників у групі, яка отримувала дозу 20 мг/кг кожні два тижні, було загалом 41 подія, пов'язана з інфузією, а у 6 учасників у групі, яка отримувала дозу 40 мг/кг кожні два тижні - 123. Усі події, пов'язані з інфузією були легкої або помірної інтенсивності; жодна не була важкою. Подію, пов'язану з інфузією можна було

контролювати, уповільнюючи або перериваючи інфузії. У розширеному дослідженні у 5 учасників у групі дозування 20 мг/кг кожні два тижні було загалом 47 подій, пов'язаних з інфузією, а у 6 учасників у групі дозування 40 мг/кг кожні два тижні - 177. По відношенню до кількості учасників, у яких була одна або більше подія, мета-аналіз не показав суттєвої різниці між групами, RR 0,83 (95% ДІ від 0,40 до 1,76) (докази низької якості за GRADE);

4) *інші побічні явища*: не було інформації чи даних для різних груп щодо інших побічних явищ, про які повідомлялося; однак у звіті про дослідження зазначено, що через 52 тижні у 16/18 учасників (з обох груп) виникли антитіла IgG до алглюкозидази альфа, в одного з яких виникли інгібуючі антитіла (докази низької якості за GRADE).

Таким чином, авторами систематичного огляду не було знайдено жодних рандомізованих контрольованих досліджень, які б порівнювали ФЗТ з іншим втручанням, без втручання чи плацебо, але було включено одне дослідження, у якому порівнювали різні дози алглюкозидази альфа, що відповідало меті огляду.

За висновками авторів систематичного огляду, більш висока доза алглюкозидази альфа може бути корисною, але не було статистично значимої різниці в порівнянні з більш низькою дозою. Клінічні відповіді, включаючи серцеву функцію та моторний розвиток, а також частку дітей, яким не застосовували інвазивну вентиляцію легенів, були подібними в групах, які отримували 20 мг/кг кожні два тижні та 40 мг/кг кожні два тижні (низька якість доказів). Тривале лікування алглюкозидазою альфа (в обох групах дозування) помітно покращило прояви кардіоміопатії та подовжило загальну виживаність і виживаність без вентиляції (докази низької якості). Докази, які включене дослідження надало для огляду, були низької якості (не було доступних чисельних результатів за групами, генерація випадкової послідовності та приховування розподілу були нечіткими, і не було засліплення). Крім того, розмір вибірки був малим, що робило 95% СІ широкими.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду, описаного в публікації Chen M. et al., 2019 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) та визначена як висока. PICO систематичного огляду чітко зазначене, критерії включення та виключення встановлені до проведення огляду, пошук здійснено більше ніж у 2-х відповідних електронних джерелах із зазначенням дати. Пошук та відбір досліджень здійснило не менше ніж 2 особи, інформація про включене дослідження та виключені дослідження представлена. Включене дослідження було оцінене щодо ризику систематичної помилки (risk of bias). Якість доказів для результатів виконана за допомогою підходу GRADE та представлена в таблиці для кожного порівняння.

Отже, в даному систематичний огляді, представлено лише один результат порівняння алглюкозидази альфа з найкращою підтримуючою терапією, що відповідав РІСО уповноваженого органу з державної ОМТ, а саме, виживаність. Результати показали, що тривале лікування алглюкозидазою альфа значно подовжило загальну виживаність і виживаність без вентиляції - 15 із 18 пацієнтів, які отримували лікування, досягли 18-місячного віку до кінця дослідження (докази низької якості за GRADE). В публікації Kishnani 2007 авторами було зазначено, що це різке контрастує з тим, що спостерігалось в нелікованій історичній контрольній групі, в якій лише один із 61 пацієнта дожив до 18 місяців (1,9%; 95% CI: від 0% до 5,5%). Огляд був обмежений малим розміром вибірки та включенням описових звітів про результати, але це часто зустрічається під час дослідження рідкісних захворювань.

Систематичний огляд літератури з мета-аналізом в публікації Sarah B. et al., 2022²⁰ був проведений для оцінки ефективності лікування хвороби Помпе з пізнім початком за допомогою ФЗТ (рекомбінантна форма кислоти альфа-глюкозидази людини (rhGAA) 20 мг/кг кожні два тижні) за результатами 6-хвилинного тесту ходьби, форсованої життєвої ємності (ФЖЄЛ) і м'язової сили, вимірної за допомогою Ради з медичних досліджень (MRC - medical research council), кількісного тестування м'язів (QMT - quantitative muscle testing) і швидкого тесту рухової функції (QMFT - quick motor function test) в порівнянні з вихідними значеннями.

Пошук було здійснено в електронних базах даних MEDLINE (1966 – 18 липня 2020) та EMBASE (1980 – 18 липня 2020) та доповнений ручним пошуком. Рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні обсерваційні дослідження та ретроспективні дослідження з більш ніж десятьма пацієнтами, в яких оцінювали ефекти rhGAA у пацієнтів з пізнім початком хвороби Помпе англійською мовою, були прийнятними. Загалом було включено до мета-аналізу 16 досліджень, які містили клінічні дані 589 пацієнтів.

Для кожного конкретного результату (моторна продуктивність, дихальна функція та сила м'язів) оцінка ефекту та її відповідний 95%-довірчий інтервал (95%-CI) були розраховані для кожного дослідження окремо відповідно до методу зворотної дисперсії з фіксованим ефектом. Кожен розмір ефекту, характерний для дослідження, згодом був об'єднаний між дослідженнями для розрахунку підсумкових оцінок і представлений у вигляді forest plot ("лісової діаграми").

За даними мета-аналізу 14 досліджень з 419 пацієнтами, у пацієнтів, які отримували лікування rhGAA через 18,75 місяців спостерігалось значне покращення дистанції за 6-хвилинним тестом ходьби, яке було в середньому

²⁰Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis, Berli Sarah, Brandi Giovanna, Keller Emanuela, Nadjia Nadi, Vitale Josè, Pagnamenta Alberto, J Neurol. 2022; 269(2): 733–741. Published online 2021 Apr 13. doi: 10.1007/s00415-021-10526-5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8782782/>

приблизно на 32,22 м більше протягом періоду спостереження порівняно з початковим рівнем (95%-ДІ 14,98–49,47; $p=0,0003$).

За даними мета-аналізу 16 досліджень (термін спостереження коливався від 6 місяців до 7 років), що включали 563 пацієнта, через 20,57 місяців показник ФЖЄЛ залишався стабільним приблизно на $-0,01\%$ (95%-СІ $-2,48$ – $-2,45$; $p=0,99$) протягом періоду спостереження порівняно з ФЖЄЛ на початку дослідження.

Лише в 10 дослідженнях, за участі 413 пацієнтів (з них 388 отримували rhGAA) з терміном спостереження від 6 місяців до 7 років, були повідомлені результати про 575 вимірювань м'язової сили на початку та 549 вимірювань після ФЗТ, оцінених за допомогою MRC, QMT або QMFT. Мета-аналіз показав, що через 19,5 місяців у пацієнтів, які отримували rhGAA, не спостерігалось значного покращення м'язової сили, навіть незважаючи на те, що за середнім значенням показано збільшення приблизно на 0,07 балів (95% СІ $-0,05$ – $-0,19$; $p=0,24$) протягом спостережуваного періоду порівняно з початковою м'язовою силою.

За висновками авторів систематичного огляду з мета-аналізом (Sarah B. et al., 2022) наявні дані показали, що ФЗТ має значну корисну ефективність у покращенні дистанції ходьби у пацієнтів з пізнім початком хвороби Помпе та незначне покращення м'язової сили. Покращення дихальної функції не виявлено. Необхідно провести більше проспективних і контрольованих досліджень, щоб продемонструвати чітку клінічну користь ФЗТ.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з мета-аналізом, описаного в публікації Sarah B. et al., 2022 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) та визначена як прийнятна. PICO систематичного огляду з мета-аналізом чітко зазначено, його зареєстровано в міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (PROSPERO). Відсутня інформація, що критерії включення та виключення встановлені до проведення огляду. Пошук здійснено у 2-х відповідних електронних джерелах із зазначенням дати та доповнений ручним пошук даних. Пошук та відбір досліджень здійснило не менше ніж 2 особи, проте інформація про виключені дослідження не представлена. Характеристика включених досліджень обмежена інформацією про показники за клінічними точками до та після ФЗТ, інші характеристики відсутні. Відсутня оцінка включених досліджень та не представлена якість доказів, авторами лише зазначено, що кілька досліджень мали адекватну методологічну якість для включення в мета-аналіз. Враховуючи різноманітність дизайнів включених досліджень, результати чутливі до зсуву відбору (selection bias). Тестова статистика Q була застосована для оцінки статистичних доказів неоднорідності. Для оцінки ступеня неоднорідності використовували статистику I^2 . Наявність упередженості публікації досліджували за допомогою воронкоподібної діаграми за всіма кінцевими точками.

Отже, за результатами проаналізованого систематичного огляду з мета-аналізом (Sarah B. et al., 2022) відстань ходьби покращилася в середньому на 32,2 м протягом періоду спостереження 18,75 місяців ($p=0,0003$), порівняно з початковою відстанню. Мета-аналіз не показав жодного покращення ФЖЕЛ ($p=0,99$) через 20,57 місяців і лише тенденцію до покращення сили м'язів через 19,5 місяців лікування ФЗТ, але різниця не була статистично значущою ($p=0,24$). За визначеними уповноваженим органом клінічними точками виживаність, якість життя та безпека інформація відсутня.

У *систематичному огляді з мета-аналізом* в публікації **Dornelles AD, 2021**²¹ метою було переглянути останні доступні дані про вплив алглюкозидази альфа на хворобу Помпе з пізнім початком та безпеку з представленням результатів, використовуючи середні зміни від вихідного рівня, а не в порівнянні з підтримуючою терапією.

До систематичного огляду з мета-аналізом планувалось включити лише рандомізовані клінічні випробування (РКД) та обсерваційні порівняльні дослідження, у яких для лікування пацієнтів із хворобою Помпе використовувалася ФЗТ алглюкозидазою альфа. Інші проспективні дослідження були включені (відкриті та нерандомізовані дослідження, контрольовані чи інші, включаючи квазіекспериментальні), якщо розмір вибірки становив ≥ 5 та за умови вивчення в них принаймні однієї із запланованих кінцевих точок. Пошук досліджень було здійснено у базах даних MEDLINE (через PubMed), Embase та Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань опублікованих до 30 травня 2021 року. Зрештою, для систематичного огляду було відібрано 22 дослідження для хвороби Помпе з пізнім початком, включаючи одне РКД, 18 з яких було включено до мета-аналізу.

Кінцевими точками в мета-аналізі були: якість життя, функціональна здатність (6-хвилинний тест ходьби, форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) і оцінка за шкалою Уолтона та Гарднера-Медвіна (Walton and Gardner-Medwin Scale - WGMS), виживання, час на вентиляції у годинах/днях, м'язова сила, якість сну, ковтання та безпека. Для ФЖЄЛ підвищення щонайменше на 10% після втручання вважалось клінічно значущим покращенням. Для 6-хвилинного тесту ходьби збільшення щонайменше на 26 м вважалось клінічно значущою зміною, як рекомендовано Schrover та ін. при м'язових захворюваннях. WGMS - це шкала, яка оцінює функціональну активність за бальною системою в діапазоні від 0 = норма до 10 = прикутий до ліжка.

