

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
велманаза альфа

Державна оцінка медичних технологій 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 результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 26.01.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 26.01.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЛАМЗЕДЕ, порошок для розчину для інфузій. По 10 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці;

РП UA/18519/01/01, термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026.

Виробник - Патеон Італія С.п.А. (виробництво лікарського засобу, випробування при випуску, випробування на стабільність, первинне пакування), Італія К'єзі Фармацеутиці С.п.А. (випробування при випуску, випуск серії, вторинне пакування, зберігання та дистрибуція), Італія Конфарма Франція – Гомбург (випробування при випуску: лише невидимі частки), Франція Єврофінс Біолаб Срл (ЛАЛ-тест, невидимі частки), Італія.

Заявник - К'єзі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЛАМЗЕДЕ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Velmanase alfa

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

діюча речовина: велманаза альфа; 1 флакон містить 10 мг велманази альфа*.

Після відновлення 1 мл розчину містить 2 мг велманази альфа (10 мг/5 мл);

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EB%E0%EC%E7%E5%E4%E5>

допоміжні речовини: динатрію фосфат, дигідрат; натрію дигідрофосфат, дигідрат; маніт; гліцин;

*велманаза альфа виробляється в клітинах яєчників китайського хом'яка за допомогою рекомбінантної ДНК-технології;

5) форма випуску:

порошок для розчину для інфузій. По 10 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці;

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід ведення пацієнтів з альфа-маннозидозом або застосування інших видів ферментозамісної терапії при лізосомальних хворобах накопичення. Вводити препарат Ламзеде повинен медичний працівник, який вміє проводити ферментозамісну терапію і надавати невідкладну допомогу. Рекомендована доза препарату — 1 мг/кг маси тіла пацієнта, вводиться один раз на тиждень шляхом контрольованої за швидкістю внутрішньовенної інфузії (таблиця 1).

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування Ламзеде

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб
Спосіб введення	Контрольована за швидкістю внутрішньовенна інфузія
Доза	1 мг/кг маси тіла
Частота дозування	Один раз на тиждень
Середня тривалість курсу лікування	Постійно
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	-
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-

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

ЛАМЗЕДЕ, порошок для розчину для інфузій, 10 мг; по 10 мг у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

UA/18519/01/01 з 22.02.2021 по 22.02.2026.

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

Велманаза альфа — це рекомбінантна форма альфа-маннозидази людини. Послідовність амінокислот у мономерній формі білка ідентична природному ферменту людини — альфа-маннозидазі. Велманаза альфа призначається для збільшення кількості або заміщення природної альфа-маннозидази, ферменту, який каталізує послідовну деградацію гібридних і складних високоманозних олігосахаридів у лізосомах, зменшуючи таким чином кількість накопичених олігосахаридів із високим вмістом манози.

Фармакотерапевтична група: Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти. АТХ-код: A16AB15.

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

Ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

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

Ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

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:

Альфа-маннозидоз включено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216². Згідно з Концепцією розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, однією зі стратегічних цілей є забезпечення справедливого доступу до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування³.

Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування орфанних захворювань є одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 № 1976⁴.

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)

Альфа-маннозидоз – рідкісне генетичне захворювання, що характеризується дефіцитом ферменту альфа-D-маннозидази. Альфа-маннозидоз належить до групи захворювань, відомих як лізосомальні розлади накопичення. Альфа-маннозидоз має три форми:

- легка, повільно прогресуюча форма (тип 1);
- середньотяжка форма (2 тип);

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

³Розпорядженням КМУ 377-р від 28.04.2021 р. «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁴<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

- важка, часто швидко прогресуюча та потенційно небезпечна для життя форма (тип 3).

Симптоми та важкість розладу дуже різноманітні: характерні риси обличчя, аномалії скелета, втрата слуху, інтелектуальна недостатність і дисфункція імунної системи. Альфа-маннозидоз викликається змінами в гені MAN2B1. Цей стан успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Частота народження дітей з альфа-маннозидозом становить приблизно 1:1 000 000 у Нідерландах, Португалії та Австралії, 1:1 042 804 у Чеській Республіці та 1:600 000 у Норвегії⁵.

Згідно з даними світової статистики, розповсюдженість альфа-маннозидозу складає ≈ 1 випадок на 500 тисяч населення, тобто в Україні може бути приблизно 50 таких пацієнтів. Альфа-маннозидоз уражає різні системи й органи, а також при прогресуванні зумовлює наростання нейром'язових і скелетних порушень. Характерним є прогресивне погіршення стану здоров'я хворого за багатьма показниками, включаючи витривалість, рухливість, розвиток дихальної системи, психічний розвиток. Залежно від віку пацієнта можуть переважати ті чи інші прояви. Протягом перших 10 років життя у дитини із цим захворюванням часто спостерігаються рецидивні інфекції (особливо верхніх дихальних шляхів), легеневі інфекції, запалення середнього вуха. Часто виявляють приглухуватість, затримку психомоторного розвитку. Протягом другого та третього десятиліття життя в пацієнтів розвиваються поліартропатія, атаксія, м'язова слабкість, а також аномалії скелета, які, зрештою, позбавляють хворого можливості пересуватися самостійно. Такі пацієнти не можуть жити самостійно та часто є соціально ізольованими. На пізніх стадіях захворювання вони можуть бути прикутими до інвалідного візку⁶.

За даними досьє **цільовою популяцією** є діти (6-11 років), підлітки (12-17 років) та дорослі (старше 18 років) пацієнти обох статей з неневрологічними проявами захворювання альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості.

Початковий вік (від 6 років) досліджуваної когорти в досьє було прийнято на основі припущення експертів комітету Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії (звіт NICE 2018 року⁷).

Варто зауважити, що в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України від 22.02.2021 №302 зі змінами від 10.02.2023 №272, відсутнє вікове обмеження щодо застосування велманази альфа в якості ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

⁵ Poupetová H., Ledvinová J., Berná L., Dvoráková L., Kozich V., Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech republic: Comparison with data in different populations. J. Inher. Metab. Dis. 2010;33:387–396. doi: 10.1007/s10545-010-9093-7. Malm D., Nilssen O. Alpha-mannosidosis. Orphan. J. Rare Dis. 2008;3:21. doi: 10.1186/1750-1172-3-21.

⁶ Пацієнти з альфа-манозидозом у реаліях сьогодення 10.10.2023 Пацієнти з альфа-манозидозом у реаліях сьогодення (health-ua.com)

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst29/documents/committee-papers>

В рамках проведення державної оцінки медичних технологій уповноважений орган звертався до заявника з проханням надати обґрунтування щодо виявленого вікового обмеження пацієнтів з альфа-маннозидозом та скоригувати початковий вік цільової популяції, які можуть потребувати застосування велманази альфа, оскільки неврахування пацієнтів до 6 років обмежує доступ пацієнтів до лікування вказаного захворювання. Проте, відповідних змін щодо коригування початкового віку цільової популяції з боку заявника внесено не було.

З метою аналізу ситуації в Україні щодо алгоритму лікування дітей, підлітків та дорослих з альфа-маннозидозом уповноваженим органом було надіслано лист до фахівців ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України”.

Фахівці зазначили, що для діагностики альфа-маннозидозу в Україні використовують сучасні методи (визначення олігосахаридів в сечі, глікозаміногліканів в сечі, активності альфа-маннозидази в лейкоцитах крові, патогенних варіантів гена MAN2B), які доступні в повному обсязі лише в лабораторії ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України”. Також фахівцями було повідомлено, що наразі за програмами НСЗУ в оплату амбулаторного пакету включено дослідження лише пацієнтів до 18 років. В умовах реальної клінічної практики діагноз альфа-маннозидоз в Україні може бути встановлено в будь-якому віці, навіть пренатально.

Крім того, клінічні фахівці зазначили, що неврологічні прояви при альфа-маннозидозі не мають чітких клінічних критеріїв, їх поява не залежить від віку чи форми, не існує умов їх виникнення, а швидкість їх прогресування неможливо спрогнозувати. Фахівці також зауважили, що велманаза альфа не має вікових обмежень відповідно до інструкції для медичного застосування, тому може використовуватись з першого року життя.

Отже, при проведенні державної оцінки медичних технологій досліджуваного лікарського засобу велманаза альфа в якості цільової популяції уповноваженим органом розглядаються всі діти до 18 років та дорослі з неневрологічними проявами захворювання альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості.

Розрахунок потенційної кількості пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості із неневрологічними проявами захворювання був проведений на основі даних, отриманих заявником від фахівців Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України в усній формі. За даними, наданими в досьє, станом на 2023 рік серед 7 пацієнтів з альфа-маннозидозом (3 дорослих, 4 дітей) 4 пацієнти мають неврологічний статус (2 дорослих, 2 дітей). Тому, показання до застосування велманази альфа мають 2 дітей та 1 дорослий.

Для прогнозування загальної кількості пацієнтів із альфа-маннозидозом в Україні заявником було проведено регресійний аналіз на найближчі 6 років на основі доступних даних з 2018 по 2023 рік. Було встановлено, що кількість

пацієнтів із альфа-маннозидозом може становити від 8 пацієнтів у 2025 році до 12 пацієнтів у 2029 році. Пацієнти із неврологічними проявами захворювання були виключені.

Детальний розрахунок кількості пацієнтів з альфа-маннозидозом із неневрологічними проявами захворювання легкого та помірного ступенів з урахуванням дорослішання пацієнтів впродовж 2023 – 2029 рр. представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Кількість пацієнтів із альфа-маннозидозом із неневрологічними проявами захворювання легкого та помірного ступенів тяжкості впродовж 2023–2029 рр.

Показник	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Загальна кількість пацієнтів із альфа-маннозидозом	7	7	8	9	10	11	12
в т.ч. дітей (6-11 років)	3	3	3	3	3	4	5
підлітків (12-17 років)	1	1	2	3	4	4	3
дорослих (≥18 років)	3	3	3	3	3	3	4
Частка пацієнтів із неврологічними проявами (діти),%	50						
Частка пацієнтів із неврологічними проявами (дорослі),%	67						
Кількість пацієнтів із неневрологічними проявами (діти)	2	2	2	2	2	2	2
Кількість пацієнтів із неневрологічними проявами (підлітки)	1	1	1	1	2	2	2
Кількість пацієнтів із неневрологічними проявами (дорослі)	1	1	1	1	1	1	1
Кількість пацієнтів, яким може бути призначена велманаза альфа	4	4	4	4	5	5	5

Отже, визначена когорта пацієнтів із неневрологічними проявами альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості, в тому числі дитячого, підліткового та дорослого віку, буде становити від 4 пацієнтів у 2025 році до 5 пацієнтів у 2029 році.

За результатами проведення верифікації даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі уповноваженим органом було встановлено наступне.

У досьє заявником в якості цільової популяції було обрано пацієнтів з альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості із неневрологічними проявами від 6 років. Проте, як було вказано вище, інструкція для медичного застосування велманази альфа не містить даного вікового обмеження. Таким чином, пацієнти з досліджуваною нозологією до 6 років також можуть потребувати застосування досліджуваного лікарського засобу і мають бути враховані для оцінки попередньої потреби охорони здоров'я.

Фахівці ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України” повідомили, що станом на 1 січня 2026 року у закладі спостерігається 9 пацієнтів від 6 до 29 років з помірною формою альфа-маннозидозу. Вік на момент встановлення діагнозу становив від 4 до 17 років. За інформацією клінічних фахівців усі пацієнти ходять без підтримки, у 4

пацієнтів виявлено когнітивні порушення/недостатність/дефіцит, у 2 – наявні психіатричні ускладнення, у 1 – діагностовано порушення слуху.

Як зазначають фахівці ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України”, відомо, що $\frac{2}{3}$ пацієнтів з альфа-маннозидозом мають різноманітні неврологічні ускладнення: затримка розвитку, когнітивні порушення, психіатричні захворювання, порушення ходи за рахунок атаксії, м'язова слабкість. Згідно з опитуванням групи експертів та фахівців, що залучаються до роботи Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямом “Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання”, уповноваженим органом було встановлено, що в рамках клінічної практики в Україні у 70% пацієнтів діагностується помірна форма. Також було зазначено, що неврологічні прояви можуть бути наявні не менше, ніж у 50% пацієнтів особливо з помірною та тяжкою формами через пізню постановку діагнозу.

