



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

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05  
e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**агалсидаза 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: 12.12.2025.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

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

Станом на 12.12.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

РЕПЛАГАЛ – концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 3,5 мл концентрату у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці;

РП UA/15890/01/01 термін дії необмежений з 23.05.2023.

**Виробник** – Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед (відповідальний за випуск серії) / Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч (відповідальний за випуск серії), Ірландія / Ірландія

Веттер Фарма-Фертігюнґ ГмбХ Енд Ко. КГ (виробництво лікарського засобу, контроль якості серії, візуальна інспекція), Німеччина

Кенджін БайоФарма, ЛТД (дба Емерджент БайоСолушінз (СіБіАй))

<sup>1</sup> <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=515E9DCFF0ACE7AFC2258D1C002FCE0D>

(виробництво лікарського засобу, контроль якості ГЛЗ) / Шайер Хьюмен Дженетік Терапіс (контроль якості ГЛЗ), США

Чарльз Рівер Лабораторіз Айленд Лтд (контроль якості серії) / Кованс Лабораторіз Лімітед (контроль якості серії) / Веттер Фарма-Фертігюнґ ГмбХ Енд Ко. КГ (контроль якості серії), Ірландія/Сполучене Королівство/Німеччина

Емінент Сервісез Корпорейшн (маркування та пакування, дистрибуція готового лікарського засобу) / ДіЕйчЕл Сапплай Чейн (маркування та пакування, дистрибуція готового лікарського засобу), США/Нідерланди.

**Заявник** – Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч, Ірландія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

**РЕПЛАГАЛ**

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**  
agalsidase alfa

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

*діюча речовина:* агалсидаза альфа;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа; 1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;

*допоміжні речовини:* натрію фосфат однозаміщений, моногідрат; полісорбат 20; натрію хлорид; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

**5) форма випуску:**

концентрат для розчину для інфузій.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Реплагал застосовують в дозі 0,2 мг/кг маси тіла через тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 40 хвилин з використанням внутрішньовенної системи з повним фільтром. Не вводити інфузію Реплагалу в одній внутрішньовенній системі одночасно з іншими препаратами.

Лікування Реплагалом повинно проводитись під наглядом лікаря, що має досвід поводження із пацієнтами із хворобою Фабрі або з іншими вродженими метаболічними захворюваннями.

Для пацієнтів, які добре переносять інфузійні введення, є можливим переведення на інфузії в домашніх умовах та введення препарату пацієнтом у присутності відповідальної дорослої особи або особи, яка доглядає за пацієнтом (самостійне введення). Рішення про переведення пацієнта на інфузії в домашніх умовах та/або самостійне введення потрібно приймати після оцінки та рекомендацій лікаря.

Перед переходом на самостійне введення лікар та/або медична сестра повинні провести відповідний інструктаж пацієнта та/або особи, яка за ним доглядає. Доза та швидкість інфузійного введення повинні залишатися постійними в домашніх умовах і не змінюватися без нагляду медичного працівника. Самостійне введення препарату має здійснюватися під пильним контролем лікаря.

Пацієнтам, у яких під час інфузії/самостійного введення в домашніх умовах виникли небажані явища, необхідно негайно припинити інфузійне введення та звернутися до медичного працівника. Наступні інфузії, можливо, доведеться проводити в умовах медичного закладу.

*Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$  років)*

Дослідження за участю пацієнтів віком понад 65 років не проводились, і на сьогодні для таких пацієнтів режим дозування не може бути рекомендований, оскільки безпека та ефективність досі не встановлені.

*Порушення функції печінки*

Дослідження за участю пацієнтів із печінковими порушеннями не проводились.

*Порушення функції нирок*

Для пацієнтів із нирковими порушеннями немає необхідності у коригуванні дози. Тяжкі порушення функції нирок (eGFR < 60 мл/хв) можуть обмежувати ниркову реакцію на ферментозамісну терапію. Щодо пацієнтів на діалізі або після трансплантації нирки доступна лише обмежена інформація, коригування дози не рекомендується.

*Діти.*

Препарат застосовують у педіатричній практиці. Безпека та ефективність застосування препарату Реплагал дітям віком 0–6 років не встановлені.

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

РЕПЛАГАЛ – концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 3,5 мл концентрату у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці; РП UA/15890/01/01 термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 23.05.2023.