Автори узагальнили результати, використовуючи середні зміни від вихідного рівня з 95% довірчими інтервалами (CI) для постійних результатів. Щоб включити час спостереження, були використані показники захворюваності (IR - incidence

²¹A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease., Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC Jr, Kishnani PS, de Oliveira HA Jr, Schwartz IVD., J Clin Med. 2021 Oct 21;10(21):4828. doi: 10.3390/jcm10214828, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584814/>

rates) з 95% СІ для підсумовування подій. Щоб полегшити інтерпретацію всі оцінки ІR стандартизовані у подіях на 100 людино-років. Статистичну неоднорідність перевіряли за допомогою Q-критерію Кокрана та кількісно вимірювали за допомогою метрики I^2 . Кокранівський Q вважався статистично значущим для неоднорідності, якщо $p < 0,10$. Жодного порогу статистичної значущості для оцінки клінічних змінних не використовували.

За даними пошуку не було знайдено жодної статті, яка б оцінювала якість сну, виживання або порушення ковтання, які б відповідали критеріям включення; тому ці результати не можна було оцінити.

Результати оцінки функціональної здатності

Не було жодних доказів покращення **ФЖЕЛ** під час виконання спірометрії сидючи, в положенні лежачи на спині або ортостатичному положенні (середня зміна всередині групи: 0,41% (95% СІ: від -0,3 до 1,12%)) на основі даних 15 досліджень (348 учасників; середня тривалість спостереження 36,8 місяців. Була низька гетерогенність між дослідженнями ($I^2 = 0,00\%$, $p = 0,14$) та дуже низька надійність доказів за GRADE.

Незважаючи на значну гетерогенність між дослідженнями ($I^2 = 94,3\%$, $p < 0,001$) та дуже низьку достовірність доказів за GRADE, були дані про клінічно значуще покращення після лікування за **тестом 6-хвилинної ходьби** (середня зміна всередині групи: 35,7 м (95% СІ: 7,78–63,75) за даними 14 досліджень до та після ФЗТ (348 учасників; середній період спостереження 36,8 місяців).

ФЗТ не вплинула на оцінку за **шкалою Уолтона та Гарднера-Медвіна** за даними 6 досліджень. Достовірність доказів була дуже низькою за GRADE, головним чином через неточність результатів включених досліджень.

Сила верхніх кінцівок

М'язову силу оцінювали за допомогою мета-аналізу по відношенню до двох змінних: ручної динамометрії та швидкого тесту рухової функції (Quick Motor Function Test). Ручну динамометрію оцінювали у 2 із 9 досліджень, м'язова сила була без істотних відмінностей (середня зміна 244,05 (95% СІ -151,18, 639,27)), зі значною гетерогенністю між дослідженнями ($I^2 = 94,5\%$, $p < 0,001$); швидкий тест рухової функції, що оцінювався в 3 із 9 досліджень, також був без істотної різниці (середня зміна 7,85 (95% СІ -2,48, 18,18)), із значною гетерогенністю між дослідженнями ($I^2 = 95,1\%$, $p < 0,001$) та дуже низькою достовірністю доказів за GRADE.

Якість життя (оцінена за допомогою опитувальника SF-36)

За даними 6 досліджень не було відмінностей у загальній якості життя (середня зміна (mean change) 7,05 (95% СІ -7,30, 21,41)) або в психічному компоненті SF-36 (середня зміна 5,37 (95% СІ -4,04, 14,78)), зі значною гетерогенністю ($I^2 = 89,4\%$, $p < 0,001$). Проте була різниця у фізичному компоненті

(середня зміна 1,96 (95% CI 0,33, 3,59)), із значною гетерогенністю ($I^2 = 68,7\%$, $p < 0,001$) та дуже низькою достовірністю доказів за GRADE.

Час на вентиляції

Існують слабкі докази за даними 6 досліджень, які вказують на те, що ФЗТ у середньому пов'язана з позитивним ефектом на час на вентиляції, незважаючи на значну гетерогенність ($I^2 = 70,7\%$, $p < 0,001$) між дослідженнями та низьку достовірність доказів за GRADE (середня зміна $-2,64$ години (95% CI $-5,28, 0,00$)).

Безпека

Побічні реакції: у публікації van der Ploeg et al., 2016 побічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості виникали у 35,5% пацієнтів, у 25% – реакції, пов'язані з інфузією. Реакції, пов'язані з інфузією становили 18% (13/73 пацієнтів), найпоширенішими були нездужання, озноб та гіпертермія (de Vries et al., 2017). В публікації Angelini et al., 2012 повідомили про наступні побічні реакції на ФЗТ, які спостерігалися у 4/74 пацієнтів (6%) і вважалися помірними: еритема обличчя, еритема в місці інфузії, грипоподібні симптоми, генералізований свербіж і бронхоспазм (також описано Bembi et al.). У РКД LOTS група ФЗТ і група плацебо мали однакову частоту важких побічних ефектів, подій, пов'язаних з лікуванням, і інфузійних реакцій. У групі лікування була більш висока частота легких та помірних побічних ефектів, що не перешкоджало продовженню лікування. Уртикарні реакції, гіпергідроз, дискомфорт у грудній клітці, припливи, блювота та підвищення артеріального тиску виникали у 8% пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, і не повідомлялося в групі плацебо. Ці висновки були підтверджені розширеним дослідженням з тією ж популяцією (LOTS Extension). Крім того, в публікації Forsha et al., використовуючи дані, отримані в дослідженні LOTS, оцінили лише безпеку ФЗТ щодо серцево-судинних подій, які виникли після початку прийому алглюкозидази альфа, і не виявили суттєвої різниці між групами лікування та плацебо щодо зміни фракції викиду ($p=0,8$), інтервалу PR ($p=0,71$), маси шлуночків ($p=0,71$) або тривалості QRS ($p=0,67$).

Смертність: Дані про смертність описані в дев'яти дослідженнях; однак лише п'ять описали виникнення події. У дослідженні, проведеному Orlikowski et al., 2011 з п'ятьма пацієнтами була одна смерть внаслідок трахеального крововиливу, не пов'язаного з лікуванням. У дослідженні з найвищим рівнем загальної смертності Kuperus et al., 2017, 1/19 пацієнтів помер від дихальної недостатності у віці 56 років, через 1,1 року після припинення ФЗТ з особистих причин. Ще 6 із 19 пацієнтів, які отримували ФЗТ, померли, хоча жодна смерть не вважалась пов'язаною з лікуванням. Рівень захворюваності на 1000 людино-років (події на людино-рік) у всіх включених дослідженнях становив 4,4 події на 1000 людино-років (95% CI від 1,5 до 12,8).

Антитіла проти алглюкозидази альфа. Хоча більшість пацієнтів мали підвищені титри антитіл, у небагатьох спостерігалось зниження відповіді на лікування або підвищення частоти побічних ефектів. Найбільш поглиблену оцінку титрів антитіл у пацієнтів, які отримували ФЗТ, було проведено у публікації de Vries et al., 2017. Пацієнти були розділені на три групи відповідно до їхніх титрів антитіл: перша з 16 пацієнтів відповідала високим титрам ($>1: 31\ 250$); друга, з 29 пацієнтів, відповідала проміжним титрам ($1: 1250$ до $<1: 31\ 250$); третя, з 28 пацієнтів, відповідала низьким титрам (від 0 до $<1: 1250$). Спостерігалось три моделі прогресування щодо титрів анти-ФЗТ антитіл; у переважної більшості пацієнтів (97%) титри або знизилися, або залишилися стабільними після 12 місяців лікування, за винятком двох пацієнтів, один з яких належав до групи з найвищими титрами, а інший – до проміжних. Використовуючи комбіновану оцінку за шкалою MRC і ФЖЕЛ у положенні, автори публікації de Vries et al., 2017 порівнювали відповідь на лікування між трьома групами з титром антитіл і не виявили суттєвих відмінностей між ними ні на початку, ні після 3 років лікування ($p=0,35$ і $p=0,38$, відповідно). В одного пацієнта з високими титрами антитіла мали нейтралізуючий вплив на фермент зі зниженням ФЖЕЛ і сили. De Vries et al., 2017 таким чином дійшли висновку, що існує зв'язок між титрами анти-алглюкозидаза альфа-антитіл і розвитком побічних ефектів (статистичний аналіз не показано). Лише у 1/28 (4%) пацієнта у групі з низьким титром були побічні ефекти, тоді як 5/29 (17%) у групі з проміжним титром і 7/16 (44%) у групі з високим титром мали побічні ефекти.

Методологічна якість систематичного огляду з мета-аналізом, описаного в публікації Dornelles AD et al., 2022 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) оцінена Уповноваженим органом з державної ОМТ як прийнятна. Мета огляду сформульована, проте, RICO систематичного огляду з мета-аналізом чітко не зазначено. Відсутня інформація, що критерії включення та виключення встановлені до проведення огляду. Пошук здійснено у 3-х відповідних електронних джерелах із зазначенням дати та доповнений ручним пошук даних. Пошук та відбір досліджень здійснило не менше ніж 2 особи, проте інформація про виключені дослідження не представлена. Характеристика включених досліджень представлена. Включені дослідження були дуже гетерогенними, включаючи пацієнтів з різних вікових груп і з різними ступенями тяжкості захворювання, тому до результатів потрібно ставитись з обережністю. Якість включених досліджень оцінювали за допомогою інструментів, що відповідають дизайну дослідження. Достовірність доказів результатів, визначених апіорі, оцінювалася відповідно до критеріїв GRADE.

Отже, за результатами проаналізованого систематичного огляду з мета-аналізом (Dornelles AD et al., 2022) протягом середнього періоду спостереження

32,5 місяці покращились відстань, пройдена в 6-хвилинному тесті ходьби (середня зміна 35,7 м (95% CI 7,78, 63,75)), фізичний компонент за опитувальником якості життя SF-36 (середня зміна 1,96 (95% CI 0,33, 3,59)) і час на вентиляції (середня зміна -2,64 год (95% CI -5,28, 0,00)). Не було відмінностей між періодом до та після ФЗТ щодо ФЖЄЛ, балів за шкалою Волтона та Гарднера-Медвіна, сили верхніх кінцівок або загального балу якості життя SF-36. Побічні явища після ФЗТ у більшості випадків були легкими. Дослідження були гетерогенними та з дуже низькою надійністю доказів для більшості результатів. Результати щодо виживаності не представлені, оскільки не були знайдені авторами систематичного огляду з мета-аналізом.

Враховуючи відсутність систематичних оглядів та/або мета-аналізів щодо клінічної ефективності та безпеки алглюкозидази альфа в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією або плацебо у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком та обмежені дані для пацієнтів з інфантильною формою у публікації *Chen M. et al., 2017* уповноваженим органом була розроблена додаткова стратегія пошуку первинних досліджень у базах даних PubMed database та Cochrane Library.

Клінічне питання: визначити клінічну ефективність та безпеку алглюкозидази альфа порівняно з НПТ (або плацебо) для лікування пацієнтів з хворобою Помпе будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із хворобою Помпе (інфантильна форма та пізня форма).