Отже, отримані дані від фахівців робочої групи та спеціалізованої лікарні “Охматдит” щодо кількості пацієнтів з помірною формою та частки пацієнтів з неврологічними проявами корелюють з даними, які представлено заявником в досьє, тому підхід до розрахунку кількості пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб, є прийнятним. Однак, враховуючи клінічну гетерогенність досліджуваної нозології, рішення щодо лікування велманазою альфа має прийматись в індивідуальному порядку, а результати прогнозування кількості пацієнтів в наступних роках є орієнтовними.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо інтервенції вивчалися:

Популяція (P, population) – діти (6-11 років), підлітки (12-17 років) та дорослі (старше 18 років) пацієнти обох статей з неневрологічними проявами захворювання альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості.

Як було зазначено вище, застосування велманази альфа для лікування альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості з неневрологічними проявами не обмежується дитячим віком від 6 років відповідно до інструкції для медичного застосування.

Втручання (I, intervention) – велманаза альфа, порошок для розчину для інфузій, по 10 мг у флаконі; 1 мг/кг маси тіла пацієнта вводиться 1 раз на тиждень шляхом контрольованої за швидкістю внутрішньовенної інфузії.

Компаратор (C, comparator) – найкраща підтримуюча терапія (плацебо).

Кінцеві точки (O, outcomes) – рівень олігосахаридів, швидкість прогресування, вісцеральні ускладнення, смертність, когнітивні функції, функціональна здатність, форсована життєва ємність легень, рухова здатність, дихальна функція, мобільність, легенева функція, побічні реакції.

Тип дослідження (S, study type) – рандомізовані контрольовані дослідження фази III і IV, обсерваційні дослідження.

У досьє технологією порівняння була обрана найкраща підтримуюча терапія (далі – НПТ) як стандартна клінічна практика підтримання стану та симптоматичного лікування пацієнтів із альфа-маннозидозом.

В Україні та світі не зареєстровані інші лікарські засоби (окрім велманази альфа) із показанням для медичного застосування при альфа-маннозидозі. Також не затверджені уніфікований клінічний протокол або стандарти лікування альфа-маннозидозу, при цьому доступна терапія, яка проводиться у пацієнтів, спрямована на усунення симптомів, уповільнення прогресування та покращення якості життя. Така терапія може включати фізіотерапію, лікування інфекцій, підтримку дихання, загальне лікування супутніх захворювань, проведення хірургічних втручань (вентрикулоперитонеальні шунти, декомпресія шийного відділу хребта, заміна суглобів). Пацієнт може потребувати допоміжних засобів для ходьби, допоміжного обладнання вдома та інших засобів реабілітації.

При проведенні верифікації вибору компаратора уповноваженим органом було встановлено, що альтернативні лікарські засоби, які можуть застосовуватись в рамках ферментозамісної терапії для лікування альфа-маннозидозу в умовах локальної клінічної практики України відсутні. Таким чином, вибір НПТ в якості технології порівняння заявником у досьє є коректним та відповідає рекомендаціям Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі - Настанова).

Порівняльний аналіз результатів клінічної ефективності та безпеки застосування велманази альфа + НПТ та плацебо + НПТ в досьє представлено за даними дослідження **rhLAMAN-05**.

Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження III фази rhLAMAN-05 (публікація “Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, Heron B, Geraci S, Ardigò D, Cattaneo F, Fogh J, Van den Hout JMH, Beck M, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Haugsted U, Lund AM. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inher Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1215-1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0. Epub 2018 May 30. PMID: 29846843; PMCID: PMC6326984”, далі – **Borgwardt et al., 2018**⁸, NCT01681953⁹) було проведено з метою вивчення ефективності та безпеки лікування альфа-маннозидозу з використанням велманази альфа.

У дослідження включались пацієнти віком 5-35 років з альфа-маннозидозом, що визначався за активністю альфа-маннозидази < 10% від нормальної активності в лейкоцитах крові, здатні фізично і психічно співпрацювати в рамках проведення дослідження. Рандомізацію пацієнтів (N = 25) з альфа-маннозидозом було стратифіковано за віком. Впродовж 52 тижнів проведення дослідження 15 пацієнтів отримували велманазу альфа в дозуванні 1

⁸ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-018-0185-0>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01681953>

мг/кг маси тіла у вигляді внутрішньовенних інфузій 1 раз на тиждень та 10 пацієнтів отримували плацебо.

Первинні кінцеві точки:

- зміна рівня олігосахаридів у сироватці крові від вихідного рівня до 52 тижня;
- зміни у тесті 3-хвилинної сходової проби.

Вторинні кінцеві точки:

- зміни у тесті 6-хвилинної ходьби від вихідного рівня до 52 тижня;
- форсована життєва ємність легень.

Після завершення клінічного дослідження III фази пацієнти або продовжували отримувати активне лікування, або переходили з плацебо на активне лікування в рамках програми співчутливого використання (англ. - compassionate use programme) чи подальших досліджень (англ. - follow-on trials), а також брали участь в оцінці довготривалих результатів під час цих подальших досліджень або в межах дослідження rhLAMAN-10.

Усі 25 пацієнтів завершили III фазу дослідження і отримували велманазу альфа після його завершення. Аналіз подовженої фази включав результати після 12-18 місяців лікування для пацієнтів з групи плацебо, які перейшли до групи активного лікування, та через 24-36 місяців для пацієнтів, які отримували активне лікування з початку III фази. Комплаєнс у 12-місячному дослідженні фази III становив > 90% для всіх 25 пацієнтів.

Результати порівняльної клінічної ефективності застосування велманазу альфа та плацебо за даними дослідження rhLAMAN-05:

1) рівень олігосахаридів у сироватці крові – середня відносна зміна концентрації олігосахаридів у сироватці крові від вихідного рівня до 52 тижня була більшою у пацієнтів, які отримували велманазу альфа і становила -77,6% (N = 15; 95% CI від -81,6 до -72,8) у порівнянні з плацебо, яка становила -24,1% (N = 10; 95% CI від -40,3 до -3,6). Скоригована середня різниця становила -70,5% (95% CI від -78,4 до -59,7; **p < 0,001**).

При останньому спостереженні відносна зміна рівня олігосахаридів становила -62,9% (N = 13; 95% CI від -85,8 до -40,0) у пацієнтів в групі велманазу альфа та -55,7% (N = 9; 95% CI від -76,4 до -34,9) у пацієнтів в групі плацебо після переходу до групи велманазу альфа;

2) тест 3-хвилинної сходової проби - середня відносна зміна 3-хвилинної сходової проби від вихідного рівня до 52 тижня в групі велманазу альфа становила -1,1% (95% CI від -9,0 до 7,6) та -3,97% (95% CI -13,4 до 6,5) в групі плацебо. Скоригована середня різниця для велманазу альфа порівняно з плацебо становила +3,0% (95% CI від -9,86 до 17,7; **p = 0,648**).

При останньому спостереженні середня відносна зміна у порівнянні з вихідним рівнем становила +3,9% (N = 13; 95% CI від -5,5 до 13,2) у пацієнтів в групі велманазу альфа та +9,0% (N = 9; 95% CI: від -10,3 до 28,3) у пацієнтів в групі плацебо після переходу до групи велманазу альфа;

3) 6-хвилинної ходьби – спостерігалось незначне покращення результату 6-хвилинної ходьби в групі велманази альфа порівняно з плацебо без статистично значущої різниці в результаті. Скоригована середня різниця становила **1,9%** (95% СІ від 6,6 до 11,1; **p = 0,66**).

При останньому спостереженні відносна зміна становила 0,7% (N = 13; 95% СІ від -5,9 до 7,3) у пацієнтів в групі велманази альфа та 2,2% (N = 9; 95% СІ від -7,8 до 12,3) у пацієнтів в групі плацебо після переходу до групи велманази альфа;

4) форсована життєва ємність легень – зміна показників форсованої життєвої ємності легень на 52 тижні була на користь велманази альфа у порівнянні з плацебо без статистично значущої різниці в результаті. Скоригована середня різниця становила **8,4%** (95% СІ від -6,1 до 25,1; **p = 0,27**).

При останньому спостереженні середня відносна зміна становила 12,4% (N = 10; 95% СІ від 2,3 до 22,5) у пацієнтів в групі велманази альфа і 4,0% (N = 8; 95% СІ -13,7 до 21,7) у пацієнтів в групі плацебо після переходу до групи велманази альфа;

5) рівень сироваткового імуноглобуліну G (IgG) – міжгрупова різниця для велманази альфа порівняно з плацебо становила: 3,5 г/л (95% СІ від 2,1 до 4,8); **p < 0,001**.

При останньому спостереженні середня відносна зміна від вихідного рівня IgG у сироватці крові становила 47,2% (N = 14; 95% СІ від 30,2 до 64,3) в групі велманази альфа та 37,3% (N = 9; 95% СІ 24,9 - 49,7) в групі плацебо після переходу до групи велманази альфа.

З метою забезпечення комплексної оцінки клінічних наслідків щодо тривалого застосування велманази альфа в рамках лікування рідкісного захворювання, заявником було представлено показники клінічної ефективності досліджуваної інтервенції за даними публікації “Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, De Meirleir L, Laroche C, Dolhem P, Cole D, Tylki-Szymanska A, Lopez-Rodriguez M, Guillén-Navarro E, Dali CI, Héron B, Fogh J, Muschol N, Phillips D, Van den Hout JMH, Jones SA, Amraoui Y, Harmatz P, Guffon N. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1225-1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2. Epub 2018 May 3. PMID: 29725868; PMCID: PMC6326957”, далі – **Lund et al., 2018**¹⁰.

В публікації *Lund et al., 2018* представлено результати дослідження, яке є інтегрованим аналізом показників клінічної ефективності та безпеки у пацієнтів з альфа-маннозидозом (далі – інтегрований аналіз rhLAMAN-10). У інтегрованому аналізі **rhLAMAN-10** представлені показники клінічної ефективності та безпеки застосування велманази альфа на основі індивідуальних даних пацієнтів, які отримували досліджуваний лікарський засіб у рамках

¹⁰ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6326957/>

клінічних досліджень I-III фаз (rhLAMAN-02¹¹; rhLAMAN-03¹²; rhLAMAN-04¹³; rhLAMAN-05, rhLAMAN-10¹⁴), програмах подальшого догляду (rhLAMAN-07¹⁵; rhLAMAN-09¹⁶), а також програми співчутливого використання.

На основі індивідуальних даних 33 пацієнтів (14 дорослих, 19 дітей) з альфа-маннозидозом, які лікувались велманазою альфа до 4 років, були отримані результати клінічної ефективності застосування досліджуваного лікарського засобу порівняно з вихідним рівнем (медіана тривалості лікування 29,3 місяці) для загальної популяції та відповідних вікових груп:

- **рівень олігосахаридів у сироватці крові** – статистично значущий кліренс рівня олігосахаридів спостерігався в загальній популяції порівняно з вихідним рівнем до 12 місяців (N = 31; середня зміна: -72,7%, **p < 0,001**) і залишався статистично значущим при останньому спостереженні (N = 33; середня зміна - 62,8%, **p < 0,001**). Подібні результати спостерігалися у всіх вікових групах;

- **тест 3-хвилинної сходової проби** – спостерігалось значне покращення через 12 місяців (N = 31; середня зміна +9,3%, **p = 0,013**) і залишалось значущим при останньому спостереженні (N = 33; середня зміна: +13,8%, **p = 0,004**). Більш виражене поліпшення показників спостерігалось у дітей порівняно з дорослими як через 12 місяців (N = 18; +6,96 кроків/хв.; +15,3%), так і при останньому спостереженні (N = 19; +10,7 кроків/хв.; +23,1%);

- **тест 6-хвилинної ходьби** – тенденція до покращення у змінах 6-хвилинної ходьби спостерігалася через 12 місяців і була статистично значущою при останньому спостереженні. У дітей було зафіксовано покращення результату від вихідного рівня до останнього спостереження (на 11,9%), порівняно з дорослими (0,7%);

- **форсована життєва ємність легень** – статистично значуща середня абсолютна та відносна зміна форсованої життєвої ємності легень (частка від прогнозованого значення) і форсована життєва ємність легень спостерігались від вихідного рівня до 12 місяців і до останнього спостереження. Абсолютна зміна форсованої життєвої ємності легень була більшою у дітей порівняно з дорослими пацієнтами на момент останнього спостереження;

- **сироватковий імуноглобулін G (IgG)** – через 12 місяців спостерігалось значне збільшення середніх концентрацій IgG у сироватці порівняно з вихідним рівнем, (N = 22, середня відсоткова зміна: +47,0% (95% CI: 34,9, 59,1); **p < 0,001**) та при останньому спостереженні (N = 24; середня зміна у відсотках: +44,1% (95% CI: 32,6, 55,6); **p < 0,001**).