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

Агалсидаза альфа каталізує гідроліз глоботріазилкераміду (Gb3, або GL-3), відколюючи термінальний залишок галактози із молекули. Показано, що лікування ферментом зменшує кумуляцію Gb3 у багатьох типах клітин, включаючи ендотеліальні та паренхімальні клітини. Агалсидазу альфа отримують на клітинній лінії людини для забезпечення людського профілю глікозилування, що може впливати на захоплення рецепторами манозо-6-фосфату на поверхні цільових клітин.

Фармакотерапевтична група: Препарати для лікування захворювань травного тракту і порушень обміну речовин. Ферменти. Код АТХ А16А В03.

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

Тривала ензимна замісна терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -галактозидази).

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

Тривала ензимна замісна терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -галактозидази).

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

Хвороба Фабрі включена 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<sup>2</sup>, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/26216.

Хвороба Фабрі та інші рідкісні захворювання не включені до Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832<sup>3</sup> «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) зазначає, що забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки». Метою цієї Концепції є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016 – 2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН<sup>4</sup>.

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

**1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):**

Хвороба Фабрі є найпоширенішим із розладів накопичення в лізосомах, виникає внаслідок недостатньої активності ферменту альфа-галактозидази А ( $\alpha$ -Gal A), що призводить до прогресуючого лізосомального відкладення гліботріаозилцераміду та його похідних у клітинах по всьому тілу, включаючи шкіру, очі, нирки, серце, мозок і периферичну нервову систему<sup>5</sup>.

За даними бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORDD)<sup>6</sup> хвороба Фабрі є рідкісним пан-етнічним захворюванням, тобто зустрічається у всіх расових і етнічних групах, вражаючи чоловіків і жінок. Розрізняють два основних фенотипи захворювання: тип 1 – класичний, і тип 2 – з “пізнім початком”. Обидва фенотипи призводять до ниркової недостатності та/або серцевих захворювань і ранньої смерті.

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

<sup>3</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

<sup>4</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

<sup>5</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>

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

Також згідно з інформацією бази даних NORD за 2019 рік, поширеність хвороби Фабрі становить 1:40 000 – 1:117 000 серед чоловіків та 1 : 20 000 серед жінок, однак ця поширеність недооцінюється. Зокрема широкомасштабні програми скринінгу новонароджених виявили значно вищі показники, що свідчить про недооцінку хвороби, зокрема, в Іспанії поширеність хвороби Фабрі класичного фенотипу була оцінена як 1:7575 новонароджених (0,013 %) <sup>7</sup>; в Італії – 1 на ~3100 новонароджених; у Тайвані – приблизно 1 на 5000 новонароджених хлопчиків. Хвороба Фабрі з “пізнім початком” (яка переважно вражає серцево-судинну, цереброваскулярну або ниркову систему) також є більш поширеною, ніж вважали раніше, а саме, у Північній Італії виявлена захворюваність у співвідношенні 1:7879, усі хворі мали пізній або неklasифікований варіант хвороби Фабрі <sup>8</sup>; у штатах Вашингтон та Іллінойс, США, була подібною – від 1:6000 до 1:9000 чоловіків, <sup>9</sup> тоді як захворюваність у штаті Міссурі становила від 1:2913 до 1:3277 осіб; <sup>10</sup> захворюваність в Угорщині, Австрії та Іспанії становила від 1:3000 до 1:4000 осіб. У Японії частота патогенних варіантів галаксидази (GLA) становить ~1:12000 (чоловіки та жінки) <sup>11</sup>.

Сучасним стандартом лікування пацієнтів із хворобою Фабрі є внутрішньовенна ферментна замісна терапія (далі – ФЗТ) агалсидазою альфа (Replagal, Takeda Pharmaceuticals International AG) або агалсидазою бета (Fabrazyme, Sanofi Genzyme) <sup>12</sup>. Основним принципом ФЗТ є відновлення активності ферменту до рівня, достатнього для розщеплення накопиченого субстрату в тканинах органів. Таким чином ФЗТ запобігає, стабілізує або гальмує прогресуючі відхилення у функціонуванні цих органів до настання незворотних наслідків <sup>13</sup>.