Досліджуваний лікарський засіб: алглюкозидаза альфа (20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні).

Компаратор або медична технологія порівняння: НПТ або плацебо.

Основні досліджувані результати:

для інфантильної форми - дихальна функція, час до необхідності застосування інвазивної/неінвазивної вентиляції легень, серцева функція, рухова функція (шкали моторного розвитку), виживаність, смертність, безпека, вироблення антитіл IgG;

для пізньої форми - виживаність, 6-хвилинний тест ходьби, покращення або стабілізація сили проксимальних м'язів (за шкалами), дихальна функція (ФЖЄЛ), якість життя, безпека, вироблення антитіл IgG.

Критерії включення: рандомізовані та квазірандомізовані клінічні дослідження II - IV фази, контрольовані клінічні дослідження II - IV фази, когортні дослідження, що вивчали ефективність та безпеку застосування алглюкозидази альфа у дітей та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе (інфантильною або пізньою формою), англійською мовою, з відкритим доступом до повнотекстової публікації.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження випадок-контроль, не порівняльні дослідження, публікації мовою, відмінної від

англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції, публікації з платним доступом до повного тексту.

Ключові слова пошуку: Alglucosidase alfa, Recombinant human acid alpha-glucosidase, rhGAA, Pompe disease, GSD II, Glycogen storage disease type II, ALPHA-1,4-GLUCOSIDASE DEFICIENCY, GAA DEFICIENCY, acid alpha glucosidase deficiency, GLYCOGENOSIS type 2, GLYCOGENOSIS type II, ACID MALTASE DEFICIENCY.

Роки пошуку - не обмежувались. Застосовувались оператори Boolean - AND та OR. Застосовувались наступні фільтри: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial.

В результаті пошуку за визначеними критеріями із застосуванням вищезазначених фільтрів в базі даних PubMed було знайдено 206 публікацій, а в базі Cochrane Library - 75 цитат. Після перегляду назв публікацій та абстрактів для подальшого опрацювання було відібрано 26, серед яких лише 11 публікацій (Kishnani PS et al., 2007; Kishnani PS et al., 2009; Nicolino M et al., 2009; Kishnani PS et al., 2010; Van der Ploeg AT et al., 2010; Güngör D et al., 2013; Case LE et al., 2015; Güngör D et al., 2016; van der Ploeg A et al., 2016; Parini R et al., 2018; Gutschmidt K et al., 2021) були у відкритому доступі до повного тексту. Після детальної вичитки для подальшого аналізу була відібрана публікація Van der Ploeg AT et al., 2010, як така, що відповідає клінічному питанню уповноваженого органу та PICO та публікація Nicolino M et al., 2009.

У публікації Kishnani PS et al., 2007²² представлена початкова фаза багатоцентрового, багатонаціонального, відкритого рандомізованого дослідження, що включало 18 пацієнтів з інфантильною формою хворобою Помпе, а у публікації Kishnani PS et al., 2009²³ - розширена фаза дослідження, що включала 16 тих, хто вижив (загалом до 3 років лікування). Дане дослідження було включене до кокранівського систематичного огляду (публікація Chen M., 2017), що проаналізований уповноваженим органом і представлений у Висновку, тому окремо результати дослідження не надаються.

У публікації Van der Ploeg AT et al., 2010²⁴ представлене рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження безпеки та ефективності алглюкозидази альфа у пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе.

²²Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease./ Kishnani PS, [IO1] Corzo D, Nicolino M, et al. // Neurology 2007;68:99-109, <https://n.neurology.org/content/68/2/99>

²³Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. | Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. | Pediatr Res 2009;66:329-355, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542901/>

²⁴A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease / van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic // SA.N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406. doi:10.1056/NEJMoa0909859, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909859?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

Загалом 90 пацієнтів віком від 10 до 70 років були випадковим чином розподілені у співвідношенні 2:1 для отримання інфузій алглюкозидази альфа у дозі 20 мг/кг (n=60) або плацебо (n= 30) кожні два тижні. 81 пацієнт завершив дослідження; 5 у групі алглюкозидази альфа та 4 у групі плацебо вибули.

В усіх пацієнтів був підтверджений діагноз хвороби Помпе (дефіцит GAA та дві мутації гена GAA); вік від 8 років; пацієнти могли пройти 40 м під час тесту 6-хвилинної ходьби (з дозволеними допоміжними пристроями); відсоток прогнозованої ФЖЕЛ був в діапазоні від 30% до менше ніж 80% у вертикальному положенні, з постуральним падінням ФЖЕЛ (у літрах) на 10% або більше (від вертикального положення до лежачого); були ознаки м'язової слабкості в нижніх кінцівках, визначені як двостороннє розгинання коліна менше ніж 80% від прогнозованої працездатності, що виміряно кількісним тестуванням м'язів (QMT - quantitative muscle testing). Пацієнти не були включені у дослідження, якщо вони потребували будь-якої інвазивної вентиляції або якщо вони потребували неінвазивної вентиляції під час неспання та стоячи.

У групі алглюкозидази альфа було більше чоловіків, пацієнти були трохи старші, і менше пацієнтів використовували допоміжний пристрій для ходьби на початку дослідження. Єдиною значущою різницею між групами щодо характеристик, пов'язаних із захворюванням, був вік, коли з'явилися симптоми (p=0,02). В обох групах середні показники за SF-36 Physical Component Summary були більш ніж на 1,5 SD нижчими за норму для загальної популяції США (50±10), що вказує на те, що вихідний рівень фізичного здоров'я був суттєво знижений.

Основними кінцевими точками ефективності були пройдені метри під час тесту 6-хвилинної ходьби та відсоток прогнозованої ФЖЕЛ у вертикальному положенні. Вторинні та третинні кінцеві точки ефективності включали зміни у відсотках передбачуваної оцінки кількісного тестування м'язів ніг та рук, максимального тиску на вдиху та максимального тиску на видиху. Антитіла IgG до алглюкозидази альфа оцінювали кожні 4 тижні протягом 52 тижнів, та на 64 та 78 тижнях за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA), а результати підтверджували радіоімунопреципітацією. Аналіз ефективності проводився для ІТТ-популяції (intention-to-treat population), тобто для всіх пацієнтів, рандомізованих на алглюкозидазу альфа або плацебо. Були зареєстровані всі побічні явища, серйозні побічні явища та реакції, пов'язані з інфузією. Дослідник і спонсор дослідження визначали, чи була побічна подія пов'язана з досліджуванним препаратом.

Було впроваджено адаптивний дизайн (згідно з поправкою до протоколу), у якому початковий 52-тижневий період лікування можна було продовжити на 3 або 6 місяців на основі проміжної оцінки стандартної помилки ефекту лікування в тесті 6-хвилинної ходьби; оцінка була використана для визначення тривалості

подальшого спостереження, необхідного для забезпечення адекватної потужності для оцінки цієї кінцевої точки. Проміжний аналіз даних тесту 6-хвилинної ходьби був проведений незалежним статистичним центром після того, як усі пацієнти завершили 38-й тиждень. На основі цього проміжного аналізу комісія з моніторингу даних і безпеки рекомендувала продовжити дослідження до 78 тижнів; не було жодних перерв у схемах дослідження протягом 78-тижневого дослідження. Ні спонсор дослідження, ні дослідники не мали доступу до проміжних результатів до завершення дослідження.

У групі, яка приймала алглюкозидазу альфа, спостерігалось середнє збільшення дистанції на 25,13 м (95% СІ 10,07 до 40,19) під час **6-хвилинного тесту ходьби** (середнє початкове значення $332,2 \pm 126,7$ м, через 78 тижнів - $357,9 \pm 141,3$ м), тоді як у групі плацебо спостерігалось зниження на 2,99 м (95% СІ -24,16 до 18,18, середнє початкове значення $317,9 \pm 132,3$ м, через 78 тижнів - $313,1 \pm 144,7$), для оціненої різниці ефект лікування 28,12 м (95% СІ 2,07 до 54,17, $p=0,03$). Даний клінічний ефект (різниця) формується переважно за рахунок покращення тесту в групі алглюкозидази альфа.

Розрахункова **зміна ФЖЕЛ**, виражена у відсотках від прогнозованого значення кожного пацієнта, становила збільшення на 1,2 відсоткових пункти (95% СІ -0.16 до 2.57) для пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, і зниження на 2,2 відсоткових пункти (95% СІ -4.12 до -0.28) для пацієнтів, які отримували плацебо, для оціненого ефекту лікування різниця між групами 3,40% (95% СІ 1.03 до 5.77, $p=0,006$). Щодо зміни ФЖЄЛ, то тут наведений ефект формується не за рахунок покращення показника в основній групі (позитивна динаміка присутня, але статистично не значима за оцінкою уповноваженого органу з державної ОМТ, в статті оцінка не наведена), а переважно за рахунок погіршення показника в контрольній групі.

Ефекти лікування за 6-хвилинним тестом ходьби та зміною ФЖЄЛ, що також були проаналізовані в підгрупах (стать (чоловіки / жінки), вік на момент першої інфузії (<45 років / ≥ 45 років), дистанція за тестом 6-хвилинної ходьби до рандомізації (<300 метрів / ≥ 300 метрів), показник ФЖЕЛ до рандомізації (<55% / ≥ 55). %), вихідний рівень використання допоміжного пристрою для ходьби (так/ні), базовий стан неінвазивної ШВЛ (вентиляція/відсутність вентиляції), час з моменту появи симптомів (<15 років / ≥ 15 років)) підтвердили результати на користь групи, що приймала алглюкозидазу.

Аналіз чутливості з використанням альтернативних статистичних методів показав, що результати були узгодженими та надійними для всіх аналітичних методів.

Щодо зміни у відсотках прогнозованої оцінки **кількісного тестування м'язів ніг**, в групі алглюкозидаза альфа відбулось покращення в середньому на 1.18% (95% СІ -1.07 до 3.42), а групі плацебо погіршення в середньому на -2.00%

(95% CI –5.16 до 1.17), різниця між групами 3.18% (95% CI –0.73 до 7.08, $p=0,11$). Щодо зміни у відсотках прогнозованої оцінки **кількісного тестування м'язів рук**, в групі алглюкозидаза альфа та групі плацебо відбулось покращення в середньому на 5,05% (95% CI –1.91 до 8,18) та на 1,47% (95% CI –2,92 до 15,87), відповідно, різниця між групами 3,57% (95% CI –1,83 до 8,97, $p=0,11$) через 78 тижнів лікування.

Щодо оцінки **сили дихальних м'язів**, середнє значення максимального тиску на вдиху від прогнозованого значення через 78 тижнів покращилось на 3,48% (95% CI 0,91 до 6,04), а в групі плацебо погіршилось на -0,35% (95% CI -3,95 до 3,25), різниця між групами становить 3,83% (95% CI -0,60 до 8,26, $p=0,09$). Середнє значення максимального тиску на видиху від прогнозованого значення покращилось на 3,24% (95% CI 1,19 до 5,29), а в групі плацебо погіршилось на -0,56% (95% CI -3,43 до 2,31), різниця між групами становить 3,80% (95% CI 0,27 до 7,33, $p=0,04$).