Також заявником в досьє було представлено результати **Нової глобальної моделі відповіді на лікування** при застосуванні велманази альфа (публікація “Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, Lund A, Hendriksz CJ, Borgwardt L. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01268358>

¹² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01285700>

¹³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01681940>

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02478840>

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01908712>

¹⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01908725>

recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):152-160. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.003. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29716835”, далі – **Harmatz et al., 2018**)¹⁷. Нова глобальна модель відповіді на лікування була створена на основі концепції визначення клінічних областей (доменів), пов'язаних із захворюванням, які потенційно реагують на системну ферментозамісну терапію:

- фармакодинаміка (олігосахариди в сироватці крові, сироватковий імуноглобулін G);
- функціональні кінцеві точки захворювання (легенева функція, витривалість, дрібна та загальна моторика);
- якість життя (QoL) пацієнтів (терміни тягаря хвороби, інвалідності та болю).

При досягненні результатів за оцінкою не менше двох з трьох доменів, пацієнтів вважали такими, що відповіли на лікування. Після 12 місяців лікування загальну відповідь на лікування було досягнуто у 87% пацієнтів, які отримували велманазу альфа (N = 15), порівняно з 30% пацієнтів, які отримували плацебо (N = 10). Довгострокові дані від усіх пацієнтів в інтегрованому аналізі (N = 33) показали, що 88% пацієнтів мали глобальну відповідь, включаючи всіх (100%) дітей (N = 19) і більшість (71%) дорослих пацієнтів (N = 14). Таким чином, відповідно до даних Нової глобальної моделі відповіді на лікування було продемонстровано клінічно значущий ефект лікування велманазою альфа при ранньому застосуванні і збереження користі при довготривалому лікуванні пацієнтів з альфа-маннозидозом.

В якості додаткової інформації заявником в дос'є представлені результати об'єднаного багатоцентрового аналізу відкритих розширених досліджень **rhLAMAN-07** та **rhLAMAN-09**, які були розроблені для оцінки довгострокової ефективності та безпеки лікування велманазою альфа впродовж 12 річного спостереження (публікація “Guffon N, Borgwardt L, Tylki-Szymańska A, Ballabeni A, Donà F, Joseph A, Nienhuis H, Maugeri C, Lund A. Extended long-term efficacy and safety of velmanase alfa treatment up to 12 years in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis.* 2025 Jan;48(1):e12799. doi: 10.1002/jimd.12799. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39381850; PMCID: PMC11667663”, далі – **Guffon et al., 2024**)¹⁸. Було залучено 16 пацієнтів, які раніше завершили участь в дослідженнях rhLAMAN-02/-03/-04/-05/-08 фази I–III, та 5 пацієнтів, які раніше не отримували ферментозамісну терапію. Серед загальної кількості пацієнтів (N = 21 пацієнт) було 7 дорослих та 14 дітей. Пацієнти отримували велманазу альфа в дозі 1 мг/кг один раз на тиждень.

Відповідно до об'єднаних даних з досліджень rhLAMAN-07 та rhLAMAN-09 були отримані наступні результати клінічної ефективності застосування велманазу альфа порівняно з вихідним рівнем:

¹⁷ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719218301537?via%3Dihub>

¹⁸ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11667663/>

- **рівень олігосахаридів** – обидві вікові групи показали подібні абсолютні та відсоткові зміни рівню олігосахаридів;

- **тест 3-хвилинної сходової проби** – результати у дитячій популяції були краще за результати у дорослих; через 8 років (84-108 місяців) спостереження педіатричні пацієнти показали абсолютну зміну від вхідного рівня на $5,1 \pm 11,0$ кроків/хв проти $-0,1 \pm 0,8$ кроків/хв у дорослих (відсоткова зміна: $12,6 \pm 23,5\%$ проти $-0,1 \pm 1,3\%$). Загалом результати у педіатричних пацієнтів спочатку збільшувалися, а потім переважно залишалися стабільними, а у дорослих пацієнтів або стабілізувались, або дещо знизились;

- **тест 6-хвилинної ходьби** – абсолютна відстань, пройдена в межах тесту, зросла або стабілізувалася в усіх педіатричних пацієнтів до останнього спостереження, тоді як у дорослих спостерігалася або стабілізація, або незначне зниження і лише в одній людині було значне зниження; через 8 років (84-108 місяців) терапії абсолютна зміна пройденої відстані порівняно з вихідним рівнем дещо збільшилася у дітей ($27,8 \pm 31,2$ м; відсоткова зміна: $8,5 \pm 10,5\%$), тоді як у дорослих вона дещо зменшилася ($-64,3 \pm 50,2$ м; відсоткова зміна: $-13,8 \pm 12,2\%$), причому лише в одного дорослого спостерігалася значне зниження;

- **рівень форсованої життєвої ємності легень** – у більшості пацієнтів педіатричного профілю покращився або стабілізувався прогнозований рівень форсованої життєвої ємності легень протягом усього періоду спостереження ($+20,7 \pm 31,8\%$), тоді як у дорослих пацієнтів легенева функція почала повільно знижуватися після 6-річного періоду стабілізації ($-12,2 \pm 16,5\%$).

Для проведення фармакоеконімічного аналізу заявником в дос'є були використані дані інтерв'ю з ключовими лідерами думок Великобританії й групи експертів Великобританії (звіт NICE 2018 року¹⁹) з урахуванням показників клінічної ефективності велманази альфа з досліджень rhLAMAN-05, rhLAMAN-10 та Нової глобальної моделі відповіді на лікування.

Отже, лікарський засіб велманаза альфа показаний як ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості. За висновками заявника застосування велманази альфа знижує рівень олігосахаридів в сироватці крові, покращує показники тесту 3-хвилинної сходової проби, тесту 6-хвилинної ходьби, форсованої життєвої ємності легень за результатами дослідження rhLAMAN-05 та rhLAMAN-10.

Профіль безпеки в дос'є представлено за даними дослідження rhLAMAN-05 (публікація *Borgwardt et al.*, 2018).

При застосуванні велманази альфа виникло 5 серйозних побічних реакцій, 4 з яких були розцінені як не пов'язані з лікуванням. Один випадок помірної гострої ниркової недостатності, можливо пов'язаний з лікуванням, стався після майже 12 місяців лікування у пацієнта, який тривалий час одночасно отримував ібупрофен. Лікування велманазою альфа було відновлено для даного пацієнта

¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst29/documents/committee-papers>

через 92 дні в рамках програми співчутливого використання. Побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, які призводили до припинення участі в дослідженні або летального випадку, не було зафіксовано.

Вісім пацієнтів (3 у групі велманаза альфа та 5 у групі плацебо) мали позитивний результат на антитіла IgG проти велманази альфа (ADA+) принаймні в одному випадку до лікування (активного або плацебо). Три пацієнти з групи велманази альфа та двоє з групи плацебо мали по одному позитивному результату під час оцінки лікування. Лише один пацієнт, який отримував велманазу альфа, мав рівень антитіл до лікарського засобу > 80 Од/мл і в якого виникли побічні реакції, пов'язані з інфузією.

Результати опису та узагальнені дані аналізу безпеки велманази альфа порівняно з плацебо представлені в таблиці 3. Для розрахунку відносного ризику (RR) та відмінності ризиків (RD) заявником було використано онлайн калькулятор²⁰.

Таблиця 3. Результати опису та узагальнені дані аналізу безпеки велманази альфа порівняно з плацебо

Показник	Ламзеде (N = 15)	Плацебо (N = 10)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням	7 (46,7)	5 (50)	0,933 від 0,41 до 2,125	-0,033 від -0,433 до 0,366
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарського засобу)*	1 (6,7)	0	-	0,067 від -0,06 до 0,193
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями**	0	0	-	-
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування***	0	0	-	0
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції****	0	0	-	0
*Загальна кількість серйозних побічних реакцій для плацебо відсутня (не було виявлено серйозних побічних реакцій) **Загальна кількість смертей, пов'язана із побічними реакціями відсутня ***Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування відсутня ****Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції відсутня				

За даними проаналізованого заявником періодично оновлюваного звіту безпеки від 15.05.2023 року (далі - PSUR) були ідентифіковані важливі ризики при застосуванні велманази альфа, а саме, [REDACTED]. Важливими потенційними ризиками були [REDACTED]. На основі даних, отриманих [REDACTED].

²⁰ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

протягом періоду звітності, немає суттєвих оновлень щодо проблем безпеки застосування велманази альфа. Профіль користі та ризику велманази альфа не змінюється в рамках затвердженого показання.

Таким чином, за висновками заявника за результатом проведеного аналізу безпеки при лікуванні велманазою альфа летальних випадків зафіксовано не було. За даними PSUR профіль користі та ризику велманази альфа не змінюється.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження rhLAMAN-05 та встановлено низький ризик систематичної помилки при використанні інструменту «Risk Of Bias – 2 (RoB 2)»²¹.

За результатами аналізу подвійного сліпого, рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження rhLAMAN-05 та інтегрованого аналізу rhLAMAN-10, що представлені в клінічному розділі досьє, уповноваженим органом було встановлено наступне.

*Метою дослідження **rhLAMAN-05** (публікація Borgwardt et al., 2018) було оцінити ефективність та безпеку застосування велманази альфа порівняно з плацебо у пацієнтів з альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості при неневрологічних проявах захворювання в якості ферментозамісної терапії. Інформація щодо застосування найкращої підтримуючої терапії (НПТ) в дослідженні rhLAMAN-05 відсутня.*

В дослідженні rhLAMAN-05 оцінювались співпервинні кінцеві точки (англ. – co-primary endpoints), що включали оцінку рівня олігосахаридів в сироватці крові та тест 3-хвилинної сходової проби. До вторинних кінцевих точок відносились 6-хвилинний тест ходьби, форсована життєва ємність легень.

Формальний розрахунок розміру вибірки не проводився. Було прийнято, що для оцінки ефективності та безпеки застосування велманази альфа включення 25 пацієнтів буде достатнім, враховуючи обмежену кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією. Ефективність визначалася як статистично значуще зниження рівня олігосахаридів у сироватці крові ($p < 0,025$) та тенденція до покращення за оцінкою тесту 3-хвилинної сходової проби та за однією з пріоритетних вторинних кінцевих точок за результатами аналізу на 52 тижні від вихідного рівня.

Клінічна ефективність застосування велманази альфа представлена на основі результатів сурогатних кінцевих точок (рівень олігосахаридів та функціональні показники).

Уповноваженим органом було встановлено, що рівень олігосахаридів в сироватці крові є специфічним біомаркером, який вказує на виникнення ускладнень при порушенні вироблення відповідного ферменту. Також оцінка результатів за допомогою тесту 3-хвилинної сходової проби, 6-хвилинної ходьби та форсованої життєвої ємності легень є клінічно значущими показниками для пацієнта з точки зору аналізу функціонального стану, що відображає фізичну

²¹ <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

виривалість і корелює з прогресуванням захворювання. Тому вибір вказаних кінцевих точок є обґрунтованим в рамках проведення державної оцінки медичних технологій велманази альфа для досліджуваного захворювання.