Застосування ФЗТ має обов'язково поєднуватися з оптимальною підтримуючою терапією (терапією супроводу). Це вимагає міждисциплінарного підходу через полісистемний характер хвороби Фабрі та різноманітність її симптомів, згідно з міжнародними та національними протоколами. Відповідно, лікування ускладнень з боку нирок, серця, неврологічних та інших порушень, спричинених хронічним ураженням тканин, поєднують із симптоматичним лікуванням, профілактичними заходами (наприклад, профілактика інсульту за допомогою антитромбоцитарних засобів) та корекцією способу життя (зокрема, уникненням екстремальних температур, які можуть провокувати больові кризи) <sup>14</sup>.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є діти (від 7 років), підлітки та дорослі пацієнти обох статей з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі.

Заявник зауважує, що кількість пацієнтів з рідкісними захворюваннями, яка офіційно є в Україні, та їхня кількість, яка мала б відповідати статистиці, відрізняється у 10-20 разів <sup>15</sup>. У публікації Пічкур Н.О. та ін. «Ліzosомні хвороби накопичення в Україні», 2017 р. зазначено, що частота виявлення хвороби Фабрі

<sup>7</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606714/>

<sup>8</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199132/>

<sup>9</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28728811/>

<sup>10</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29813145/>

<sup>11</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301469/>

<sup>12</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10456687/>

<sup>13</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939530/>

<sup>14</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018\\_10\\_25\\_kn\\_fabri.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018_10_25_kn_fabri.pdf)

<sup>15</sup> Орфанні хвороби: як в Україні рухаються до європейських практик збереження життя <https://lifepravda.com.ua/projects/orfanni-hvorobi-300770/>

та інших лізосомних хвороб накопичення в Україні менша за таку в інших країнах Європи, ймовірно, через значний клінічний поліморфізм і наявність великої кількості хворих дорослого віку. У період з 1989 по 2015 роки в Україні було зафіксовано 14 випадків встановленого діагнозу хвороби Фабрі серед новонароджених, а частота виявлення хвороби становить 0,07 на 100 тисяч живонароджених<sup>16</sup>.

У досьє зазначено, що відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42- 9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) для регресійного аналізу кількості пацієнтів з прогнозом на наступні 5 років необхідний набір даних впродовж щонайменше 5-7 періодів, що передують періоду прогнозування. Проте, як наголошує заявник, епідеміологічних даних про хворобу Фабрі, зібраних в ході аналізу, виявилось недостатньо для проведення регресійного аналізу. Тому для попередньої оцінки потреби системи охорони здоров’я в заявленому лікарському засобі заявником були проаналізовані доступні опубліковані епідеміологічні дані щодо хвороби Фабрі в Україні та світі, а також дані, отримані заявником від Національної дитячої спеціалізованої лікарні “ОХМАТДИТ” (далі – НДСЛ “ОХМАТДИТ”).

Згідно з отриманими заявником даними від НДСЛ “ОХМАТДИТ”, в Україні станом на 2024 рік діагностовано 34 особи з хворобою Фабрі. З них 7 тимчасово виїхали за межі країни, 1 пацієнт перебуває на окупованій території. ФЗТ отримує 16 пацієнтів, з них 10 пацієнтів – агалсидазу бета і 6 пацієнтів – агалсидазу альфа. Серед тих, хто отримує терапію, лише 1 пацієнт віком до 18 років, всі інші – старше 18 років. Тобто 47,1% від усіх хворих (n=16), кому діагностована хвороба Фабрі в Україні, отримують ФЗТ.

Згідно з даними веб-ресурсу Medscape, орієнтовна поширеність хвороби Фабрі становить 1 випадок на 40 000 осіб<sup>17</sup>. Враховуючи загальну чисельність населення України, яка за останніми доступними даними (станом на 01.01.2022)<sup>18</sup> становила 41 167 335 осіб, за підрахунками заявника теоретична кількість пацієнтів з хворобою Фабрі мала б становити приблизно 1029 осіб. Проте, як зазначає заявник, незважаючи на потенційну кількість хворих, фактична кількість діагностованих випадків в Україні, станом на 2024 рік, складає лише 34 особи. Таким чином, частка пацієнтів, у яких хворобу Фабрі було фактично діагностовано, становить лише 3,3% від загальної оціночної кількості.