За результатами дослідження медичних результатів із 36 пунктів короткого опитування про стан здоров'я (SF-36), що проводилося для пацієнтів віком від 14 років, через 78 тижнів не було суттєвої різниці між групами лікування щодо **якості життя**: 0,37 (95% CI –3.83 до 3.09), $p=0,83$.

У пацієнтів в обох групах (у 53,3% пацієнтів у групі алглюкозидази альфа та у 56,7% у групі плацебо) була однакова частота **побічних явищ**, серйозних побічних явищ, побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, і реакцій, пов'язаних з інфузією. Більшість побічних явищ були легкого або середнього ступеня тяжкості та не вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом. Події, про які найчастіше повідомлялося (падіння, назофарингіт і головний біль), були подібними між групами. Реакції, пов'язані з інфузією, спостерігалися у 28% пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, і у 23% пацієнтів, які отримували плацебо. Більшість реакцій не були серйозними або мали легкий або помірний ступінь тяжкості та зникали без необхідності відміни досліджуваного препарату.

Анафілактичні, алергічні та асоційовані з інфузією реакції, які включали кропив'янку, припливи, гіпергідроз, дискомфорт у грудях, блювання та підвищення артеріального тиску, виникали у 5–8 % пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, але не повідомляли про них у групі плацебо. З 60 пацієнтів у групі алглюкозидази альфа у 3 (5%) були анафілактичні реакції, у 2 з них був позитивний результат на антитіла IgE до алглюкозидази альфа; у 2 бпацієнтів ули респіраторні та шкірні реакції, у третього – сильний набряк язика. Двоє з цих трьох пацієнтів вибули з дослідження. Один пацієнт із групи плацебо вийшов із дослідження через головний біль. Під час дослідження один пацієнт у групі алглюкозидази альфа помер від ішемії стовбура мозку внаслідок тромбозу базилярної артерії.

Антитіла IgG проти алглюкозидази альфа виникли в усіх 59 пацієнтів у групі лікування, які пройшли принаймні одну оцінку після лікування, із середнім часом до сероконверсії 4 тижні (діапазон від 3,6 до 12). Після сероконверсії середній час досягнення пікового титру становив 12 тижнів; середній піковий титр становив 6400, а середній кінцевий титр (останній зразок або зразок на 78-му тижні) становив 1600. Геометричний середній титр антитіл до алглюкозидази альфа IgG за допомогою ELISA збільшувався від вихідного рівня до 44-го тижня (2925) і дещо знижувався до 78 тижня (1607). У 36 з 59 пацієнтів (61%) з одним або кількома оцінками після лікування спостерігалася тенденція до зниження титрів у два або більше разів, тоді як у решти пацієнтів титри досягли плато. Не було виявлено стійкого зв'язку між титром антитіл IgG у сироватці крові та первинними кінцевими точками ефективності або частотою побічних подій, серйозних побічних подій та реакцій, пов'язаних з інфузією.

У жодного пацієнта з наявністю антитіл не було позитивного результату на пригнічення активності ферменту. З 59 пацієнтів, у яких були позитивні антитіла IgG до алглюкозидази альфа, у 18 (31%) був позитивний тест на пригнічення поглинання ферменту клітинами. Середній час до першого виявлення інгібіторних антитіл становив 36 тижнів після першої інфузії.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості рандомізованого клінічного дослідження, описаного в публікації Van der Ploeg AT et al., 2010 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology checklist 2: randomised controlled trials) та встановлена як прийнятна. Дослідження має чітко визначене PICO, протокол був розроблений Genzyme і незалежним статистичним центром (Cytel) і була розрахована мінімальна вибірка з 63 пацієнтів, що знадобилось для виявлення різниці в лікуванні 0,75 SD з потужністю 80% (на основі t-критерію двох вибірок з рівнем значущості 5% і співвідношенням 2:1 для рандомізації). Використано адекватний метод рандомізації за допомогою інтерактивної системи голосової відповіді. Алгоритм мінімізації Покока та Саймона використовувався для збалансування груп лікування в межах досліджуваних центрів за базовими показниками тесту 6-хвилинної, пройденої відстані (≥ 300 метрів, < 300 метрів) та % прогнозованої ФЖЕЛ у вертикальному положенні ($\geq 55\%$, $< 55\%$). Дослідники, інший персонал дослідницького центру, пацієнти та представники корпорації Genzyme, за винятком Genzyme Clinical Pharmacy Research Services, залишалися засліпленими щодо призначеного лікування протягом усього дослідження. Проведення дослідження контролювалося незалежною комісією з моніторингу даних і безпеки. Групи лікування були схожі між собою за винятком віку появи перших симптомів хвороби Помпе (середній вік $30,3 \pm 12,3$ роки у групі алглюкозидази альфа та $23,9 \pm 11,0$ роки у групі плацебо), що мало статистично значиму відмінність

($p=0,02$). У публікації відсутня інформація щодо будь-яких інших методів лікування хвороби Помпе, крім досліджуваних.

Таким чином, застосування алглюкозидази альфа у пацієнтів з пізнім початком хвороби Помпе призвело до покращення результатів через 78 тижнів (18 місяців) за тестом 6-хвилинної ходьби на 28,12 м (95% СІ 2,07 до 54,17, $p=0,03$) та розрахункової зміни ФЖЕЛ на 3,40% (95% СІ 1.03 to 5.77, $p=0,006$). Оцінка сили дихальних м'язів, а саме середнє значення максимального тиску на вдиху та на видиху від прогнозованого значення через 78 тижнів також покращились, хоча й помірно, в середньому на 3,83% (95% СІ -0,60 до 8,26, $p=0,09$) та на 3,80% (95% СІ 0,27 до 7,33, $p=0,04$), відповідно, що може свідчити про стабілізацію перебігу захворювання. Оцінки кількісного тестування м'язів ніг та рук показали дещо кращі результати у групі алглюкозидази альфа, але без статистично значимої різниці в порівнянні з плацебо. Впливу на якість життя не виявлено. Алглюкозидаза альфа добре переносилась, у пацієнтів в обох групах (у 53,3% пацієнтів у групі алглюкозидази альфа та у 56,7% у групі плацебо) була однакова частота побічних явищ, серйозних побічних явищ, побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, і реакцій, пов'язаних з інфузією. Не було виявлено стійкого зв'язку між титром антитіл IgG у сироватці крові та первинними кінцевими точками ефективності або частотою побічних подій, серйозних побічних подій та реакцій, пов'язаних з інфузією. Враховуючи короткотривалу тривалість дослідження дані щодо загальної виживаності, що визначена кінцевою точкою уповноваженим органом, відсутні.

Оскільки інфантильна форма хвороби Помпе є захворюванням, яке швидко призводить до летального наслідку, а етичні комісії не дозволяють проводити у таких пацієнтів дослідження з використанням плацебо, для подальшого аналізу також була відібрана публікація Nicolino M. et al., 2009, де в якості контрольної групи використовували дані історичної когорти пацієнтів.

У публікації Nicolino M. et al., 2009²⁵ представлено клінічне дослідження з оцінкою безпеки та ефективності алглюкозидази альфа у немовлят і дітей із прогресуючою хворобою Помпе.

В дослідження були включені пацієнти із задокументованим початком симптомів хвороби Помпе до 12-місячного віку (з поправкою на термін гестації, якщо дитина народилась раніше 40 тижнів); активністю GAA фіброblastів шкіри $\leq 2\%$ від норми; віком 6–36 місяців на момент включення; аномальним показником індексу маси лівого плуночка (ІМЛШ, аномальне значення визначається як ≥ 65 г/м² для пацієнтів віком до 12 місяців або >79 г/м² для пацієнтів старше 12 місяців). Пацієнти могли бути залежними від штучної

²⁵Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease./ Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, Arnold GL, Pivnick EK, Ottinger CJ, Robinson PH, Loo JC, Smitka M, Jardine P, Tatò L, Chabrol B, McCandless S, Kimura S, Mehta L, Bali D, Skrinar A, Morgan C, Rangachari L, Corzo D, Kishnani PS.// Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9. doi: 10.1097/GIM.0b013e31819d0996.PMID: 19287243, [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)02643-5/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)02643-5/fulltext)

вентиляції легенів або не потребувати ШВЛ під час включення. Пацієнти з клінічними ознаками або симптомами серцевої недостатності з фракцією викиду <40%, значною вродженою аномалією, інтеркурентним органічним захворюванням та попереднім лікуванням ФЗТ не включались в дослідження.

22 пацієнти були зареєстровані, але один пацієнт помер від ускладнень, пов'язаних з анестезією під час процедури отримання біопсії м'язів перед початком лікування алглюкозидазою альфа. Спонсором і лікуючим лікарем було погоджено чотири вікові відхилення від протоколу: троє пацієнтів були старші 36 місяців (36,6, 37,3 і 43,1 місяця), а одному було 3,7 місяця на момент першої інфузії.

21 пацієнту вводили внутрішньовенно алглюкозидазу альфа 1 раз на 2 тижні протягом мінімум 52 тижнів (діапазон 0,6–168 тижнів). Усі пацієнти спочатку отримували дозу 20 мг/кг кожні 2 тижні. Після принаймні 26 тижнів лікування дозволялося збільшити дозу до 40 мг/кг кожні 2 тижні, якщо клінічний стан пацієнта (руховий, серцевий або респіраторний) значно погіршився порівняно з початковим рівнем. Перед початком лікування 16 із 21 пацієнта не потребували інвазивної вентиляції легенів (двоє з цих 16 пацієнтів застосовували неінвазивну вентиляцію через маску), а п'ятьом була потрібна 24-годинна інвазивна вентиляція (через трахеостому).

Історична контрольна група пацієнтів (які не отримували ФЗТ) з інфантильною формою хвороби Помпе включала 168 пацієнтів з дев'яти країн і 33 різних місць; 55% пацієнтів були 1995 року народження або пізніше. Єдиними критеріями включення для цієї популяції були задокументований дефіцит ферменту GAA або мутація(ї) гена GAA та поява ознак або симптомів у віці до 12 місяців. Цю групу було додатково перевірено за критеріями включення та виключення, щоб вони були схожі за клінічними характеристиками пацієнтів, які отримували лікування алглюкозидазою альфа та для аналізу були використані дані лише 84 пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, які вижили протягом курсу лікування. Ефективність додатково оцінювали шляхом вимірювання залежності від інвазивної та неінвазивної ШВЛ, ІМЛШ, фракції скорочення (альтернатива фракції викиду для опису систолічної серцевої функції), росту, моторного розвитку, функціональної незалежності, активності GAA та вмісту глікогену в м'язовій тканині чотириголового м'яза. Лише кінцеві точки виживання порівнювали з контрольною групою, для всіх інших клінічних кінцевих точок зміни в групі лікування порівнювали з вихідним рівнем.