За результатами аналізу даних дослідження rhLAMAN-05 з періодом спостереження 52 тижні було встановлено, що застосування велманази альфа порівняно з плацебо призводить до зниження рівня олігосахаридів в сироватці крові на 70,5% зі статистично значущою різницею в результаті ($p < 0,001$). За іншими оцінюваними кінцевими точками було отримано клінічно значуще покращення при застосуванні велманази альфа порівняно з плацебо без статистично значущої різниці в результатах:

- тест 3-хвилинної сходової проби (+3%; $p = 0,648$);
- тест 6-хвилинної ходьби (+1,9%; $p = 0,66$);
- форсована життєва ємність легень (+8,4%; $p = 0,27$).

Варто зауважити, що відсутність статистично значущої різниці в результатах за оцінкою тестів 3-хвилинної сходової проби, 6-хвилинної ходьби та форсованої життєвої ємності легень зумовлена обмеженою статистичною потужністю дослідження, короткою тривалістю спостереження та високою варіабельністю функціональних показників у пацієнтів з альфа-маннозидозом.

При аналізі показників клінічної ефективності застосування велманази альфа порівняно з плацебо відповідно до вікових груп за даними дослідження rhLAMAN-05 було встановлено, що у дітей досліджуваний лікарський засіб призводив до покращення стану за оцінкою рівня олігосахаридів, тесту 3-хвилинної сходової проби, тесту 6-хвилинної ходьби та форсованої життєвої ємності легень, у дорослих пацієнтів старше 18 років повідомлялось про стабілізацію перебігу захворювання.

Також серед додаткових вторинних кінцевих точок оцінювались зміни когнітивних функцій відносно базового рівня за шкалами уваги та пам'яті, виражені як сумарний еквівалентний вік, розрахований на основі підшкал уваги та пам'яті - Leiter-AM та Leiter-VR:

- за абсолютними показниками не було виявлено різниці між групами (0,0 років в групі велманази альфа порівняно з 0,1 років в групі плацебо за шкалою Leiter-AM; 0,2 роки за шкалою Leiter-VR в обох групах);

- відносно вихідного рівня в групі велманази альфа показник за шкалою Leiter-AM покращився на 5,6% від вихідного рівня порівняно з 3,8% в групі плацебо; за шкалою Leiter-VR в групі велманази альфа було отримано показник 5,6% порівняно з 3,3% в групі плацебо.

Однак варто зауважити, що p -значення у публікації відсутні, результати представлені описово.

Таким чином, представлені результати дослідження rhLAMAN-05 підтверджують наявність клінічної переваги застосування велманази альфа порівняно з плацебо у пацієнтів з альфа-маннозидозом на основі досягнення статистично значущої різниці в результаті за оцінкою рівня олігосахаридів в сироватці крові, а також наявного клінічного покращення за показниками

функціональних тестів. Проте, при інтерпретації даних результатів варто враховувати, що вони ґрунтуються на невеликій кількості пацієнтів.

Оцінку методологічної якості дослідження rhLAMAN-05 було проведено уповноваженим органом відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови). В зазначеному дослідженні вивчалось чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим із застосуванням засліплення до пацієнтів та дослідників. Дозування, спосіб введення та тривалість лікування велманазою альфа в дослідженні rhLAMAN-05 були чітко визначені. Результати представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Були розраховані довірчі інтервали та р-значення, однак їх варто інтерпретувати з обережністю, оскільки формального розрахунку розміру вибірки не проводили через невелику кількість пацієнтів. Таким чином, було встановлено прийнятну методологічну якість дослідження rhLAMAN-05.

Враховуючи відсутність довготривалих порівняльних показників клінічної ефективності застосування велманазу альфа та плацебо, уповноваженим органом було проаналізовано результати подовженої фази спостереження, що представлені в дослідженні rhLAMAN-05 та інтегрованому аналізі rhLAMAN-10 (публікація Lund et al., 2018) порівняно з вихідним рівнем.

Після завершення 12-місячної подвійної сліпої фази дослідження rhLAMAN-05 пацієнти групи велманазу альфа продовжили отримувати активне лікування, а пацієнти групи плацебо перейшли на лікування велманазою альфа в рамках програми співчутливого використання або подовжених досліджень (rhLAMAN-07, rhLAMAN-09). Дані подовженого спостереження (Last Observation, LO) були доступні для 22 пацієнтів, серед яких 13 пацієнтів групи велманазу альфа отримували безперервне лікування велманазою альфа протягом 24-36 місяців від початку дослідження, а 9 пацієнтів групи плацебо+велманазу альфа отримували 12 місяців плацебо та 12-18 місяців активного лікування велманазою альфа (загальний термін спостереження 24-30 місяців від початку дослідження).

За даними подовженого спостереження група велманазу альфа продемонструвала більш виражене зниження олігосахаридів (-62,9% проти -55,7%) та краще підвищення IgG (+47,2% проти +37,3%) порівняно з групою плацебо+велманазу альфа завдяки тривалішому періоду активного лікування (24-36 місяців проти 12-18 місяців). Щодо функціональних показників, порівняно з вихідним рівнем обидві групи продемонстрували покращення, проте група плацебо+велманазу альфа показала більш виражені відсоткові зміни за окремими параметрами: за оцінкою тесту 3-хвилинної сходової проби +9,0% проти +3,9% у групі велманазу альфа; за оцінкою тесту 6-хвилинної ходьби +2,2% проти +0,7% у групі велманазу альфа. Натомість, за оцінкою форсованої життєвої ємності легень група велманазу альфа продемонструвала суттєво кращі результати: +12,4% проти +4,0% у групі плацебо+велманазу альфа. Більш виражені відсоткові зміни моторних тестів у групі плацебо+велманазу

альфа можливо пов'язані з погіршенням результатів під час прийому плацебо (середня зміна тесту 3-хвилинної сходової проби -3,0% на 12-му місяці) з подальшим відновленням та покращенням після переходу на велманазу альфа. Натомість група велманази альфа демонструвала стабілізацію без початкового погіршення, що є клінічно важливим для запобігання втраті функції при прогресуючому захворюванні.

За даними інтегрованого аналізу **rhLAMAN-10** ($N = 33$) на основі об'єднаної інформації з досліджень I-III фази та програми співчутливого використання досліджуваного лікарського засобу з терміном спостереження до 4 років було отримано статистично значущі результати клінічної ефективності велманази альфа порівняно з вихідним рівнем:

- за оцінкою зміни рівня олігосахаридів у сироватці крові ($p < 0,001$);
- в тесті 3-хвилинної сходової проби ($p = 0,004$);
- в тесті 6-хвилинної ходьби ($p = 0,05$);
- за оцінкою показників форсованої життєвої ємності легень ($p = 0,007$; $p < 0,001$).

Варто зауважити, що при подовженому періоді спостереження (до 4 років) отримання статистично значущого результату за оцінюваними показниками стало можливим завдяки підвищенню статистичної потужності аналізу, зумовленому об'єднанням даних з кількох досліджень і, відповідно, більшою кількістю пацієнтів.

При аналізі даних відповідно до вікових категорій інтегрованого аналізу **rhLAMAN-10** було встановлено наявність клінічної ефективності велманази альфа за оцінкою зміни рівня олігосахаридів в сироватці крові для дітей та дорослих, в той час як за іншими показниками перевага зберігалась переважно для пацієнтів, які почали лікування до 18 років.

Також потрібно зазначити, що отримані результати щодо наявності клінічної переваги велманази альфа порівняно з вихідним рівнем при періоді спостереження протягом 4 років підтверджуються результатами додатково наданої інформації заявником в дос'є при періоді спостереження до 12 років на основі досліджень **rhLAMAN-07** та **rhLAMAN-09** (публікація Guffon et al., 2024). За оцінкою рівня олігосахаридів у дорослих та дітей були отримані подібні результати. За оцінкою функціональних показників:

- у дитячої когорти пацієнтів зберігалась тенденція щодо покращення або стабілізації стану;
- у дорослих пацієнтів залишались стабільними або дещо знижувались.

У межах оцінки безпеки велманази альфа проводився моніторинг імунологічного статусу пацієнтів, зокрема рівня сироваткового імуноглобуліну G, на тлі вивчення клінічної ефективності досліджуваного лікарського засобу. Варто підкреслити, що підвищення рівня сироваткового імуноглобуліну G може потенційно сприяти зниженню рівня інфекцій. За даними однорічного зрізу даних дослідження **rhLAMAN-05** було встановлено статистично значущу

різницю в результаті за оцінкою зміни рівня сироваткового імуноглобуліну G в групі велманази альфа порівняно з групою плацебо ($p < 0,001$). За даними інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 було встановлено, що вказаний показник збільшився на 47% ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем при однорічному періоді спостереження та залишався статистично значущим при останньому спостереженні (+44,1%; $p < 0,001$).

З метою оцінки клінічної ефективності застосування велманази альфа у дітей до 6 років з альфа-маннозидозом уповноваженим органом було проаналізовано результати відкритого багатоцентрового дослідження rhLAMAN-08²². В дослідження rhLAMAN-08 були включені діти ($N = 5$) віком від 3,7 до 5,9 років з альфа-маннозидозом, які отримували велманазу альфа 1 мг/кг в/в щотижня протягом ≥ 24 місяців.

На етапі скринінгового візиту відповідність пацієнтів критеріям включення визначалась на підставі підтвердженого діагнозу альфа-маннозидозу на основі зниженої активності альфа-маннозидази (менше 10% від нормальної активності) та поточного віку менше 6 років. Специфічних критеріїв включення залежно від тяжкості захворювання або віку на момент маніфестації захворювання не було.

Показники клінічної ефективності застосування велманази альфа в дослідженні порівнювались з вихідним рівнем. Було встановлено зниження рівнів олігосахаридів в сироватці крові, підвищення рівнів IgG й вірогідне покращення функціональних показників та слуху.

Отже, за результатами попередньо визначених ко-первинних кінцевих точок за даними дослідження rhLAMAN-05 (період спостереження 52 тижні) було підтверджено клінічну ефективність застосування велманази альфа порівняно з плацебо (НПТ) за оцінкою клінічно значущих кінцевих точок (тест 3-хвилинної сходової проби, тест 6-хвилинної ходьби, життєва ємність легень) та виявлено статистично значущу різницю в результаті за оцінкою рівня олігосахаридів в сироватці крові ($p < 0,001$). При подовженому періоді спостереження (до 4 років) за даними інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 було встановлено клінічну ефективність велманази альфа порівняно з вихідним рівнем зі статистично значущим покращенням за первинними та вторинними кінцевими точками. При проведенні аналізу відповідно до вікових категорій за даними інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 було встановлено суттєву клінічну перевагу лікування у пацієнтів, які почали отримувати велманазу альфа до 18 років порівняно з дорослими. Дані подовженого періоду спостереження (до 12 років) підтверджують збереження клінічної ефективності у пацієнтів, які почали отримувати лікування до 18 років. За даними дослідження rhLAMAN-08 було встановлено, що велманаза альфа покращує клінічні показники (рівень олігосахаридів, рівень IgG, функціональні показники, слух) у дітей до 6 років та

²² <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12602>

може застосовуватись для лікування пацієнтів до 6 років з альфа-маннозидозом.

Щодо результатів за оцінкою когнітивних функцій на основі однорічних даних дослідження rhLAMAN-05, а саме рівень пам'яті та уваги, суттєвих відмінностей між групами не було встановлено. Варто зауважити, що фахівцями ДНП "Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" було вказано, що за результатами досліджень велманаза альфа не може вплинути на психологічний розвиток пацієнта з когнітивним дефіцитом, тому може використовуватись лише для запобігання соматичних уражень.

За даними аналізу побічних реакцій при застосуванні велманази альфа було встановлено сприятливий профіль безпеки.

Велманаза альфа не включена до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²³.

Велманаза альфа не включена до чинного **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971)²⁴.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти, щодо лікування альфа-маннозидозу.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування пацієнтів з досліджуваною нозологією, що представлені у досьє:

1. Клінічна настанова Oscar: Lamzede (велманаза альфа) (Oscar Clinical Guideline: Lamzede (velmanase alfa-tycv), 2024²⁵

Велманаза альфа затверджена до застосування в якості першої та єдиної ферментозамісної терапії для лікування проявів альфа-маннозидозу, що не вражають центральну нервову систему, у дорослих та дітей.