За даними онлайн-платформи Orphanet<sup>19</sup> середній показник поширеності хвороби Фабрі при народженні становить приблизно 1:15 000, проте зазначено щодо недостатньої діагностики, тому частота може бути вищою. Враховуючи показник народжуваності в Україні у 2021 році<sup>20</sup>, який становив 271 983 осіб на рік, розрахункова щорічна кількість нових випадків хвороби Фабрі у новонароджених мала б становити орієнтовно 18 осіб. Однак, як було зазначено вище, рівень діагностики в Україні є низьким (всього 3,3%). З урахуванням цього показника, очікувана щорічна кількість нових діагностованих випадків хвороби Фабрі за розрахунками заявника становить лише 0,6 пацієнта.

<sup>16</sup> <https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/96f313f7-a6e2-4217-9a65-4c5a0a4ddb8c/content>

<sup>17</sup> <https://emedicine.medscape.com/article/1952086-overview#a3>

<sup>18</sup> [http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2022/zb\\_%D0%A1huselnist.pdf](http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/zb_%D0%A1huselnist.pdf)

<sup>19</sup> <https://www.orpha.net/en/disease/detail/324?name=fabry&mode=name>

<sup>20</sup> [http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2022/zb\\_nasel%20\\_2021.pdf](http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/zb_nasel%20_2021.pdf)

Використовуючи розрахований щорічний приріст пацієнтів, яким діагностується хвороба Фабрі (0,6), а також останні актуальні дані щодо кількості пацієнтів, отримані від НДСЛ “ОХМАТДИТ”, заявником був побудований прогноз чисельності пацієнтів на наступні 5 років (таблиця 1).

**Таблиця 1.** Прогноз кількості пацієнтів із хворобою Фабрі з 2025 по 2029 рр.

| Показники                               | НДСЛ<br>“Охматдит”<br>, 2024 | Розрахований<br>щорічний<br>приріст пацієнтів | Прогноз |      |      |      |      |
|---|------------------------------|---|---------|------|------|------|------|
|   |                              |   | 2025    | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
| Діагностовано осіб (n)                  | 34                           | 0,6   | 35      | 35   | 36   | 36   | 37   |
| Кількість осіб, що отримують ФЗТ (n)    | 16                           | 0,6   | 16      | 17   | 17   | 17   | 17   |
| з них дорослих осіб (n)                 | 15                           | 0,6   | 15      | 16   | 16   | 16   | 16   |
| з них дітей (n)                         | 1                            | 0,6   | 1       | 1    | 1    | 1    | 1    |
| Частка пацієнтів, які отримують ФЗТ (%) | 47,1                         | -   | 47,1    | 47,1 | 47,1 | 47,1 | 47,1 |

За результатами проведеного аналізу та побудованого прогнозу впродовж 5-річного горизонту, заявником було визначено, що потенційна кількість пацієнтів із хворобою Фабрі, яким буде встановлено діагноз, становитиме 35 пацієнтів у 2025 році, 35 пацієнтів у 2026 році, 36 пацієнтів у 2027 році, 36 пацієнтів у 2028 році та 37 пацієнтів у 2029 році. При цьому кількість пацієнтів, які потребуватимуть ФЗТ, становитиме щороку від 16 до 17 осіб. Проте заявник наголошує, що реальна кількість пацієнтів із хворобою Фабрі може бути більшою через складність діагностики та поліморфізм клінічних ознак (близько 1029 пацієнтів).

Також заявник зазначає щодо динаміки зниження частки пацієнтів, які отримують ФЗТ в Україні у 2024 році (47,1%) порівняно з 2023 роком (88%), згідно інформації, отриманої від НДСЛ “ОХМАТДИТ”, та обґрунтовує це двома причинами: вимушеною міграцією у зв’язку з повномасштабними воєнними діями та збільшенням кількості діагностованих пацієнтів в Україні (25 пацієнтів в 2023 році та 34 пацієнти в 2024 році).

*Уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.*

*Відповідно до коментарів робочої групи у клінічній настанові, заснованій на доказах “Хвороба Фабрі” (перегляд 2021 року<sup>21</sup>) зазначено, що діагностика хвороби Фабрі через поліморфність клінічних ознак надскладна. Хворобу Фабрі відносять до пан-етнічних захворювань з поширеністю від одного випадку на 40000-60000 чоловіків до 117000 в загальній популяції Австралії, 476000 – Нідерландів, 15000 – Нової Шотландії. За даними Національного реєстру пацієнтів з хворобою Фабрі США (National Fabry Disease Population)<sup>22</sup>, поширеність хвороби Фабрі серед чоловіків складає 1 хворий на 40000-60000 відповідного населення. Програми скринінгу новонароджених визначили наявність патологічного гену у одного хлопчика з 3000-1300 обстежених, у однієї дівчинки з 400. Таким чином уповноважений орган зазначає, що орієнтовна поширеність хвороби Фабрі (1 : 40 000 осіб) та середній показник поширеності*

<sup>21</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018\\_10\\_25\\_kn\\_fabri.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018_10_25_kn_fabri.pdf)

<sup>22</sup> <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/how-many-people-have-fabrydisease>

хвороби Фабрі при народженні (1:15 000), що використані заявником, відповідають міжнародним даним, верифікованим у ході аналізу.