15 із 21 пацієнта (71%), які отримували алглюкозидазу альфа в середньому 120 тижнів (діапазон 0,6–168 тижнів), були живі наприкінці періоду дослідження. Вік шести пацієнтів, які померли, коливався від 3,7 до 13,0 місяців на момент першої інфузії та від 7,7 до 27,1 місяців на момент смерті. П'ятеро з цих пацієнтів

померли у віці до 18 місяців і на початку курсу лікування (до 28 тижня); шостий пацієнт вижив до 101 тижня. Вік пацієнтів, які вижили, коливався від 7,0 до 43,1 місяця (середнє значення 18,8; медіана 16,2) на момент першої інфузії та від 34,7 до 80,3 місяця наприкінці дослідження. Жодна зі смертей не була оцінена лікуючим лікарем як пов'язана з лікуванням; причинами смерті в усіх випадках були серцева та/або дихальна недостатність.

Наприкінці періоду дослідження 7 з 16 пацієнтів без інвазивної вентиляції залишилися живі та не потребували інвазивної вентиляції легенів, четверо стали залежними від інвазивної вентиляції легень, а п'ятеро померли. Серед 5 пацієнтів, які потребували інвазивну вентиляцію на початковому етапі, 3 продовжували її потребувати 24 години на добу, один зменшив кількість годин вентиляції з 24 годин до 12 годин, а один помер.

Оцінка виживаності за Капланом-Мейером через 104 тижні, останній момент часу, який можна було оцінити, становила 71,1% (95% CI: 51,6–90,6%) для досліджуваних пацієнтів порівняно з 26,3% (95% CI: 6,5–46,1%) в історичній контрольній групі.

Додатковий аналіз проведений за віковою категорією – це вік на момент першої інфузії для досліджуваних пацієнтів і вік на момент смерті для контрольної групи. Серед пацієнтів, вік яких на момент першої інфузії був <12 місяців: виживаність за Капланом-Мейером через 104 тижні становила 50,0% (95% CI: 19,0%, 81,0%) для досліджуваних пацієнтів порівняно з 9,2% (95% CI: 1,5%, 16,8%) в історичній контрольній групі; серед пацієнтів, вік яких на момент першої інфузії був >12 місяців - 90,9% (95% CI: 73,9%, 100,0%) та 45,5% (95% CI: 16,0%, 74,9%), відповідно. Оцінки умовного виживання в контрольній групі ґрунтувалися на середньому віці на момент першої інфузії для відповідної досліджуваної субпопуляції (наприклад, 104-тижневе умовне виживання відповідає рівню виживаності у віці $8.2 + 24 = 32.2$ місяців для категорії 12 місяців).

Регресійний аналіз Кокса, який порівнював пацієнтів, які отримували лікування, з пацієнтами в історичній контрольній групі показав, що лікування алглюкозидазою альфа знизило ризик смерті на 79% (HR 0,209, 95% CI 0,083-0,524, $p = 0,0009$), ризик смерті або інвазивної вентиляції легенів на 58% (HR 0,421, 95% CI 0,202-0,876, $p = 0,0207$), протягом усього періоду лікування (104 тижні). Ризик смерті або інвазивної вентиляції легенів у досліджуваній групі порівнювали лише з ризиком смерті в історичній контрольній групі, оскільки достовірна інформація про стан вентиляції була недоступна. Зниження ризику смерті або будь-якого типу вентиляції не було статистично значущим - risk reduction 47% (HR 0,533, 95% CI 0,247-1,150, $p=0,1088$). У зв'язку з відсутністю інформації про частоту застосування окремих видів вентиляції легень в історичній

контрольній групі, до даної оцінки ($HR=0.533$) потрібно ставитись з обережністю при проведенні оцінки ефективності.

Щодо інших кінцевих точок, до 104 тижня індекс маси лівого шлуночка покращився або залишався нормальним у всіх пацієнтів, які оцінювалися після 12 тижнів; 62% пацієнтів (13/21) досягли нових рухових навичок. Наприкінці дослідження п'ять пацієнтів ходили самостійно, а 86% (18/21) отримали навички функціональної незалежності.

У 11 (52%) пацієнтів було 42 реакції, які були визначені як побічні ефекти, що виникли в день інфузії та оцінені дослідником як пов'язані з лікуванням. Найпоширенішими реакціями, пов'язаними з інфузією були захворювання шкіри та підшкірної клітковини (13 випадків); судинні розлади (10 випадків); насичення киснем, підвищення артеріального тиску, збільшення частоти серцевих скорочень або збільшення частоти дихання (7 випадків).

У 19 з 20 (95%) пацієнтів виникли антитіла IgG до алглюкозидази альфа. У всіх цих пацієнтів, крім одного, відбулася сероконверсія до 12 тижня; середній час до сероконверсії становив 4 тижні. Один пацієнт, який залишався серонегативним, помер до 8-го тижня. З 19 пацієнтів, у яких відбулася сероконверсія, у двох були негативні тести на антитіла IgG під час останньої оцінки (на 104-му та 156-му тижнях); максимальний титр, зареєстрований для обох цих пацієнтів, становив 400. При останній оцінці у 14 пацієнтів були титри антитіл між 200 і 6400, тоді як у 3 пацієнтів - титри між 51 200 і 102 400. Слід зазначити, що останні титри антитіл IgG у двох CRIM пацієнтів становили 102 400 (пацієнт помер на 15-му тижні) і 6400 (пацієнт помер на 101-му тижні).

Уповноваженим органом оцінка методологічної якості публікації Nicolino M. et al., 2009 не проводилась, через невідповідність дизайну дослідження листам оцінки SIGN 50. Проте, результати представленого дослідження показують, що алглюкозидаза альфа може знизити ризик смерті при хворобі Помпе у пацієнтів з початком лікування у віці 6-36 місяців на 79% (HR 0,209, 95% CI 0,083-0,524, $p = 0,0009$), ризик смерті або інвазивної вентиляції легень на 58% (HR 0,421, 95% CI 0,202-0,876, $p = 0,0207$), протягом 104 тижнів лікування в порівнянні з відсутністю специфічного лікування. Оцінка виживаності за Капланом-Мейером через 104 тижні становила 71,1% (95% CI: 51,6–90,6%) для досліджуваних пацієнтів порівняно з 26,3% (95% CI: 6,5–46,1%) в історичній контрольній групі. Показники серцевої функції, рухової функції (шкали моторного розвитку), що визначені кінцевими точками в PICO уповноваженого органу, порівнювали з вихідним рівнем, а не з групою контролю, хоча у більшості пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, покращились ехокардіографічні показники кардіоміопатії та прискорились ріст і моторний розвиток, які зазвичай не спостерігаються у немовлят і дітей без лікування. Загалом у 52% (11/21) пацієнтів спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією; у 95% (19/20) утворилися антитіла

IgG до алглюкозидази альфа; жоден пацієнт не вийшов з дослідження через побічні реакції. Спонсором цього дослідження була корпорація Genzyme.

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, 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.

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

Мета: оцінити вплив на бюджет лікарського засобу алглюкозидаза альфа для лікування пацієнтів з хворобою Помпе.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на алглюкозидазу альфа з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22), що представлено у таблиці 1. Кількість пацієнтів з хворобою Помпе у 2022 році, що потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 7 пацієнтів дитячого віку. Для модельних розрахунків було розраховано дози лікарського засобу з урахуванням, що вага дитини становить 30 кг.

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичною технологією порівняння для ЛЗ алглюкозидаза альфа є НПТ. Проте, відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою алглюкозидаза альфа є ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з хворобою Помпе, нині алглюкозидаза альфа включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що

затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216²⁶ та відповідно забезпечується пацієнтам в Україні.

У зв'язку із вищезазначеним, аналіз впливу на показники бюджету проведено виключно для “діючого сценарію” (застосування специфічного лікування), а НПТ не розглядалась як медична технологія порівняння для проведення аналізу впливу на показники бюджету.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування алглюкозидази альфа для лікування хвороби Помпе на одного пацієнта

Параметр	Алглюкозидаза альфа
Форма випуску та дозування	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці; 1 флакон містить 50 мг алглюкозидази альфа; після розчинення в 1 мл розчину буде міститися 5 мг алглюкозидази альфа; після розведення концентрату концентрація розчину варіює від 0,5 мг до 4 мг/мл
Схема застосування, мг/кг	20
Кратність застосування на рік	26
Ціна за 1 флакон, грн*	13 092,70 ²⁷
	Діти
Середня вага, кг	30
Кількість флаконів на 1 введення	12
Витрати на 1 введення, грн	157 112,40
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	4 084 922,40

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

Вартість лікування алглюкозидазою альфа розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Результати модельного впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів алглюкозидазою альфа (таблиця 2). Розрахунки проведено за стандартизованим

²⁶<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁷ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Алглюкозидаза альфа 50 мг)”, замовник - ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 13.10.2021 №09/289-10/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012785-c>

підходом (вага дитини - 30 кг) та за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта із додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22).

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні алглюкозидази альфа: діючий сценарій

	1 рік	
Кількість пацієнтів		
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22)	7	
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн		
	Стандартизований підхід	Індивідуалізований підхід
Витрати на алглюкозидазу альфа та вплив на бюджет, грн	28 594 456,80	26 551 995,60

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю алглюкозидази альфа на річний курс лікування одного пацієнта за останньою доступною вартістю лікарського засобу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 13 092,70 грн, становлять 4 084 922,40 грн, витрати на закупівлю алглюкозидази альфа для лікування когорти пацієнтів (7 дітей) - 28 594 456,80 грн за стандартизованим підходом. Витрати на закупівлю алглюкозидази альфа за індивідуалізованим підходом для лікування когорти пацієнтів становлять 26 551 995,60 грн.

Змодельований вплив на бюджет алглюкозидази альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні²⁸ на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі алглюкозидази альфа, вплив на бюджет на 1 рік за стандартизованим та індивідуалізованим підходом буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 до 38 млн грн).

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань

²⁸<https://www.dec.gov.ua/materials/оновлені-рекомендовані-порогові-значення-показників-впливу-на-бюджет-лікарських-засобів-в-україні-за-2021-р/>

референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022 (таблиця 3).

Таблиця 3. Ціни на алглюкозидазу альфа в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Албанія	відсутня ²⁹	
Білорусь	інформація недоступна ³⁰	
Болгарія	757,24 болгарських левів ³¹	14 457,91 грн
Боснія і Герцеговина	відсутня ³²	
Греція	398,86 євро ³³	14 892,04 грн
Естонія	відсутня ³⁴	
Латвійська Республіка	відсутня ³⁵	
Литва	відсутня ³⁶	
Молдова	відсутня ³⁷	
Північна Македонія	відсутня ³⁸	
Польща	1 892,16 польських злотих ³⁹	14 914,01 грн
Румунія	відсутня ⁴⁰	
Сербія	відсутня ⁴¹	
Словацька Республіка	388,53 євро ⁴²	17 245,36 грн
Словенія	480,32 євро ⁴³	17 933,47 грн
Угорщина	відсутня ⁴⁴	
Хорватія	3 703,48 ⁴⁵ хорватських кун	18 390,74 грн

²⁹<https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

³⁰<http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/tsentralizovannye-zakupki.php>

³¹<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

³²<http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

³³<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³⁴<https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³⁵<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³⁶<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>

³⁷<http://www.cnam.md/?page=157&>

³⁸https://fzo-org.mk.translate.googleusercontent.com/siframik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁹<https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

⁴⁰<https://cnas.ro/lista-medicamente/>

⁴¹<http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

⁴²<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

⁴³<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴⁴http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴⁵<https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljen-liste-lijekova>

Чеська Республіка	10 899,49 чеських крон ⁴⁶	16 535,62 грн
Чорногорія	відсутня ⁴⁷	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022⁴⁸

Отже, ціна ЛЗ алглюкозидаза альфа за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 13 092,70 грн за 1 флакон, є найнижчою ціною серед представлених країн, найвищі ціни виявлено в Хорватії, Словенії та Словаччині у гривневому еквіваленті.