2. Національна організація з орфанних захворювань. Альфа-маннозидоз (NORD (National Organization for Rare Disorders). Alpha-Mannosidosis), 11.27.2023²⁶

Велманаза альфа схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) у 2023 році до застосування в якості першої ферментозамісної терапії для лікування проявів альфа-маннозидозу, не пов'язаних з центральною нервовою системою, у дорослих та дітей. Інше лікування пацієнтів з альфа-маннозидозом є симптоматичним. Терапія спрямована на попередження та лікування ускладнень захворювання.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук міжнародних клінічних рекомендацій. За результатами пошуку було виявлено наступні клінічні рекомендації, в яких велманаза альфа рекомендована до застосування в якості ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах

²³ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382243/B09474-eng.pdf?sequence=1>

²⁴ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

²⁵ https://assets.ctfassets.net/plyq12u1bv8a/UYHGNs363A9EiuCfe40cg/23b11ca8278a8d40b3b05028308e2956/PG146_Lamzede__velmanase_alfa-tycv_v2.pdf

²⁶ <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/?filter=ovr-ds-resources>

захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості:

- Керівництво з лікування альфа-маннозидозу Британської групи спадкових метаболічних захворювань (Guidance for the treatment of Alpha Mannosidosis, British Inherited Metabolic Diseases Group), 2025²⁷;

- Моніторинг та координація комплексної допомоги пацієнтам з альфа-маннозидозом: глобальне консенсусне дослідження Делфі (Monitoring and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis: A global Delphi consensus study), 2024²⁸;

- Велманаза альфа схвалена для лікування альфа-маннозидозу без порушення центральної нервової системи: Терапевтичний бюлетень Американського коледжу медичної генетики та геноміки (Velmanase alfa approved for treatment of non-central nervous system manifestations of alpha-mannosidosis: A therapeutics bulletin of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)), 2024²⁹.

Отже, за даними третинних джерел велманаза альфа рекомендована для лікування альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості без неврологічних проявів в якості ферментозамісної терапії.

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

Ефективність витрат велманаси альфа в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-ефективність” (cost-effectiveness), у якому оцінювались додані роки життя (LYG), та методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування велманаси альфа з НПТ для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості порівняно із застосуванням лише НПТ.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявник обґрунтував визначенням на етапі клінічного аналізу статистично значущим та стійким покращенням рівня олігосахаридів у сироватці крові, рухливості/функціональної здатності, рухової функції та функції легенів, когнітивних функцій, слуху, якості життя, рівнів IgG у сироватці (вказує на покращення імунітету) та іншими показниками, що корелює зі швидкістю прогресування хвороби та, відповідно, ризиком смертності пацієнтів (на основі результатів дослідження rhLAMAN-05 та інтегрованого аналізу rhLAMAN-10). Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” заявником обґрунтовано визначеними показниками якості життя пацієнтів в станах здоров’я при альфа-маннозидозі.

²⁷ <https://bimdg.org.uk/guidelines/lsd-guidelines/>

²⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719224004037>

²⁹ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11613763/>

Звертаємо увагу, що результати порівняльної клінічної ефективності з визначеним у досьє компаратором представлені у дослідженні rhLAMAN-05, відповідно до яких статистично значуща різниця була досягнута тільки за показником зміни рівня олігосахаридів у сироватці крові від базового рівня до 12 місяця та показником зміни рівня IgG у сироватці крові від базового рівня до 12 місяця. Проте варто зауважити, що хоча р-значення були розраховані, їх слід інтерпретувати з обережністю, оскільки формального розрахунку розміру вибірки не проводили.

Водночас у інтегрованому аналізі rhLAMAN-10 результати лікування велманазою альфа рапортуються порівняно з вихідним рівнем, тобто не порівняно з визначеним у досьє компаратором. Відповідно, ці дані не можуть розглядатися як належне обґрунтування вибору методу фармакоекономічного аналізу, оскільки не дозволяють визначити відмінності у клінічних результатах між альтернативними технологіями. Проте уповноважений орган підтримує їх розгляд заявником, оскільки ці результати є важливими для розуміння ефективності лікування велманазою альфа у тривалій перспективі (до 4 років спостереження).

З огляду на залежність вартості лікування велманазою альфа від маси тіла пацієнта, а також витрат на НПТ від віку пацієнта, фармакоекономічний аналіз було проведено окремо для трьох підгруп пацієнтів: діти (6-11 років), підлітки (12-17 років) та дорослі (старше 18 років).

Варто зауважити, що раціональність проведення аналізу для кожної з трьох вікових груп полягає не лише у різних витратах, а і у клінічних результатах. Незважаючи на те, що заявником не надано результати окремо для дітей (до 11 років) та підлітків (12-17 років), наявність даних на рівні пацієнтів дозволяє провести такий аналіз з подальшим формуванням матриць переходів між станами для цих підгруп пацієнтів.

Розроблена заявником модель Маркова складається з п'яти взаємовиключних станів здоров'я – чотирьох станів, що представляють різні рівні рухового статусу (“ходить без підтримки”, “ходить з підтримкою”, “залежність від інвалідного візка” та “важка нерухомість”), та стану “смерть”. Початковий розподіл пацієнтів за станами моделі базується на амбулаторному статусі (здатності рухатись) популяції інтегрованого аналізу rhLAMAN-10.

Модель також передбачає чотири тунельних стани, в які пацієнти входять, коли зазнають важкої інфекції. Якщо пацієнт одужує після важкої інфекції, наприкінці циклу він повертається до того стану здоров'я, у якому перебував до важкої інфекції, якщо не одужує – переходить у стан “коротка термінальна стадія”. Припускається, що після короткої термінальної стадії пацієнт помре протягом чотирьох тижнів. Також у моделі враховано проведення малих та великих операцій. Хірургічні ускладнення можуть перевести пацієнта зі станів “ходить без підтримки”, “ходить з підтримкою”, “залежність від інвалідного візка” до стану “важка нерухомість” або “смерть”. Смерть від причин, не пов'язаних із альфа-маннозидозом, може настати в будь-який момент часу.

Хронічний і прогресуючий характер альфа-маннозидозу моделюється через поступове прогресування (погіршення) рухового статусу та функціональної здатності. Пацієнти послідовно переміщуються між станами здоров'я, якщо вони не помирають через фонову смертність, важку інфекцію чи велику операцію; вони також можуть перейти безпосередньо до стану важкої нерухомості внаслідок хірургічного ускладнення. Основною перевагою велманази альфа є уповільнення швидкості прогресування захворювання, але змодельована користь велманази альфа також включає здатність покращувати стан захворювання (здатність покращити руховий статус пацієнта та повернутися до менш важкого стану здоров'я), зниження частоти, неспроможності відновлення та смертності від тяжких інфекцій, а також зниження неспроможності відновлення, ускладнень і смертності від великих хірургічних втручань.

Клінічні дані для моделі були отримані з дослідження rhLAMAN-05 та інтегрованого аналізу rhLAMAN-10, інтерв'ю з ключовими лідерами думок Великобританії (UK KOL) та групи експертів Великобританії (UK-EEP). Вхідні дані та припущення наданої заявником моделі були запозичені зі звіту з оцінки (англ. evaluation report) високоспеціалізованої медичної технології – лікарського засобу велманаза альфа для лікування альфа-маннозидозу NICE, у тому числі результати опитування фахівців та клінічних експертів Великої Британії (зокрема, звіт групи з оцінки доказів (ERG) у рамках оцінки велманази альфа NICE – *Stevenson et al., 2018*)^{30,31}, оскільки відповідних локальних даних заявником знайдено не було.

Цикл моделі становить 1 рік. Часовий горизонт моделі є позитивним (95 років для дітей, 89 років для підлітків та 83 роки для дорослих). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, проведено корекцію напівциклу.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу велманази альфа із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: велманаза альфа + НПТ. Компаратор: НПТ. Модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: пацієнти з альфа-маннозидозом ≥ 6 років з неневрологічними проявами захворювання легкого та помірного ступенів тяжкості.

³⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst29/documents/committee-papers>

³¹ Stevenson M, Harnan S, Stevens J, Pennington R, Carroll C, and Clowes M. Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis: A Highly Specialised Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2018.

		Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку застосування велманази альфа не обмежується пацієнтами віком від 6 років відповідно до інструкції для медичного застосування. Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання є позитивним (95 років для дітей, 89 років для підлітків та 83 роки для дорослих). Початковий вік пацієнтів у кожній віковій когорті був визначений на основі припущення, що пацієнти перебувають у найменшому віці в кожній віковій групі (6 років для дітей, 12 років для підлітків, 18 років для дорослих). Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: звіт NICE 2018 року, зокрема звіт ERG NICE <i>Stevenson et al., 2018</i> (що ґрунтується на результатах дослідження rhLAMAN-05 та інтегрованого аналізу rhLAMAN-10). Дані щодо безпеки: дослідження rhLAMAN-05 (<i>Borgwardt et al., 2018</i>). Дані щодо корисності: звіт NICE 2018 року, зокрема звіт ERG NICE <i>Stevenson et al., 2018</i>. За результатами економічної оцінки у межах позитивного горизонту моделювання було отримано результат: <table><tr><td></td><td>Заявлена медична технологія</td><td>Медична технологія порівняння</td><td>Різниця</td></tr><tr><td colspan="4">Аналіз “витрати-ефективність”, LYG</td></tr><tr><td>Діти</td><td>21,02</td><td>14,01</td><td>7,01</td></tr><tr><td>Підлітки</td><td>20,56</td><td>13,74</td><td>6,82</td></tr><tr><td>Дорослі</td><td>19,75</td><td>13,24</td><td>6,52</td></tr><tr><td colspan="4">Аналіз “витрати-користь”, QALY</td></tr><tr><td>Діти</td><td>12,32</td><td>7,54</td><td>4,78</td></tr><tr><td>Підлітки</td><td>12,14</td><td>7,30</td><td>4,84</td></tr><tr><td>Дорослі</td><td>11,35</td><td>6,81</td><td>4,54</td></tr></table>		Заявлена медична технологія	Медична технологія порівняння	Різниця	Аналіз “витрати-ефективність”, LYG				Діти	21,02	14,01	7,01	Підлітки	20,56	13,74	6,82	Дорослі	19,75	13,24	6,52	Аналіз “витрати-користь”, QALY				Діти	12,32	7,54	4,78	Підлітки	12,14	7,30	4,84	Дорослі	11,35	6,81	4,54
	Заявлена медична технологія	Медична технологія порівняння	Різниця																																			
Аналіз “витрати-ефективність”, LYG																																						
Діти	21,02	14,01	7,01																																			
Підлітки	20,56	13,74	6,82																																			
Дорослі	19,75	13,24	6,52																																			
Аналіз “витрати-користь”, QALY																																						
Діти	12,32	7,54	4,78																																			
Підлітки	12,14	7,30	4,84																																			
Дорослі	11,35	6,81	4,54																																			
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на велманазу альфа; • витрати на супутні лікарські засоби (ЛЗ), необхідні для застосування велманази альфа; • витрати на медичні послуги для введення ЛЗ; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують																																				

		встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії залежно від віку пацієнта та стану здоров'я; • витрати на допоміжні засоби реабілітації, слухові апарати та окуляри залежно від віку пацієнта та стану здоров'я; • витрати на лікування важких інфекцій; • витрати на хірургічні втручання; • витрати на термінальну стадію. Непрямі витрати не були включені в аналіз. Витрати на велманазу альфа розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ євро за флакон, що містить 10 мг порошку для розчину для інфузій, що за курсом НБУ станом на 08.10.2024 становила ██████████ грн. Відповідно, рік лікування велманазою альфа однієї дитини становить ██████████ грн, одного підлітка – ██████████ грн, одного дорослого – ██████████ грн. <i>Додатково зазначаємо, що відповідно до Національного каталогу цін задекларована ціна на лікарський засіб велманаза альфа (ТН ЛАМЗЕДЕ), порошок для розчину для інфузії, 10 мг у флаконі становить 72 431,74 грн (наказ МОЗ від 05.08.2025 № 1229).</i> Витрати за результатами моделювання з позитивним часовим горизонтом та дисконтуванням 3%: <table><tr><th></th><th>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію</th><th>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння</th><th>Різниця витрат</th></tr><tr><td>Діти</td><td>████████</td><td>████████</td><td>████████</td></tr><tr><td>Підлітки</td><td>████████</td><td>████████</td><td>████████</td></tr><tr><td>Дорослі</td><td>████████</td><td>████████</td><td>████████</td></tr></table>		Сукупні витрати на заявлену медичну технологію	Сукупні витрати на медичну технологію порівняння	Різниця витрат	Діти	████████	████████	████████	Підлітки	████████	████████	████████	Дорослі	████████	████████	████████
	Сукупні витрати на заявлену медичну технологію	Сукупні витрати на медичну технологію порівняння	Різниця витрат															
Діти	████████	████████	████████															
Підлітки	████████	████████	████████															
Дорослі	████████	████████	████████															
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: <table><tr><th></th><th>Діти</th><th>Підлітки</th><th>Дорослі</th></tr><tr><td>Аналіз “витрати-ефективність”, грн/LYG</td><td>████████</td><td>████████</td><td>████████</td></tr><tr><td>Аналіз “витрати-користь”, грн/QALY</td><td>████████</td><td>████████</td><td>████████</td></tr></table> Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на +/-20% (наприклад, ціна велманазу альфа, частота виникнення побічних реакцій, маса тіла, зменшення ризику виникнення важких інфекцій при застосуванні велманазу альфа) або в межах довірчих інтервалів, відповідно до звіту NICE 2018 року.		Діти	Підлітки	Дорослі	Аналіз “витрати-ефективність”, грн/LYG	████████	████████	████████	Аналіз “витрати-користь”, грн/QALY	████████	████████	████████				
	Діти	Підлітки	Дорослі															
Аналіз “витрати-ефективність”, грн/LYG	████████	████████	████████															
Аналіз “витрати-користь”, грн/QALY	████████	████████	████████															

		Заявником встановлено, що у дітей показник ICER змінюється від + [REDACTED] грн/QALY до - [REDACTED] грн/QALY, у підлітків – від + [REDACTED] грн/QALY до - [REDACTED] грн/QALY, у дорослих – від + [REDACTED] грн/QALY до - [REDACTED] грн/QALY, при цьому найбільший вплив на ICER має покращення стану при застосуванні велманази альфа, показники корисності та ціна велманази альфа. Заявник зазначає, що проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоєкономічної моделі до зміни ключових вхідних параметрів. Велманаза альфа для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості у поєднанні із НПТ залишається більш витратною та одночасно більш ефективною технологією за показником QALY порівняно із застосуванням лише НПТ у всіх вікових когортах. При зміні всіх ключових параметрів показник ICER (грн/QALY) залишається поза межами порогу готовності платити (5 ВВП/душу населення). <i>Зауважуємо, що деякі параметри у однофакторному аналізі чутливості заявником було перевірено одночасно (наприклад, показники корисності). Такий підхід заявник обґрунтовує тим, що зміна в аналізі чутливості показників корисності окремо для кожного стану при одночасно сталому значенні показників для інших станів моделі призведе до викривлення показників зміни якості життя пацієнтів з альфа-маннозидозом, пов'язаних із прогресуванням хвороби, та призведе до хибних результатів аналізу чутливості. Заявник вважає, що зміна показників корисності у аналізі чутливості для всіх станів моделі одночасно є прийнятним підходом, який відображає поступове та послідовне зниження якості життя пацієнтів з альфа-маннозидозом при прогресуванні хвороби до різних станів, пов'язаних, перш за все, зі здатністю ходити. Уповноважений орган розглянув обґрунтування заявника однак зазначає, що одночасна перевірка кількох параметрів моделі суперечить методології проведення однофакторного аналізу чутливості.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<i>Припущення аналізу, запозичені зі звіту NICE 2018:</i> 1. Впродовж пожиттєвого горизонту пацієнти, які отримують велманазу альфа зазнають уповільнення прогресування хвороби порівняно із лише НПТ: в дитячому віці (6-11 років) – 10% уповільнення прогресування порівняно із НПТ (що відповідає 3,48 рокам), в підлітковому віці (12-17 років) – 12% уповільнення прогресування (що відповідає 4,00 рокам), в дорослому віці – 8% уповільнення (що відповідає 2,68 рокам) (на основі UK-EER, rhLAMAN-10, Harmatz et al., 2018). <i>Відповідно до однорічного зрізу даних дослідження rhLAMAN-05 застосування велманази альфа порівняно з плацебо призводило до статистично значущого зниження рівня олігосахаридів в сироватці крові, а також до покращення рухової функції за оцінкою тесту 3-хвилинної сходової проби та інших функціональних показників (тест 6-хвилинної ходьби та форсована життєва ємність легень), що зумовлювало клінічне покращення стану у дітей та стабілізацію</i>

		перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з альфа-маннозидозом. Результати подовженого періоду спостереження застосування велманази альфа порівняно з вихідним рівнем підтверджують ці висновки. 2. Пацієнти, які отримують велманазу альфа, матимуть нижчий рівень залежності від допоміжних засобів та використання інвалідного візка для пересування порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ. Здатність велманази альфа покращити рухові функції пацієнтів є більш імовірною протягом перших двох років лікування, але може виникнути у виняткових випадках після трьох або більше років лікування. Пацієнти, які отримують лікування велманазою альфа, можуть покращити свій функціональний статус лише на один рівень на рік (цикл), наприклад, від “ходить з підтримкою” до “ходить без підтримки”: • впродовж перших двох років лікування велманазою альфа передбачається, що 20% пацієнтів перейдуть зі стану “залежність від інвалідного візка” в стан “ходить з підтримкою” і 20% пацієнтів перейдуть зі стану “ходить з підтримкою” в стан “ходить без підтримки”; • з третього року і в наступних роках при застосуванні велманази альфа передбачається, що 2,5% пацієнтів перейдуть зі стану “залежність від інвалідного візка” в стан “ходить з підтримкою” і 2,5% пацієнтів перейдуть зі стану “ходить з підтримкою” в стан “ходить без підтримки” (на основі інтерв'ю з UK KOL, rhLAMAN-10, аналізу опитувальника оцінки здоров'я дітей (SNAQ)). При застосуванні велманази альфа протягом року було встановлено покращення функціональних показників порівняно з групою плацебо. При подовженому періоді спостереження застосування велманази альфа порівняно з вихідним рівнем призводить до покращення функціональних показників за оцінкою тесту 3-хвилинної сходової проби та 6-хвилинного тесту ходьби у пацієнтів, які почали лікування до 18 років. 3. Оскільки пацієнти в Україні не забезпечуються за кошти державного бюджету апаратами штучної вентиляції легень (ШВЛ), то в контексті фармакоекономічного аналізу з перспективи державного бюджету, витрати на апарати ШВЛ, їх обслуговування та ремонт не були включені в аналіз. Твердження заявника щодо відсутності забезпечення за кошти державного бюджету проведенням ШВЛ є некоректним. У наданій заявником моделі витрати на ШВЛ враховано – вартість лікування важкої інфекції розраховано з використанням вагового коефіцієнту для ДСГ E40 “Захворювання органів дихання, що потребують інвазивної штучної вентиляції легень”; вартість короткої термінальної стадії розраховано на основі пакету медичних послуг “Стаціонарна паліативна медична допомога дорослим і дітям”, специфікація якого передбачає надання респіраторної підтримки, зокрема інвазивної вентиляції легень. 4. Пацієнти, які отримують велманазу альфа, мають здатність краще
--	--	---

		реагувати на важкі інфекції/одужувати (наприклад, якщо краще буде функціонувати діафрагма, пацієнт більше залишатиметься у вертикальному положенні, відповідно, залишатиметься більш рухливим) порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ. Відповідно, пацієнти, які отримують велманазу альфа, зазнають на 50% менше важких інфекцій та мають на 50% менший ризик смертності, пов'язаної з інфекцією, порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ (на основі інтерв'ю з UK KOL, rhLAMAN-05, аналізу рівня IgG у сироватці крові). <i>Оскільки рівень IgG у сироватці крові є сурогатним маркером гуморального імунітету, його зміни можуть використовуватися для формування опосередкованих висновків щодо ризику інфекцій. За результатами дослідження rhLAMAN-05, станом на 52-й тиждень було встановлено статистично значуще підвищення рівня IgG у пацієнтів групи лікування велманазою альфа порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо. Довгострокові дані свідчать про збереження підвищеного рівня IgG у пацієнтів, які отримують лікування велманазою альфа.</i> 5. Пацієнти, які отримують велманазу альфа, мають здатність краще реагувати/відновлюватись після великого хірургічного втручання (наприклад, мають менший ризик, пов'язаний з анестезією через покращення функції верхніх дихальних шляхів і легень, кращу здатність відновлювати рухливість і одужувати після післяопераційних інфекцій) порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ. Відповідно, пацієнти, які отримують велманазу альфа, мають на 50% менший ризик смертності, пов'язаної з операцією, на 50% менший ризик післяопераційних ускладнень, що призводять до переходу в стан “важка інфекція”, порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ. При цьому припускається, що частота великих хірургічних втручань є еквівалентною у пацієнтів, які отримують велманазу альфа, і у пацієнтів, які отримують лише НПТ (на основі інтерв'ю з UK KOL). <i>За даними однорічного зрізу даних дослідження rhLAMAN-05 у пацієнтів, які застосовували велманазу альфа, було встановлено покращення показників клінічної ефективності за оцінкою функціональних (рухові, дихальні функції), біохімічних та імунологічних показників. При довготривалих спостереженнях клінічна перевага зберігалась у пацієнтів до 18 років.</i> 6. Пацієнти можуть припинити застосування велманаз альфа з трьох причин: • через відсутність відповіді на підставі апостеріорної, оціненої за мультидоменним підходом відповіді в перший рік лікування (13,3%); • через перехід в стан “важка нерухомість” або в стан “коротка термінальна стадія”; • через щорічний ризик відміни лікування через різні причини (10%), включаючи інфузійні реакції, відсутність комплаєнсу, уподобання пацієнта та/або виникнення інших станів, що обмежують життя (наприклад, рак). Цей річний ризик припинення терапії також
--	--	--

		враховує часткове/короткострокове припинення лікування (наприклад, через подорожі, навчання, погане здоров'я або зміни в обставинах сім'ї/опікуна, що перешкоджають лікуванню) (на основі інтерв'ю з UK KOL, rhLAMAN-05, <i>Harmatz et al.</i>, 2018). Згідно з результатами <i>Harmatz et al.</i>, 2018 13% пацієнтів вважаються такими, що не відповіли на лікування велманазою альфа ("non-responders"). 7. Покращення клінічних результатів для пацієнтів, які отримують велманазу альфа, порівняно з пацієнтами, які отримують лише НПТ, призводить до підвищення якості життя пацієнта. Передбачається, що приріст корисності під час лікування велманазою альфа становить 0,1 (на основі інтерв'ю з UK KOL, rhLAMAN-10, аналізу CHAQ). 8. Лікування велманазою альфа буде припинено через рік після переходу пацієнта у стан "важка нерухомість", що обґрунтовано періодом, впродовж якого такий стан потребує підтвердження з боку лікаря-спеціаліста та прийняттям рішення про припинення активного лікування. <i>Обмеження аналізу:</i> 1. Стандартів та протоколів лікування альфа-маннозидозу в Україні не затверджено, тому склад НПТ був визначений з іноземних публікацій, клінічних рекомендацій лікування альфа-маннозидозу, прийнятих в інших країнах світу. 2. Головним джерелом упередженості результатів інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 були вимірювання деяких кінцевих точок за суб'єктивними оцінками (наприклад, CHAQ) та відкритий дизайн дослідження. 3. З огляду на вкрай обмежений досвід лікування альфа-маннозидозу в Україні, в тому числі із застосуванням велманазу альфа для ферментозамісної терапії, основні припущення моделі і дані були запозичені із опублікованих звітів, присвячених оцінці застосування велманазу альфа при альфа-маннозидозі у Великій Британії. Проте автори звіту NICE зазначають, що навіть за наявності клінічних експертів для підтвердження припущень виникають надзвичайні труднощі при спробі використати стандартні підходи до моделювання та ОМТ для ультра-орфанних захворювань. Головним чином це пов'язано з нестачею даних про поточну клінічну практику, відсутністю даних про лікування та надзвичайно малою кількістю пацієнтів у клінічних випробуваннях, що перешкоджає будь-якій формі статистичного аналізу та екстраполяції результатів. 4. Підхід до моделювання є прагматичним, адже враховує лише ключові елементи прогресування "типової" когорти пацієнтів з альфа-маннозидозом. Тому слід зазначити, що численні аспекти альфа-маннозидозу не повністю враховані в структурі моделі, включаючи: - справжню неоднорідність і складність стану, включаючи всі можливі комбінації клінічних ознак, що спостерігаються при альфа-маннозидозі;
--	--	---