Також, з метою уточнення кількості пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні уповноважений орган направив запит до НДСЛ "ОХМАТДИТ". Згідно з листом від клінічних фахівців НДСЛ "ОХМАТДИТ" станом на 25 серпня 2025 року в Україні було діагностовано 37 пацієнтів з хворобою Фабрі. Важливо враховувати, що 7 пацієнтів виїхали за межі країни через воєнні дії, 1 пацієнтка померла у 2025 році, і 1 пацієнт перебуває на окупованій території. Фахівці зазначають, що 89% українських пацієнтів з хворобою Фабрі потребують ФЗТ, а станом на зазначену дату 6 пацієнтів перебувають у черзі на лікування. ФЗТ, як правило, не потребують лише жінки без ознак органного ураження та безсимптомні хлопчики до 16 років, яких діагностується невелика кількість. Таким чином, уповноважений орган зазначає, що фактична кількість діагностованих пацієнтів зростає з 34 (2024 рік) до 37 (2025 рік), а потреба у ФЗТ виявилася вищою у 2025 році порівняно з 2024 (89% і 47,1% відповідно).

Отже, проведена уповноваженим органом верифікація фактичного отримання ФЗТ підтверджує дані, надані заявником. В той же час, відповідно до останньої актуальної інформації від НДСЛ "ОХМАТДИТ", 89% українських пацієнтів з хворобою Фабрі потребують ФЗТ (при цьому 6 пацієнтів, на підставі даних за 2025 рік, перебувають у черзі на лікування). Таким чином, хоча фактичні дані, надані заявником станом на 2024 рік, щодо застосування ФЗТ є коректними, зазначена клінічними фахівцями необхідність у ФЗТ (89% пацієнтів) та наявність пацієнтів у черзі, свідчить про потенційно вищу потребу для системи охорони здоров'я України.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі та діти (від 7 років) з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази);

**Втручання (I, intervention)** – агалсидаза альфа, концентрат для розчину для інфузій (0,2 мг/кг через тиждень);

**Компаратор (C, comparator)** – агалсидаза бета, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій (1 мг/кг кожні 2 тижні);

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – неврологічний біль, серцево-судинні розлади, ниркова недостатність, рівень глоботріазилцераміду (Gb3), цереброваскулярні події, шкірні прояви, якість життя; роки життя, скориговані за якістю; смертність, безпека, побічні реакції.

Уповноважений орган зазначає, що роки життя, скориговані на якість, (QALY) не є кінцевими точками для оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, розрахованими на основі проведення фармакоеконічного аналізу.

При обґрунтуванні вибору лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння (далі - компаратор), а саме, агалсидази бета, заявником зазначено наступне:

- наявність відповідного показання агалсидази бета в інструкції для медичного застосування препарату<sup>23</sup>;

- наявність агалсидази бета по 5 і 35 мг у переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 №216<sup>24</sup>;

- укладений договір керованого доступу, що є підставою для закупівлі агалсидази бета за показанням: довготривале ферментозамісне лікування дорослих і дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі<sup>25</sup>;

- наявність рекомендацій щодо застосування агалсидази бета у якості тривалої ФЗТ у пацієнтів з хворобою Фабрі у клінічній настанові, заснованій на доказах “Хвороба Фабрі” (перегляд 2021 року);

- настанови, розроблені міжнародними організаціями та медичними асоціаціями для лікування рідкісних захворювань, містять рекомендації щодо застосування агалсидази бета для ФЗТ пацієнтів з хворобою Фабрі<sup>26 27 28</sup>.