Також відповідно до листів 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 (далі - ДКД) уповноваженим органом було додатково проаналізовано звіти міжнародних організацій з ОМТ щодо надання знижок на відшкодування ЛЗ алглюкозидаза альфа (таблиця 4).

Таблиця 4. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ алглюкозидаза альфа

ОМТ організація	Рекомендація та інформація щодо відшкодування*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	Оцінка алглюкозидази альфа відсутня.
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC) 2007	Алглюкозидаза альфа (Myozyme) не рекомендована для використання Національною службою охорони здоров'я (NHS) Шотландії для лікування хвороби Помпе ⁴⁹ . Економічна модель розглядала три окремі підгрупи пацієнтів: немовлята, які отримали першу дозу алглюкозидази альфа у віці до шести місяців; немовлята, які отримали першу дозу алглюкозидази альфа у віці від шести місяців до трьох років; і люди з тяжким пізнім початком хвороби Помпе ⁵⁰ . Враховуючи різні рівні ефективності лікування в цих популяціях пацієнтів, зазначений підхід був доцільним. Компаратором у кожному випадку було стандартне лікування, яке включало підтримуючу терапію, госпіталізацію та використання вентиляції легень за необхідністю. У моделі використовується позитивний горизонт моделювання, враховуючи безперервний характер лікування алглюкозидазою альфа. Модель класифікує

⁴⁶<https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴⁷https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20ljekova%20decembar%202022_g.pdf

⁴⁸<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.08.2022&period=daily>

⁴⁹<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alglucosidase-alfa-myozyme-fullsubmission-35207/>

⁵⁰https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1227/alglucosidase_alfa_50mg_powder_myozyme__352-07_.pdf

	пацієнтів відповідно до їхньої потреби у вентиляції легень. Інкrementальні показники ефективності витрат для двох груп немовлят становили £244 450,00 (10 862 013,53 грн) і £318 283,00 (14 142 745,96 грн) за QALY відповідно порівняно зі стандартним лікуванням. Інкrementальний показник ефективності витрат для групи з пізнім початком становить £819 806,00 (36 427 669,71 грн) за QALY. Вартість лікування алглюкозидазою альфа на рік (20 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні): - дитина (10 кг): 38 333,00 £ (1 703 307,69 грн) - дорослий (60 кг): 230 000,00 £ (10 219 935,00 грн). 17 лютого 2022 року алглюкозидазу альфу було включено до переліку лікарських засобів, вартість яких відшкодовується територіальними радами NHS, визначеного Службою успадкованих метаболічних розладів в Шотландії (IMD Scotland) та після схвалення Консорціумом шотландських лікарських засобів Ultra Orphan Pathway для лікування хвороби Помпе⁵¹.
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS) 2017, 2021	Відповідно до рекомендацій 2017⁵² року було встановлено клінічну користь ЛЗ Міозим (MYOZYME): - значна при інфантильній формі захворювання; - низька при пізньому початку захворювання. Міозим (MYOZYME) забезпечує додаткову клінічну цінність, а саме: - помірна (CAV III) у терапевтичній стратегії інфантильної форми хвороби Помпе; - незначна (CAV IV) у терапевтичній стратегії хвороби Помпе з пізнім початком. Рекомендується продовжити включення до переліку лікарських засобів, вартість яких відшкодовується для закладів охорони здоров'я. Після повторної оцінки відповідно до рекомендацій 2021 року⁵³ було затверджено позитивний висновок щодо відшкодування вартості ЛЗ алглюкозидаза альфа при пізній формі хвороби Помпе. Вважається, що клінічна користь алглюкозидази альфа (MYOZYME) залишається низькою при хворобі Помпе з пізнім початком. Комітет видає схвальний висновок для збереження включення до лікарняного формуляру переліку запатентованих лікарських засобів, дозволених для використання при пізній формі хвороби Помпе, вартість яких відшкодовується.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs &	Канадський консультативний комітет експертів (CEDAC) рекомендує алглюкозидазу альфа для пацієнтів із інфантильною формою хвороби Помпе, що підтверджено появою симптомів і підтвердженою кардіоміопатією протягом перших 12 місяців життя⁵⁴. Комітет також рекомендує розробити конкретні критерії

⁵¹<https://www.nss.nhs.scot/specialist-healthcare/financial-risk-share/inherited-metabolic-disorders/>

⁵²https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/myozyme_summary_ct15569.pdf

⁵³https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/myozyme_171121_summary_ct19179.pdf

⁵⁴https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Myozyne_June-14-2007_e.pdf

Technologies in Health, CADTH) 2007	для моніторингу та припинення прийому алглюкозидази у консультації з фахівцями з ведення хвороб лізосомного накопичення. Вартість флакону алглюкозидази альфа 847,00 \$ (30 973,60 грн), річна вартість терапії 1 пацієнта з вагою від 5 до 10 кг становить від 44 000 \$ (1 609 018,40 грн) до 88 000 \$ (3 218 036,80 грн). Використовуючи загальноприйняті критерії, алглюкозидаза альфа не є економічно ефективною технологією. Комітет вважає, що фінансування буде доцільним для обмеженої групи пацієнтів, враховуючи рідкість хвороби Помпе з інфантильною формою та докази, що підтверджують перевагу у виживаності при терапії алглюкозидазою альфа.
Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 2009⁵⁵	Представлено економічну оцінку з часовим горизонтом 52 тижні (на основі перших 52 тижнів 78-тижневого випробування LOTS). Економічну оцінку було оновлено для відображення оновлених характеристик загальної популяції зі зменшенням середньої кількості флаконів, необхідних для лікування, однак додаткові витрати на додатковий пройдений метр через 52 тижні залишається в тому ж діапазоні, що й раніше, від 15 000 \$ (548 529,00 грн) до 45 000 \$ (1 645 587,00 грн). РВАС було відхилено повторну заявку на включення алглюкозидази альфа до 100 розділу PBS (Схема фармацевтичних пільг) як високоспеціалізованого лікарського засобу для лікування пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе на підставі неприйнятно високого інкрементального показника ефективності витрат порівняно зі стандартною (паліативною) терапією. РВАС зазначив, що вартість алглюкозидази альфа при хворобі Помпе з пізнім початком практично не змінилася порівняно з попереднім поданням і була дуже високою, а результати аналізу ефективності витрат були вище порогу платоспроможності. Станом на 29.07.2022 алглюкозидазу альфа включено до Програми Life Saving Drugs Program (LSDP)⁵⁶ для лікування пацієнтів з інфантильною, ювенільною та пізньою формою хвороби Помпе у дорослих.
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC) 2021	Алглюкозидазу альфа (Myozyme) вперше було профінансовано PHARMAC у грудні 2016 року⁵⁷. Наразі Міозим (алглюкозидаза альфа) фінансується через програму Special Authority. Початкові заявки на фінансування можуть подавати особи віком до 24 місяців на момент подання першої заявки та з діагнозом “інфантильна форма хвороби Помпе”. Наразі існує дві відкриті заявки на фінансування ЛЗ Міозим (Myozyme)⁵⁸, відповідно до яких завершено ранжування відносно фармацевтичної програми. Від клінічних експертів отримано рекомендації щодо відхилення заявок

⁵⁵<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/pbac-psd-Alglucosidase-nov09>

⁵⁶<https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/life-saving-drugs-program/about-the-lsdp>

⁵⁷<https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/official-information-act/official-information-act-responses/correspondence-and-information-about-pompe-disease/>

⁵⁸<https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/global-search/pompe>

	на фінансування алглюкозидази альфа для лікування хвороби Помпе: • невизначеність щодо виживаності; • помірна клінічна користь щодо пересування та легеневої функції; • відсутність доказів додаткової клінічної цінності при хворобі Помпе у неповнолітніх і дорослих; • висока вартість лікування захворювання. Вищезазначені заявки було внесено до пріоритетного переліку “Рекомендовано для відхилення”, виходячи з наявних даних, рішення щодо фінансування не прийнято.
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) 2022	Оцінка не проводилась. Станом на 2022 рік алглюкозидаза альфа схвалена та доступна в Німеччині для пацієнтів з хворобою Помпе⁵⁹.
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) 2019	Оцінка не проводилась. Відповідно до Національного звіту застосування лікарських засобів в Італії 2019⁶⁰ закупівлі алглюкозидази альфа відбуваються закладами охорони здоров'я. Роздрібна ціна на алглюкозидазу альфа - 819,22 € (30 586,81 грн), ціна виробника - 496,38 € (18 533,09 грн)⁶¹.
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT) 2009	Оцінка не проводилась. Відповідно до рекомендацій АОТМіТ від 2009 року реалізується гарантована пільга лікування хвороби Помпе в рамках програми охорони здоров'я⁶². Пацієнти отримують безкоштовне лікування алглюкозидазою альфа відповідно до лікарської програми⁶³. В лікарській програмі можуть брати участь пацієнти з інфантильною та пізньою формою хвороби Помпе, діагностовані на підставі документально підтвердженого дефіциту глюкозидази альфа в лейкоцитах периферичної крові або фібробластах шкіри, підтвердженого молекулярним тестуванням.
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN) 2012	Алглюкозидазу альфа було включено до правил політики Управління охорони здоров'я Нідерландів (NZa) для орфанних препаратів від 26 лютого 2007 року за показанням хвороба Помпе (100% відшкодування)⁶⁴. Середня вартість флакону алглюкозидази альфа складає 556,50 € (20 777,76 грн). Середні витрати на одного пацієнта при класичній

⁵⁹https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8682/2022-07-21_AM-RL-IX_Miglustat_G1S1_ZD.pdf

⁶⁰https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/OsMed_2019_Eng.pdf

⁶¹<https://www.aifa.gov.it/en/ricerca-aifa?searchKeywords=Myozyme>

⁶²http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R39-choroba-Pompego/R_39.pdf

⁶³<http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2020.02.18/b/b.22.pdf>

⁶⁴<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/01/23/alglucosidase-alfa-myozyme-bij-ziekte-van-pompe>