		- витрати та зменшення корисності, пов'язані з незначними інфекціями (інфекції, які лікуються в закладах первинної медичної допомоги/амбулаторно); - витрати та зменшення корисності, пов'язані з психіатричними проблемами, такими як гострий психоз, розлад сну та тривога; - зменшення корисності, пов'язане з невеликими хірургічними втручаннями (тонзилектомія/аденоїдектомія, міринготомія, лікування пахової грижі, операції на кисті, введення зонда для годування); - ризик смертності, пов'язаний з іншими ключовими причинами смерті пацієнтів з альфа-маннозидозом, включаючи кардіореспіраторну недостатність (через причини, відмінні від важкої інфекції), серцеву аритмію та серцеву недостатність; - витрати та зменшення корисності, пов'язані із залежністю від штучної вентиляції легень (нічною та/або цілодобовою); - підвищення корисності, пов'язане з доглядом вдома.
--	--	--

Як вже було зазначено вище, вхідні дані та припущення наданої заявником моделі були запозичені зі звіту з оцінки високоспеціалізованої медичної технології – лікарського засобу велманаза альфа для лікування альфа-маннозидозу, у тому числі результати опитування фахівців та клінічних експертів Великої Британії (що представлені у звіті NICE 2018 року). Проте враховуючи наявність оновлених довгострокових даних щодо застосування велманази альфа, які не могли бути враховані у 2018 році, уповноважений орган під час експертизи звертався до заявника з проханням надати пояснення, чому модель базується на не найбільш актуальних даних.

У відповідь заявник зауважив, що оновлені ймовірності переходів між станами в звіті NICE 2023 року не наведені. Заявник зауважує, що самостійне інтерпретування змінених показників клінічної ефективності, що використані в моделі, без наявних опублікованих даних може бути некоректним та призвести до системних похибок в моделі. Також заявник наголошує, що оскільки нові довгострокові клінічні дані підтверджують ефективність велманази альфа, доведену в клінічному дослідженні rhLAMAN-05 та інтегрованому аналізі rhLAMAN-10, та підвищують достовірність експертних оцінок, зроблених в попередній версії поданої до NICE моделі, то, на думку заявника, надана у рамках проведення державної ОМТ модель відображає консервативний підхід, який не призводить до завищення клінічної та економічної ефективності заявленої медичної технології.

Отже, за розрахунками заявника застосування велманази альфа з НПТ порівняно із застосуванням лише НПТ для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості забезпечує додаткові:

- 7,01 LYG для дітей, 6,82 LYG для підлітків та 6,52 LYG для дорослих,
- 4,78 QALY для дітей, 4,84 QALY для підлітків та 4,54 QALY для дорослих,

а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн для дітей, [REDACTED] грн для підлітків та [REDACTED] грн для дорослих протягом життєвого часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні велманази альфа з НПТ порівняно із лише НПТ становить:

- [REDACTED] грн/LYG для дітей, [REDACTED] грн/LYG для підлітків та [REDACTED] грн/LYG для дорослих,
- [REDACTED] грн/QALY для дітей, [REDACTED] грн/QALY для підлітків та [REDACTED] грн/QALY для дорослих.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати у кожній віковій групі є неефективними, оскільки значення ICER (грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить [REDACTED] ВВП на душу населення для дітей, [REDACTED] ВВП на душу населення для підлітків та [REDACTED] ВВП на душу населення для дорослих. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³².

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Специфіка моделі полягає в обмежених можливостях використання спостережних даних безпосередньо з клінічних досліджень. У зв'язку з цим модель базується на припущеннях, сформованих на основі експертних оцінок.

2. Як вже було зазначено вище, подана заявником модель фармакоекономічного аналізу ґрунтується на експертних припущеннях фахівців Великобританії, представлених у звіті NICE 2018 року. Зазначені припущення були сформовані без урахування останніх доступних станом на зараз довгострокових даних. Водночас довгострокові дані, наведені у підпункті 2 пункту 3 висновку, свідчать про те, що оновлені результати загалом не суперечать раніше сформованим припущенням і залишаються релевантними. Разом з тим, з огляду на накопичення більшого досвіду застосування велманази альфа у пацієнтів з неневрологічними проявами альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості, актуалізація експертних суджень з урахуванням нових довгострокових даних підвищила би рівень впевненості щодо використаних у моделі припущень.

3. На результати моделювання також впливає те, що експертні припущення були сформовані фахівцями іншої країни, клінічна практика якої відрізняється від локальної. У зв'язку з цим уповноважений орган звертався до заявника з проханням провести зовнішню валідацію моделі із залученням локальних клінічних експертів. Заявник зазначив про неможливість зовнішньої валідації моделі у зв'язку з відсутністю реєстру пацієнтів із альфа-

³² <https://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

маннозидозом в Україні та обмеженим досвідом локальних клінічних експертів у застосуванні принципів ОМТ, підходів та методології моделювання в межах фармакоекономічного аналізу.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на велманазу альфа з НПТ порівняно із застосуванням лише НПТ є неефективними у всіх досліджених заявником вікових категоріях пацієнтів. Водночас уповноважений орган вважає, що значення показника ICER доцільно інтерпретувати з урахуванням:

- особливостей моделювання даної нозології, зокрема обмежених можливостей використання спостережних даних безпосередньо з клінічних досліджень та необхідності застосування експертних припущень;
- використання у моделі припущень, сформованих на основі опитування ключових лідерів думок та експертів Великобританії, представлених у звіті NICE 2018 року, які хоча в цілому і не суперечать останнім доступним станом на зараз довгостроковим даним, проте не враховують їх;
- відсутності результатів зовнішньої валідації моделі із залученням локальних експертів.

Водночас результати моделювання слід інтерпретувати не лише з урахуванням факторів, що впливають на результати аналізу ефективності витрат, але й у контексті того, що альфа-маннозидоз є ультра-орфаним захворюванням, для якого характерні обмежений обсяг клінічних даних та, відповідно, необхідність використання експертних припущень, а єдиною доступною на сьогодні ферментозамісною терапією для лікування пацієнтів із цим захворюванням є велманаза альфа.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування велманазу альфа з НПТ порівняно з лише НПТ для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості можливе, якщо заявлена цінова пропозиція на велманазу альфа буде знижена не менш ніж на:

- для дітей – []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн);
- для підлітків – []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн);
- для дорослих – []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на []% до рівня [] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн);

██████% до рівня ██████ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування велманази альфа на основі недисконтованих прямих витрат, що розраховані за результатами моделі з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують НПТ, та “новий сценарій”, який передбачає повний перехід на терапію велманазою альфа. Заявник зазначає, що такий підхід до впровадження заявленої медичної технології гарантуватиме рівний та етично коректний підхід до забезпечення всіх пацієнтів із альфа-маннозидозом ферментозамісною терапією, оскільки наразі в Україні пацієнти із альфа-маннозидозом отримують лише НПТ.

При розрахунку вартості сценаріїв були враховані витрати на визначену щорічну кількість пацієнтів з урахуванням ймовірності їх переходу в різні стани моделі Маркова. При цьому пацієнти, що розпочали лікування оцінюваними медичними технологіями в попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту аналізу впливу на бюджет продовжують лікування відповідно до станів Маркова та умов моделі. Врахування результатів змодельованого аналізу в аналізі впливу на бюджет дозволяє адекватно включати до розрахунку нульові витрати для пацієнтів, які перейшли в стан “смерть” у кожному із визначених циклів моделі Маркова.

Аналіз впливу на показники бюджету враховував розподіл потенційної кількості дітей з альфа-маннозидозом за віковими групами, їх дорослішання та, відповідно, зростання їх маси тіла.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при повному переході на велманазу альфа для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості, представлено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування порівнюваних технологій для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					

Кількість пацієнтів, які потребують лікування, з них: - діти - підлітки - дорослі	4 2 1 1	4 2 1 1	5 2 2 1	5 2 2 1	5 2 2 1
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	4	4	5	5	5
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	4	4	5	5	5
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на велманазу альфа	████████	████████	████████	████████	████████

Додатковий вплив на бюджет, грн					
---------------------------------	--	--	--	--	--

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію велманазою альфа встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, яка базується на даних опитування ключових лідерів думок та експертів Великобританії, що представлені у звіті NICE 2018 року, впливає на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника при повному переході пацієнтів на терапію велманазою альфа встановлено додатковий вплив на бюджет. Вплив на бюджет забезпечення 4-5 пацієнтів у частині витрат на заявлений лікарський засіб є середнім у кожному з п'яти років аналізу. Проте використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, яка базується на даних опитування ключових лідерів думок та експертів Великобританії, що представлені у звіті NICE 2018 року, впливає на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

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

Цільовою популяцією, що була визначена заявником, є діти (6-11 років), підлітки (12-17 років) та дорослі (старше 18 років) пацієнти обох статей з неневрологічними проявами захворювання альфа-маннозидозу легкого та помірного ступенів тяжкості. Проте, варто зауважити, що в інструкції для медичного застосування відсутні дані щодо вікового обмеження застосування велманази альфа з 6 років.

Для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу велманаза

альфа в якості технології порівняння було обрано найкращу підтримуючу терапію, що є прийнятним для умов локальної клінічної практики системи охорони здоров'я України в рамках лікування альфа-маннозидозу.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності застосування велманази альфа проти найкращої підтримуючої терапії в досьє представлено за даними багатоцентрового, подвійного, сліпого, рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази rhLAMAN-05 (NCT01681953) прийнятної методологічної якості. За результатами однорічного зрізу даних (публікація *Borgwardt et al., 2018*) було встановлено, що застосування велманази альфа призводить статистично значущого зниження рівня олігосахаридів у сироватці крові ($p < 0,001$) та покращення функціональних показників за оцінкою тесту 3-хвилинної сходової проби, тесту 6-хвилинної ходьби, форсованої життєвої ємності легень, проте без статистично значущої різниці в результатах.

За даними дослідження rhLAMAN-10 з періодом спостереження до 4 років (публікація *Lund et al., 2018*) за участю пацієнтів з альфа-маннозидозом ($n=33$), які брали участь у фазах I-III та в рамках програми співчутливого використання велманази альфа, було отримано статистично значущу різницю в результатах порівняно з вихідним рівнем за первинними кінцевими точками (рівень олігосахаридів, $p < 0,001$; тест 3-хвилинної сходової проби, $p = 0,004$) та вторинними кінцевими точками (тест 6-хвилинної ходьби, $p = 0,05$; форсована життєва ємність легень ($p = 0,007$; $p < 0,001$; сироватковий імуноглобулін G, $p < 0,001$). При проведенні аналізу відповідно до вікових груп було встановлено наявність клінічної переваги переважно у пацієнтів з альфа-маннозидозом, які почали лікування до 18 років. У дорослих пацієнтів статистично значуще покращення було наявне за оцінкою зниження рівня олігосахаридів в сироватці крові, за іншими показниками (тест 3-хвилинної сходової проби, тест 6-хвилинної ходьби, форсована життєва ємність легень) було встановлено стабілізацію стану. Результати, отримані при періоді спостереження до 12 років (публікація *Guffon et al., 2024*) свідчать про збереження тенденції щодо покращення функціональних показників або стабілізації стану у дітей з альфа-маннозидозом, у дорослих пацієнтів результати залишались стабільними або дещо знижувались.