*Уповноважений орган зазначає, що хоч застосування ФЗТ вважається важливим компонентом комплексного лікування пацієнтів із хворобою Фабрі, проте ФЗТ не може усунути вже наявне, часто незворотне, ураження органів. Саме тому, застосування ФЗТ для пацієнтів з хворобою Фабрі не відмінняє, а навпаки має обов'язково поєднуватися з кращою підтримуючою терапією, адже лікування хвороби Фабрі потребує комплексного підходу через полісистемний характер захворювання та різноманітність симптомів.*

*Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору заявником компаратора відповідно до рекомендацій Настанови та додатково зазначаємо наступне:*

- було проведено державну оцінку медичних технологій (далі – ОМТ) лікарського засобу агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі за скороченою процедурою (висновок уповноваженого органу від 04.08.2025<sup>29</sup>) відповідно до звернення МОЗ України щодо продовження дії договору керованого доступу (продлонгація) (виконання підпункту б пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300)<sup>30</sup> та рекомендовано продовження дії договору керованого доступу;

- станом на дату підготовки висновку в реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>31</sup> відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Фабрі, проте відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах “Хвороба Фабрі” (перегляд 2021 року), агалсидаза бета є одним із представників ФЗТ для лікування пацієнтів із

<sup>23</sup> <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=3DA2BAC7CA69BA84C2258CE50031FB0F>

<sup>24</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

<sup>25</sup> [https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status?fbclid=IwY2xjawFYp1NleHRuA2FibQIxMAABHUBAj2btEU7hnA14ID3AvR9-M-rYVZTGli8j9czMxrHfCWCCpz0S1wAnQg\\_aem\\_TiRDJgaplTfCTEg-w279AA](https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status?fbclid=IwY2xjawFYp1NleHRuA2FibQIxMAABHUBAj2btEU7hnA14ID3AvR9-M-rYVZTGli8j9czMxrHfCWCCpz0S1wAnQg_aem_TiRDJgaplTfCTEg-w279AA)

<sup>26</sup> <https://www.hse.ie/search/?q=disease+fabry>

<sup>27</sup> [https://mpssociety.org.uk/files/migrated/925a82\\_98b3d99113d840739fd1b0513c5e81d6-1700469708.pdf](https://mpssociety.org.uk/files/migrated/925a82_98b3d99113d840739fd1b0513c5e81d6-1700469708.pdf)

<sup>28</sup> National Fabry Disease Foundation - Fabry Disease Treatment <https://www.fabrydisease.org/about-fabry-disease/fabry-disease-treatment>

<sup>29</sup> <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/08/vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoyi-ocinkuy-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu-agalsydaza-beta-vid-04.08.2025.pdf>

<sup>30</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-%D0%BF#Text>

<sup>31</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

хворобою Фабрі;

- за даними листа від клінічних фахівців Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ "ОХМАТДИТ", державна програма забезпечує пацієнтів з хворобою Фабрі лише лікарським засобом агалсидаза бета.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган вважає коректним вибір агалсидази бета у якості компаратора для тривалої ензимної замісної терапії у визначеній цільовій популяції, а саме діти (від 7 років), підлітки та дорослі пацієнти обох статей з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі.

**Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє.**

За даними пошукової стратегії, проведеної заявником, як основне джерело для представлення результатів щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора було відібрано систематичний огляд з метааналізом R. El Dib, Goma H., Carvalho R.P., et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease/ Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 25; 7 (7): CD006663 (далі – R. El Dib, 2016)<sup>32</sup>, який включав рандомізовані контрольовані дослідження.

Також заявником додатково наданий аналіз публікацій, які розроблені європейською групою експертів, що мали на меті провести всеохоплюючий систематичний огляд літератури всіх оригінальних статей про ФЗТ у лікуванні хвороби Фабрі, опублікованих до січня 2017 року та представити аналіз результатів лікування окремо для дорослих пацієнтів чоловічої статі, окремо для жіночої статі та окремо для дітей, а саме:

- Spada M., Baron R., Elliott P.M., et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts, Mol Genet Metab. 2019 Mar; 126 (3): 212–223. Epub 2018 Apr 26 (далі – Spada et al., 2019<sup>33</sup> (діти));

- Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B., et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts, Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6:19:100454 (далі – Germain et al., 2019<sup>34</sup> (чоловіки));

- Germain D.P., Arad M., Burlina A., et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts, Mol Genet Metab. 2019 Mar; 126 (3): 224–235. Epub 2018 Sep 27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.007 (далі – Germain et al., 2019<sup>35</sup> (жінки)).