	(інфантильний) формі на рік 706 666,0 € (26 384 435,11 грн); середні витрати на одного пацієнта з неklasичною (пізньою) формою на рік 422 314 € (15 767 726,66 грн). В аналізі витрат використовується горизонт моделювання 15 років з тривалістю циклу 6 місяців. Загальні витрати для лікування пацієнта з класичною формою на рік складають € 529 516,00 (19 770 274,13 грн) (із застосуванням ФЗТ) Загальні витрати для пацієнтів з неklasичною формою: • ювенільна форма: € 278 510,00 (10 398 588,62 грн) з ФЗТ; € 2 987,00 (111 524,13 грн) без ФЗТ; • пізня форма (дорослі пацієнти): € 478 271,00 (17 856 965,19 грн) з ФЗТ; € 22 475,00 (839 137,84 грн) без ФЗТ. У пацієнтів з класичною формою хвороби Помпе генерується додаткові 3,60 QALY протягом 15-річного періоду (з 1,5% дисконтуванням); без дисконтування приріст QALY оцінюється в 3,96. У пацієнтів з неklasичною формою за 15 років лікування алглюкозидазою альфа генерується до 0,25 додаткових років життя (від 11,62 до 11,87). QALY встановлено на рівні 8,40 (без терапії алглюкозидазою альфа) і 8,72 (з алглюкозидазою альфа). У пацієнтів з класичною формою захворювання інкрементальний показник ефективності витрат алглюкозидази альфа порівняно зі стандартним лікуванням у базовому аналізі становить 300 000,00/QALY € (11 200 950,00 грн/QALY) у дозі 20 мг/кг на 2 тижні та 700 000,00/QALY € (26 135 550,00 грн/QALY) у дозі 40 мг/кг на тиждень. У дорослих пацієнтів з неklasичною формою захворювання інкрементальний показник ефективності витрат алглюкозидази альфа порівняно зі стандартним лікуванням становить 15 млн/QALY € (560 047 500,00 грн/QALY) (базовий аналіз); 2,6 млн/QALY (97 074 900,00 грн/QALY) (аналіз найкращого випадку) і 33 млн/QALY (232 104 500,00/QALY) (аналіз найгіршого випадку). Комітет фармацевтичної допомоги (CFH) вважає, що економічна ефективність використання алглюкозидази альфа в голландській практиці є достатньою обґрунтованою.
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER)	Оцінка не проводилась.
Стратегічна група з усіх лікарських засобів Уельсу (All Wales)	Рекомендовано з обмеженнями Алглюкозидаза альфа (Myozyme™) схвалена Національною службою охорони здоров'я Уельсу (NHS Wales) для лікування

Medicines Strategy Group, AWMSG)⁶⁵ 2006	хвороби Помпе відповідно до зареєстрованих показань (licensed indication), але з конкретними обмеженнями. Наразі недостатньо доказів клінічної ефективності при пізній формі захворювання, і AWMSG не схвалює його використання у цій групі пацієнтів на відповідній стадії. AWMSG схвалено використання алглюкозидази альфа (Myozyme™), але з конкретним виключенням алглюкозидази альфа (Myozyme™) для пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе у дорослих через недостатню кількість доказів клінічної ефективності. Проте Комітет був переконаний, що алглюкозидаза альфа (Myozyme™) має бути доступною для лікування пізньорозвиненої ювенільної форми хвороби Помпе.
---	--

**для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022*

Оцінки щодо відшкодування вартості лікарського засобу алглюкозидаза альфа не проведені в Великій Британії (NICE), Німеччині (IQWiG), Італії (AIFA), США (ICER) та Польщі (AOTMiT). В Новій Зеландії (PHARMAC) триває оцінка алглюкозидази альфа.

Позитивні рекомендації щодо відшкодування вартості лікування алглюкозидазою альфа хвороби Помпе виявлено в Канаді (CADTH, 2007 рік) для інфантильної форми, Уельсі (AWMSG, 2006 рік) для інфантильної та ювенільної форми, для інфантильної та пізньої форми у Франції (HAS, 2017 та 2021 роки) та Нідерландах (ZIN, 2012 рік; ICER для інфантильної форми 0,3–0,9 млн євро/QALY (11 200 950,00 грн - 33 602 850,00 грн), для пізньої форми – близько 15 млн євро/QALY (560 047 500,00 грн) (діапазон: 2,6–33 млн євро) (97 074 900,00 грн - 1 232 104 500,00 грн)).

Негативні рекомендації виявлено в Австралії (PBAC, 2009 рік) та Шотландії (SMC, 2007 рік; ICER £244 450,00 (10 862 013,53 грн) за QALY; £318 283,00 (14 142 745,96 грн) за QALY; £819 806,00 (36 427 669,71 грн) за QALY).

За програмами пацієнти отримують лікування алглюкозидазою альфа в Новій Зеландії (програма Special Authority) з інфантильною формою, Польщі з інфантильною та пізньою формами та Австралії (Life Saving Drugs Program) з інфантильною формою, ювенільним пізнім початком та у дорослих з пізньою формою. 17 лютого 2022 року алглюкозидазу альфу було включено до переліку лікарських засобів, вартість яких відшкодовується територіальними радами NHS, визначеного Службою успадкованих метаболічних розладів в Шотландії (IMD Scotland) та після схвалення Консорціумом шотландських лікарських засобів Ultra Orphan Pathway для лікування хвороби Помпе.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу

⁶⁵<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/alglicosidase-alfa-myozyme/>

порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

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

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

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

Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо лікування хвороби Помпе. Алглюкозидаза альфа не включена до чинного випуску Державного формуляру лікарських засобів.

За даними аналізу міжнародних клінічних настанов та/або консенсусних рекомендацій та настанов наукових товариств інших країн встановлено, що ферментнозамісна терапія алглюкозидазою альфа рекомендована при **інфантильній формі хвороби Помпе** рекомендаціями щодо лікування лізосомних хвороб накопичення шляхом ферментнозамісної терапії в Малайзії 2012 року,

рекомендаціями канадської експертної групи заснованими на доказах 2016 року, іранським консенсусом 2021 року. Усім дітям з підтвердженою хворобою Помпе (інфантильною формою) з кардіоміопатією, м'язовою слабкістю та/або дихальною недостатністю слід розпочинати застосування алглюкозидази альфа у дозу 20 мк/кг кожні два тижні.

Пацієнтам з **пізньою формою хвороби Помпе** алглюкозидаза альфа рекомендована:

- Американською асоціацією нейром'язової та електродіагностичної медицини 2012 року залежно від стадії та тяжкості хвороби Помпе з моніторингом терапії;

- іспанськими клінічними рекомендаціями щодо 2012 року за умови наявності симптомів;

- рекомендаціями щодо лікування лізосомних хвороб накопичення шляхом ферментнозамісної терапії в Малайзії 2012 року пацієнти з пізнім початком м'язової слабкості та/або респіраторною недостатністю, що призводить до погіршення якості життя;

- рекомендаціями канадської експертної групи заснованими на доказах 2016 року, пацієнтам, у яких є клінічні ознаки та симптоми захворювання, які перебувають на амбулаторному режимі та не мають штучної вентиляції легень або на неінвазивній вентиляції легень під час сну з критеріями припинення ферментнозамісної терапії;

- бразильськими рекомендації з діагностики, лікування та клінічного моніторингу юнаків та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе 2016 року при наявності симптомів залежно від стадії та тяжкості хвороби Помпе з критеріями включення та виключення для ферментнозамісної терапії;

- іранським консенсусом 2021 року з початком ФЗТ, якщо є ознаки слабкості або порушення легеневої функції з критеріями припинення ферментнозамісної терапії.

В 2017 році був розроблений Європейський консенсус щодо початку та припинення ферментнозамісної терапії у дорослих пацієнтів із хворобою Помпе на основі 10-річного досвіду застосування алглюкозидази альфа. Для початку терапії пацієнт повинен мати підтверджений діагноз хвороби Помпе, встановлений тестуванням активності ферментів у лейкоцитах, фібробластах або скелетних м'язах та/або демонстрацію патогенних мутацій в обох алелях гена GAA. У пацієнта повинна бути присутня симптоматика, тобто слабкість скелетних м'язів або залучення дихальних м'язів, виявлені за допомогою клінічних оцінок та залишкова функція скелетних і дихальних м'язів, яка вважається функціональною та клінічно важливою для підтримки або покращення. Лікування може бути припинено, якщо пацієнт страждає від серйозних реакцій, пов'язаних з інфузією, які не піддаються належному лікуванню, виявлено високі

титри антитіл, які суттєво протидіють ефекту ферментнозамісної терапії, немає вказівок на те, що функція скелетних м'язів та/або респіраторна функція стабілізувалася або покращилася протягом перших 2 років після початку лікування, згідно з клінічними оцінками. Якщо після припинення лікування захворювання погіршується швидше, ніж під час лікування, можна розглянути можливість відновлення ферментнозамісної терапії. Моніторинг лікування є обов'язковим.

Щодо *інфантильної форми хвороби Помпе*, за даними Кокранівського систематичного огляду, представленого в публікації Chen M. et al., 2019 високої методологічної якості, не було знайдено жодних рандомізованих контрольованих досліджень, які б порівнювали ферментнозамісну терапію з іншим втручанням, без втручання чи плацебо, але було включено одне дослідження, у якому порівнювали різні дози алглюкозидази альфа. Клінічні відповіді, включаючи серцеву функцію та моторний розвиток, а також частку дітей, яким не застосовували інвазивну вентиляцію легень, були подібними в групах, які отримували 20 мг/кг кожні два тижні та 40 мг/кг кожні два тижні (низька якість доказів). Тривале лікування алглюкозидазою альфа (в обох групах дозування) помітно покращило прояви кардіоміопатії та подовжило загальну виживаність і виживаність без вентиляції (докази низької якості). В даному систематичний огляді, представлено лише один результат порівняння алглюкозидази альфа з найкращою підтримуючою терапією, що відповідав РІСО уповноваженого органу з державної ОМТ, а саме, виживаність. Результати показали, що тривале лікування алглюкозидазою альфа значно подовжило загальну виживаність і виживаність без вентиляції - 15 із 18 пацієнтів, які отримували лікування, досягли 18-місячного віку до кінця дослідження (докази низької якості за GRADE) в порівнянні з нелікованою історичною контрольною групою, в якій лише один із 61 пацієнта дожив до 18 місяців (1,9%; 95% СІ: від 0% до 5,5%). Огляд був обмежений малим розміром вибірки (18 пацієнтів), що робило 95% довірчі інтервали (СІ) широкими.

Результати щодо загальної виживаності та виживаності без вентиляції легень при інфантильній формі хвороби Помпе є послідовними з клінічним дослідженням, представленим у публікації Nicolino M. et al., 2009, за результатами якого встановлено, що алглюкозидаза альфа може знизити ризик смерті при хворобі Помпе у пацієнтів з початком лікування у віці 6-36 місяців на 79% (HR 0,209, 95% СІ 0,083-0,524, $p = 0,0009$), ризик смерті або інвазивної вентиляції легень на 58% (HR 0,421, 95% СІ 0,202-0,876, $p=0,0207$) протягом 104 тижнів лікування в порівнянні з відсутністю специфічного лікування. Оцінка виживаності за Капланом-Мейєром через 104 тижні становила 71,1% (95% СІ: 51,6–90,6%) для пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа порівняно з 26,3% (95% СІ: 6,5–46,1%) в історичній контрольній групі без специфічного

лікування. Показники серцевої функції, рухової функції (шкали моторного розвитку), що визначені кінцевими точками в RICO уповноваженого органу, порівнювали з вихідним рівнем, а не з групою контролю, хоча у більшості пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, покращились ехокардіографічні показники кардіоміопатії та прискорились ріст і моторний розвиток, які зазвичай не спостерігаються у немовлят і дітей без лікування. Загалом у 52% (11/21) пацієнтів спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією; у 95% (19/20) утворилися антитіла IgG до алглюкозидази альфа; жоден пацієнт не вийшов з дослідження через побічні реакції.