За результатами верифікації аналізу профілю безпеки велманазою альфа за даними дослідження rhLAMAN-05 (публікація *Borgwardt et al., 2018*) не було встановлено серйозних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням. Профіль користі та ризику застосування велманази альфа є сприятливим.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування велманази альфа з НПТ для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості має додану користь, проте є більш витратним порівняно із НПТ, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) ([REDACTED] грн/QALY для дітей, [REDACTED] грн/QALY для підлітків та [REDACTED] грн/QALY для дорослих) перевищує 5

ВВП на душу населення у кожній з вікових груп, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Водночас значення показника ICER доцільно інтерпретувати з урахуванням особливостей моделювання даної нозології та необхідності застосування експертних припущень, які у наданій заявником моделі фармакоекономічного аналізу відповідають результатам опитування ключових лідерів думок та експертів Великобританії, які хоча в цілому і не суперечать останнім доступним станом на зараз довгостроковим даним, проте не враховують їх, а також не були валідовані з локальними клінічними експертами. Однак результати моделювання слід інтерпретувати не лише з урахуванням факторів, що впливають на результати аналізу ефективності витрат, але й у контексті того, що альфа-маннозидоз є ультра-орфаним захворюванням, для якого характерні обмежений обсяг клінічних даних та, відповідно, необхідність використання експертних припущень, а єдиною доступною на сьогодні ферментозамісною терапією для лікування пацієнтів із цим захворюванням є велманаза альфа.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовним та послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Проте, представлений розрахунок потреби слід розглядати як орієнтовний з необхідністю періодичного уточнення на основі актуальних даних профільного закладу охорони здоров'я, враховуючи орфаний статус досліджуваної нозології.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування велманази альфа з НПТ є більш витратним, ніж НПТ, що є коректним, – додатковий вплив на бюджет протягом 5 років аналізу при повному переході пацієнтів на терапію велманазою альфа коливається від від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Вплив на бюджет забезпечення 4-5 пацієнтів у частині витрат на заявлений лікарський засіб є середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Проте використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, яка базується на даних опитування ключових лідерів думок та експертів Великобританії, впливає на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ЛАМЗЕДЕ – порошок для розчину для інфузій; по 10 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці; РП UA/18519/01/01, термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026, для лікування пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості в якості ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання щодо можливості включення лікарського засобу до закупівель через застосування процедури договорів керованого доступу відповідно до положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. №61 “Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. №333”.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності велманази альфа для лікування пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості в якості ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

Клінічна ефективність велманази альфа (за даними дослідження rhLAMAN-05 (публікація *Borgwardt et al., 2018*)) з періодом спостереження 52 тижні базується на сурогатній кінцевій точці: застосування велманази альфа порівняно з плацебо призводить до зниження рівня олігосахаридів в сироватці крові на 70,5% зі статистично значущою різницею ($p < 0,001$). За іншими оцінюваними кінцевими точками було отримано клінічно значуще покращення при застосуванні велманази альфа порівняно з плацебо без статистично значущої різниці – тест 3-хвилинної сходової проби (+3%; $p = 0,648$), тест 6-хвилинної ходьби (+1,9%; $p = 0,66$), форсована життєва ємність легень (+8,4%; $p = 0,27$).

При інтерпретації даних результатів варто враховувати, що:

- вони ґрунтуються на невеликій кількості пацієнтів (обмежена статистична потужність дослідження), мають невелику тривалість спостереження та високу варіабельність функціональних показників у пацієнтів з альфа-маннозидозом;
- інформація щодо застосування найкращої підтримуючої терапії (НПТ) в дослідженні rhLAMAN-05 відсутня.

Клінічна ефективність застосування велманази альфа у дітей до 6 років з альфа-маннозидозом (дослідження rhLAMAN-08; $n = 5$, діти віком від 3,7 до 5,9

років, які отримували велманазу альфа 1 мг/кг в/в щотижня протягом ≥ 24 місяців): встановлено зниження рівнів олігосахаридів в сироватці крові, підвищення рівнів IgG й вірогідне покращення функціональних показників та слуху.

Результати Нової глобальної моделі відповіді на лікування при застосуванні велманази альфа (публікація *Harmatz et al., 2018*) свідчать, що після 12 місяців лікування загальну відповідь на лікування було досягнуто у 87% пацієнтів, які отримували велманазу альфа ($n = 15$), порівняно з 30% пацієнтів, які отримували плацебо ($n = 10$).

За даними інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 ($N = 33$) на основі об'єднаної інформації з досліджень I-III фази та програми співчутливого використання досліджуваного лікарського засобу з терміном спостереження до 4 років було отримано статистично значущі результати клінічної ефективності велманази альфа порівняно з вихідним рівнем:

- за оцінкою зміни рівня олігосахаридів у сироватці крові ($p < 0,001$);
- в тесті 3-хвилинної сходової спроби ($p = 0,004$);
- в тесті 6-хвилинної ходьби ($p = 0,05$);
- за оцінкою показників форсованої життєвої ємності легень ($p = 0,007$; $p < 0,001$).

Варто зауважити, що при подовженому періоді спостереження (до 4 років) отримання статистично значущого результату за оцінюваними показниками стало можливим завдяки підвищенню статистичної потужності аналізу, зумовленому об'єднанням даних з кількох досліджень і, відповідно, більшою кількістю пацієнтів. При аналізі даних відповідно до вікових категорій інтегрованого аналізу rhLAMAN-10 було встановлено наявність клінічної ефективності велманази альфа за оцінкою зміни рівня олігосахаридів в сироватці крові для дітей та дорослих, в той час як за іншими показниками перевага зберігалась переважно для пацієнтів, які почали лікування до 18 років. Також потрібно зазначити, що отримані результати щодо наявності клінічної переваги велманази альфа порівняно з вихідним рівнем при періоді спостереження протягом 4 років підтверджуються результатами додатково наданої інформації заявником в дос'є при періоді спостереження до 12 років на основі досліджень rhLAMAN-07 та rhLAMAN-09 (публікація *Guffon et al., 2024*). За оцінкою рівня олігосахаридів у дорослих та дітей були отримані подібні результати. За оцінкою функціональних показників:

- у дитячої когорти пацієнтів зберігалась тенденція щодо покращення або стабілізації стану;
- у дорослих пацієнтів залишались стабільними або дещо знижувались.

Безпечність:

За даними дослідження rhLAMAN-05 (публікація *Borgwardt et al., 2018*) побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, які призводили до припинення участі в дослідженні або летального випадку, не було зафіксовано; зареєстровано 5 серйозних побічних реакцій, 4 з яких були розцінені як не пов'язані з

лікуванням; лише 1 пацієнт, який отримував велманазу альфа, мав рівень антитіл до лікарського засобу > 80 Од/мл (у нього виникли ПР, пов'язані з інфузією).

За даними проаналізованого заявником PSUR від 15.05.2023 року були ідентифіковані важливі ризики при застосуванні велманази альфа, а саме, [REDACTED]. Важливими потенційними ризиками були [REDACTED].

За даними PSUR профіль користі та ризику велманази альфа не змінюється.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні велманази альфа з НПТ порівняно із лише НПТ становить: [REDACTED] грн/LYG для дітей, [REDACTED] грн/LYG для підлітків та [REDACTED] грн/LYG для дорослих; [REDACTED] грн/QALY для дітей, [REDACTED] грн/QALY для підлітків та [REDACTED] грн/QALY для дорослих. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати у кожній віковій групі є неефективними, оскільки значення ICER (грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить [REDACTED] ВВП на душу населення для дітей, [REDACTED] ВВП на душу населення для підлітків та [REDACTED] ВВП на душу населення для дорослих.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію велманазою альфа встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є середнім (у діапазоні 38 000 000 - 100 000 000 грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Якість доказових даних:

Оцінку методологічної якості дослідження rhLAMAN-05 (публікація Borgwardt et al., 2018) було проведено уповноваженим органом і встановлено його прийнятну методологічну якість (встановлено низький ризик систематичної помилки при використанні інструменту «Risk Of Bias – 2 (RoB 2)»).

Організаційні критерії

В Україні та світі не зареєстровані інші лікарські засоби (окрім велманази альфа) із показанням для медичного застосування при альфа-маннозидозі.

В Україні не затверджені уніфікований клінічний протокол або стандарти лікування альфа-маннозидозу, при цьому доступна терапія, яка проводиться у пацієнтів, спрямована на усунення симптомів, уповільнення прогресування та покращення якості життя.

Велманаза альфа не включена до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Велманаза альфа схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA, 2023), а також Клінічною настановою Oscar (2024) до застосування в якості першої ферментозамісної терапії для лікування проявів альфа-маннозидозу, не пов'язаних з ЦНС, у дорослих та дітей.

Велманаза альфа рекомендована (Керівництво з лікування альфа-маннозидозу Британської групи спадкових метаболічних захворювань (Guidance for the treatment of Alpha Mannosidosis, British Inherited Metabolic Diseases Group), 2025 та Моніторинг та координація комплексної допомоги пацієнтам з альфа-маннозидозом: глобальне консенсусне дослідження Делфі (Monitoring and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis: A global Delphi consensus study), 2024 до застосування в якості ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

Велманаза альфа схвалена для лікування альфа-маннозидозу без порушення ЦНС (Терапевтичний бюлетень Американського коледжу медичної генетики та геноміки (Velmanase alfa approved for treatment of non-central nervous system manifestations of alpha-mannosidosis: A therapeutics bulletin of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG))), 2024.

Велманаза альфа рекомендована для лікування пацієнтів з альфа-маннозидозом при неневрологічних проявах захворювання наступними міжнародними клінічними настановами:

- Керівництво з лікування альфа-маннозидозу Британської групи спадкових метаболічних захворювань, 2025;
- Моніторинг та координація комплексної допомоги пацієнтам з альфа-маннозидозом: глобальне консенсусне дослідження Делфі, 2024;
- Клінічна настанова Oscar: Lamzede (велманаза альфа), 2024;
- Терапевтичний бюлетень Американського коледжу медичної генетики та геноміки, 2024;
- Національна організація з орфанних захворювань. Альфа-маннозидоз, 2023.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

Станом на 2023 рік серед 7 пацієнтів з альфа-маннозидозом (3 дорослих, 4 дітей) 4 пацієнти мали неврологічний статус (2 дорослих, 2 дітей). Тому, показання до застосування велманази альфа мали 2 дітей та 1 дорослий.

Станом на 1 січня 2026 року у ДНП «Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України» спостерігається 9 пацієнтів від 6 до 29 років з помірною формою альфа-маннозидозу.

Регресійний аналіз (на основі доступних даних 2018-2023 рр.) показав, що кількість пацієнтів із альфа-маннозидозом може становити від 8 пацієнтів у 2025 році до 12 пацієнтів у 2029 році.

Кількість пацієнтів, яким може бути призначена велманаза альфа у 2026 році – 4, у 2029 році – 5.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Альфа-маннозидоз включено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216. Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування орфанних захворювань є одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 № 1976.

Застосування ЛЗ Велманаза альфа (ЛАМЗЕДЕ) для ферментозамісної терапії у пацієнтів із альфа-маннозидозом дозволить зменшити частоту рецидивних інфекцій (особливо верхніх дихальних шляхів), легеневі інфекції, запалення середнього вуха (у дітей перших 10 років життя), профілакувати приглухуватість, затримку психомоторного розвитку, а у пацієнтів протягом другого та третього десятиліть життя зменшити розвиток поліартропатії, атаксії, м'язової слабкості, аномалій скелета (що потребуватиме допоміжних засобів для ходьби, допоміжного обладнання вдома та інших засобів реабілітації), тобто зменшити інвалідизацію, соціальну ізоляцію, загалом дозволить підвищити якість життя.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 15.01.2026, було надано наступні рекомендації:

1) враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних, результатах економічної доцільності, епідеміологічних даних щодо поширеності нозології, лікарський засіб велманаза альфа (ЛАМЗЕДЕ) для ферментозамісної терапії при неневрологічних проявах захворювання у пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості рекомендовано включити до переліків ЛЗ рекомендованих щодо укладення договорів керованого доступу;

2) включити належну інформацію щодо лікарського засобу Велманаза альфа (ЛАМЗЕДЕ) до Державного формуляра лікарських засобів (випуск 18).

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.