Відповідно до інформації в досьє, метою систематичного огляду з метааналізом R. El Dib, 2016 було оцінити ефективність і безпеку ФЗТ порівняно з іншими втручаннями, плацебо або відсутністю втручання під час лікування хвороби Фабрі.

До огляду включили дев'ять досліджень (загалом 351 пацієнт). Автори систематичного огляду оцінили ризик систематичної похибки в кожному дослідженні. Для цього вони використали інструмент оцінки ризику

<sup>32</sup> <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006663.pub4/full>

<sup>33</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785937/>

<sup>34</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775256/>

<sup>35</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413388/>

систематичної похибки, описаний у Кокранівському посібнику для систематичних оглядів втручань (Higgins 2011<sup>36</sup>). Оцінка ґрунтувалася на аналізі таких доменів: рандомізація, приховування розподілу, засліплення, неповні дані, вибіркоче повідомлення та інші джерела похибки. У включених дослідженнях був невизначений ризик (англ. unclear risk) щодо доменів генерації випадкової послідовності та приховування розподілу втручань, оскільки ця інформація часто була не описана у відповідних публікаціях. Крім того, проведення повного статистичного аналізу було ускладнене через спосіб подання результатів (зокрема, необхідність консервативного аналізу перехресних досліджень та обмежене звітування щодо даних про час до події). У порівнянні, що стосувалося агалсидази альфа, навіть попри використання моделі випадкових ефектів, було виявлено високий рівень гетерогенності ( $I^2 = 91\%$ ) для показника рівня плазмового Gb3 протягом перших шести місяців.

Два дослідження з дев'яти порівнювали саме агалсидазу альфа з агалсидазою бета (Sirrs et al., 2014 та Vedder et al., 2007), проте заявником в досє представлений детальний аналіз лише одного дослідження, що увійшло до систематичного огляду (дослідження Vedder et al., 2007), у якому оцінювали однакові дози агалсидази альфа та агалсидази бета (по 0,2 мг/кг кожні два тижні). У цьому дослідженні (Vedder et al., 2007) за участі 36 пацієнтів, серед тих, які отримували агалсидазу альфа, стався 1 випадок смерті (1/18), тоді як серед пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, не було смертей (0/18). Розраховане відношення ризиків  $RR = 3$ ; з 95 % CI: 0,13– 69,09, що, як зазначає заявник, свідчить про низьку точність через малу кількість даних.

Порівняння між агалсидазою альфа та агалсидазою бета щодо показника «серцеві події» у дослідженні Vedder A.C. et al. 2007 охоплювало дані 29 пацієнтів, яким на початку дослідження проводили ехокардіографічні вимірювання. У групі агалсидази альфа спостерігали 1 випадок серцевих подій із 14 пацієнтів, а у групі агалсидази бета – 2 випадки із 15. Розраховане відношення ризиків ( $RR = 0,47$ ; 95 % CI: 0,05-4,6) вказує на можливу перевагу агалсидази альфа, однак широкий довірчий інтервал відображає значну невизначеність результату через малу вибірку.

Виходячи з цього, заявник робить висновок, що агалсидаза альфа та агалсидаза бета є рівноефективними для пацієнтів з хворобою Фабрі за ключовими клінічними точками та проявами. Водночас, наголошується, що довгостроковий вплив ФЗТ на показники захворюваності та смертності залишається під питанням.

Оцінка методологічної якості систематичного огляду R. El Dib, 2016 заявником була проведена за інструментом AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2). За результатами проведеної оцінки, публікація була класифікована як огляд високої якості. Заявник також звертає увагу на певні обмеження систематичного огляду R. El Dib, 2016, а саме: можливе повторне включення одних і тих же пацієнтів у різні дослідження, що підвищує ризик помилки I типу; обмежену кількість включених досліджень; відсутність даних щодо окремих пацієнтів; а також гетерогенність когорти. Це обумовлено тим, що дослідження рідкісних захворювань, таких як хвороба Фабрі, є вкрай складними

<sup>36</sup> <https://handbook-5-1.cochrane.org/>

через обмежену кількість пацієнтів та хронічний, довгостроковий характер захворювання, що потребує тривалого спостереження.

Як уже було зазначено, додатково заявником в досьє представлено інформацію із систематичних оглядів літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки), *Germain et al., 2019* (жінки) та *Spada et al., 2019* (діти), розроблені європейською групою експертів.