У пацієнтів з **пізньою формою хвороби Помпе** застосування алглюкозидази альфа призвело до покращення результатів через 78 тижнів (18 місяців) за тестом 6-хвилинної ходьби на 28,12 м (95% CI 2,07 до 54,17, $p=0,03$) та розрахункової зміни ФЖЕЛ на 3,40% (95% CI 1,03 до 5,77, $p=0,006$) за даними рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження за участі 90 пацієнтів (у віці від 8 років та старше) прийнятної методологічної якості. Оцінка сили дихальних м'язів, а саме середнє значення максимального тиску на вдиху та на видиху від прогнозованого значення через 78 тижнів також покращились, хоча й помірно, в середньому на 3,83% (95% CI -0,60 до 8,26, $p=0,09$) та на 3,80% (95% CI 0,27 до 7,33, $p=0,04$), відповідно, що може свідчити про стабілізацію перебігу захворювання. Оцінки кількісного тестування м'язів ніг та рук показали дещо кращі результати у групі алглюкозидази альфа, але без статистично значимої різниці в порівнянні з плацебо. Впливу на якість життя не виявлено. Алглюкозидаза альфа добре переносилась, у пацієнтів в обох групах, була однаковою частота побічних явищ, серйозних побічних явищ, побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, і реакцій, пов'язаних з інфузією.

Статистично значиме покращення результатів тесту 6-хвилинної ходьби при пізній формі хвороби Помпе також підтверджено двома систематичними оглядами з мета-аналізом прийнятної методологічної якості. На фоні застосування алглюкозидази альфа, відстань ходьби покращилася в середньому на 32,2 м протягом періоду спостереження 18,75 місяців ($p=0,0003$), порівняно з початковою відстанню (Sarah B. et al., 2022) та протягом середнього періоду спостереження 32,5 місяці (середня зміна 35,7 м (95% CI 7,78, 63,75)), пройдена в 6-хвилинному тесті ходьби (Dornelles AD et al., 2021). За результатами систематичного огляду з мета-аналізом (Dornelles AD et al., 2022) протягом середнього періоду спостереження 32,5 місяці також покращились фізичний компонент за опитувальником якості життя SF-36 (середня зміна 1,96 (95% CI 0,33, 3,59)) і час на вентиляції (середня зміна -2,64 год (95% CI -5,28, 0,00, низька достовірність доказів за GRADE).

Мета-аналізи не показали жодного покращення ФЖЕЛ ($p=0,99$) через 20,57 місяців та через 36,8 місяців (середня зміна всередині групи: 0,41% (95% CI: від -

0,3 до 1,12%)) в порівнянні з показниками до лікування алглюкозидазою альфа (Sarah B. et al., 2022 та Dornelles AD et al., 2022, відповідно) і лише тенденцію до покращення сили м'язів через 19,5 місяців лікування ФЗТ, але різниця не була статистично значущою ($p=0,24$) порівняно з початковими показниками до лікування (Sarah B. et al., 2022). Не було відмінностей між періодом до та після ферментнозамісної терапії щодо сили верхніх кінцівок або загального балу якості життя SF-36 (Dornelles AD et al., 2022). Побічні явища після ФЗТ у більшості випадків були легкими. Дослідження були гетерогенними та з дуже низькою надійністю доказів для більшості результатів (Dornelles AD et al., 2022).

Встановлено, що витрати на закупівлю лікарського засобу алглюкозидаза альфа на річний курс лікування одного пацієнта за реальною закупівельною ціною для лікарського засобу з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 за стандартизованим підходом становлять 4 084 922,40 грн для 1 пацієнта (дитини).

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю алглюкозидаза альфа у рамках діючого сценарію для лікування когорти пацієнтів (7 дітей) за стандартизованим підходом становлять 28 594 456,80 грн, за індивідуалізованим - 26 551 995,60 грн.

Потенційний вплив на бюджет лікарського засобу алглюкозидаза альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі ЛЗ алглюкозидаза альфа за стандартизованим та індивідуалізованим підходом вплив на бюджет на 1 рік буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 до 38 млн грн).

Оцінки щодо відшкодування вартості лікарського засобу алглюкозидаза альфа не проведені в Великій Британії (NICE), Німеччині (IQWiG), Італії (AIFA), США (ICER) та Польщі (AOTMiT). В Новій Зеландії (PHARMAC) триває оцінка алглюкозидази альфа.

Позитивні рекомендації щодо відшкодування вартості лікування алглюкозидазою альфа хвороби Помпе виявлено в Канаді (CADTH, 2007 рік) для інфантильної форми, Уельсі (AWMSG, 2006 рік) для інфантильної та ювенільної форми, для інфантильної та пізньої форми у Франції (HAS, 2017 та 2021 роки) та Нідерландах (ZIN, 2012 рік; ICER для інфантильної форми 0,3–0,9 млн євро/QALY (11 200 950,00 грн - 33 602 850,00 грн), для пізньої форми – близько 15 млн євро/QALY (560 047 500,00 грн) (діапазон: 2,6–33 млн євро) (97 074 900,00 грн - 1 232 104 500,00 грн)).

Негативні рекомендації виявлено в Австралії (PBAC, 2009 рік) та Шотландії (SMC, 2007 рік) ICER £244 450,00 (10 862 013,53 грн) за QALY; £318 283,00 (14 142 745,96 грн) за QALY; £819 806,00 (36 427 669,71 грн) за QALY).

За програмами пацієнти отримують лікування алглюкозидазою альфа в Новій Зеландії (програма Special Authority) з інфантильною формою, Польщі з інфантильною та пізньою формами та Австралії (Life Saving Drugs Program) з інфантильною формою, ювенільним пізнім початком та у дорослих з пізньою формою. 17 лютого 2022 року алглюкозидазу альфу було включено до переліку лікарських засобів, вартість яких відшкодовується територіальними радами NHS, визначеного Службою успадкованих метаболічних розладів в Шотландії (IMD Scotland) та після схвалення Консорціумом шотландських лікарських засобів Ultra Orphan Pathway для лікування хвороби Помпе.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою на основі даних з відкритих джерел інформації, встановлено, що алглюкозидаза альфа у дозі 20 мг/кг кожні 2 тижня при хворобі Помпе рекомендована Американською асоціацією нейро м'язової та електродіагностичної медицини 2012 року, іспанськими клінічними рекомендаціями 2012 року, рекомендаціями щодо лікування лізосомних хвороб накопичення шляхом ферментнозамісної терапії в Малайзії 2012, рекомендаціями канадської експертної групи заснованими на доказах 2016 року, бразильськими рекомендаціями 2016 року, іранським консенсусом 2021 року.

Алглюкозидаза альфа знижує ризик смерті при інфантильній формі хвороби Помпе у пацієнтів з початком лікування у віці 6-36 місяців на 79% (HR 0,209, 95% CI 0,083-0,524, $p = 0,0009$), ризик смерті або інвазивної вентиляції легень на 58% (HR 0,421, 95% CI 0,202-0,876, $p=0,0207$) протягом 104 тижнів лікування в порівнянні з відсутністю специфічного лікування. При пізній формі алглюкозидаза альфа суттєво покращує результати тесту 6-хвилинної ходьби: в середньому на 28,12 м (95% CI 2,07 до 54,17, $p=0,03$) через 78 тижнів в порівнянні з плацебо (РКД), на 32,2 м протягом періоду спостереження 18,75 місяців ($p=0,0003$), порівняно з початковою відстанню (Sarah B. et al., 2022) та на 35,7 м (95% CI 7,78, 63,75) протягом середнього періоду спостереження 32,5 місяці (Dornelles AD et al., 2021). Розрахункова зміна ФЖЕЛ покращилась на 3,40% (95% CI 1.03 to 5.77, $p=0,006$) через 78 тижнів в порівнянні з плацебо за даними рандомізованого клінічного дослідження, але ефект формується не за рахунок покращення показника в основній групі (позитивна динаміка присутня, але статистично не значима за оцінкою уповноваженого органу з державної ОМТ, в статті оцінка не наведена), а переважно за рахунок погіршення показника в контрольній групі. Це підтверджується даними двох мета-аналіз, де не було покращення ФЖЕЛ при порівнянні з початковим рівнем.

Хвороба Помпе входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/26216. Алглюкозидаза альфа включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року № 216.

Ціна ЛЗ алглюкозидаза альфа за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на жовтень 2021 року, на рівні 13 092,70 грн за 1 флакон є найнижчою ціною серед представлених країн, найвищі ціни виявлено в Хорватії, Словенії та Словаччині у гривневому еквіваленті.

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

Заявлений лікарський засіб алглюкозидаза альфа є оригінальним, високовартісним, одноджерельним на ринку України та в світі, результати оцінок ОМТ організацій інших країн щодо ЛЗ алглюкозидаза альфа, в тому числі результати фармакоекономічного аналізу в міжнародній практиці свідчать про високі значення показників ICER (порівняно із найкращою підтримуючою терапією), що перевищують рекомендовані граничні значення в локальних умовах країн, де проведено оцінку.

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

Згідно з міжнародною практикою алглюкозидаза альфа є лікарським засобом для специфічного лікування пацієнтів з хворобою Помпе. Кількість пацієнтів в Україні у 2022 році, що потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 7 пацієнтів дитячого віку, але кількість пацієнтів може бути значно більшою: при поширеності патології 1:40000, потенційна кількість пацієнтів може становити 1050.

Встановлено клінічну користь алглюкозидази альфа при лікуванні інфантильної форми захворювання (знижує ризик смерті у пацієнтів з початком

лікування у віці 6-36 місяців на 79%, ризик смерті або інвазивної вентиляції легень на 58% протягом 104 тижнів лікування в порівнянні з відсутністю специфічного лікування). При пізній формі захворювання наразі недостатньо доказів клінічної ефективності.

Алглюкозидаза альфа не є економічно ефективною технологією. Результати фармакоеконічного аналізу в міжнародній практиці свідчать про високі значення інкрементальних показників ефективності витрат (ICER), що перевищують рекомендовані граничні значення в локальних умовах країн, де проведено оцінку. Потенційний вплив на бюджет в Україні на 1 рік буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 до 38 млн грн).

Консервативно припускаючи, що алглюкозидаза альфа може створити 1 рік доданого життя (повністю відновлює здоров'я пацієнта з нульової позначки якості життя), оціночний показник ICER буде становити 4 084 922,40 грн. (річна вартість лікування) / 1 QALY (припущення щодо впливу на здоров'я) = 4 084 922,40 грн / QALY. Крайнє порогове значення 5 ВВП на душу населення за даними 2021 року становить 131 944 грн * 5 = 659 720 грн. Отже рекомендовано знизити ціну на 83,85%.

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

Хвороба Помпе (E74.0) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014. Відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядження Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 р. №377-р, Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

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

Враховуючи вищезазначене рекомендуємо продовжити закупівлю алглюкозидази альфа для обмеженої групи пацієнтів – з інфантильною формою хвороби Помпе за умови:

- застосування процедури договорів керованого доступу і зниження ціни на 83,85%;

- розроблення уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при хворобі Помпе із чітким визначенням критеріїв включення в терапію, моніторингу та припинення лікування.

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.