Клінічні докази ефективності ФЗТ у дорослих пацієнтів чоловічої статі (публікація *Germain et al., 2019*) були отримані із 166 публікацій, включаючи 36 матеріалів про клінічні випробування. Найбільше дослідження прямого порівняння між агалсидазою альфа та агалсидазою бета, що включене до даного систематичного огляду, продемонструвало, що 19,4% пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа, і 13,3% пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, досягли комбінованої клінічної кінцевої точки (ниркові, серцево-судинні або цереброваскулярні події або смерть), медіана спостереження становила 59 місяців. Незважаючи на чисельну різницю, вона була статистично незначущою через обмежену потужність дослідження. Заявник зазначає про рівну ефективність застосування обох препаратів відповідно до висновку у публікації *Germain et al., 2019*.

У систематичному огляді літератури *Germain et al., 2019*, який фокусувався на застосуванні ФЗТ у жінок, проаналізовано дані з 67 публікацій, у тому числі 6 клінічних випробувань. Клінічні докази свідчать про значне зниження накопичення глоботріазилцераміду (GL-3) у плазмі та сечі у пацієток, які мали підвищений рівень до лікування. Також було відзначено покращення параметрів серцевої діяльності та якості життя. На даний момент недостатньо даних для висновку про вплив ФЗТ на нервову систему, шлунково-кишкові прояви та больовий синдром у жінок з хворобою Фабрі. Вказаний огляд не містить даних про перевагу застосування агалсидази альфа чи агалсидази бета у жінок.

Систематичний огляд літератури *Spada et al., 2019*, присвячений впливу ФЗТ на клінічні результати у педіатричних пацієнтів, охоплював аналіз даних з 6 публікацій клінічних випробувань та 10 обсерваційних досліджень. За результатами систематичного огляду встановлено, що ФЗТ продемонструвала здатність значно знижувати або нормалізувати рівень GL-3 у плазмі. Крім того, ФЗТ забезпечувала полегшення больового синдрому, покращення шлунково-кишкових симптомів та загальне підвищення якості життя пацієнтів. Автори огляду відзначили, що аналіз ефективності ФЗТ у педіатричній популяції пацієнтів із хворобою Фабрі ускладнюється притаманною гетерогенністю пацієнтів та обмеженою кількістю високоякісних клінічних доказів. Зважаючи на ці методологічні обмеження, проведений систематичний огляд не виявив доведених клінічних переваг одного препарату (агалсидази альфа чи агалсидази бета) над іншим.

Таким чином, у досьє вказано, що оцінка проведених систематичних оглядів літератури щодо застосування ФЗТ у чоловіків *Germain et al., 2019*, у дітей *Spada et al., 2019*, жінок *Germain et al., 2019* не виявили переваг застосування агалсидази альфа чи бета у пацієнтів з хворобою Фабрі.

Враховуючи описані вище результати аналізу систематичного огляду (публікація *R. El Dib et al., 2016*), а також додатково систематичних оглядів літератури (*Germain et al., 2019*, *Spada et al., 2019*, *Germain et al., 2019*), заявник

робить висновок про рівну ефективність застосування агалсидази альфа та агалсидази бета у пацієнтів різних вікових груп та різної статі з хворобою Фабрі.

Також, заявник зазначає, що за даними реєстру клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov, наразі тривають (або мають невизначений статус) дев'ять клінічних досліджень лікарських засобів для лікування хвороби Фабрі, з яких лише одне стосується заявленого, а саме агалсидази альфа.

**Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора** проведені на підставі відібраних заявником шести публікацій у результаті додаткової пошукової стратегії, з них для представлення частоти виникнення побічних реакцій агалсидази альфа у дорослих пацієнтів, проаналізована публікація *Golán et al., 2015*<sup>37</sup>; агалсидази бета – публікації *Hwang et al., 2022*<sup>38</sup>, *Banikazemi et al., 2007*<sup>39</sup>, *Germain et al., 2007*<sup>40</sup>. Для аналізу побічних реакцій у дітей були відібрані 2 публікації: *Schiffmann et al., 2014*<sup>41</sup> і *Wraith et al., 2008*<sup>42</sup>.

#### *Доросла популяція*

Заявник зазначив, що у дослідженні *Golán et al., 2015* тридцять чотири пацієнти були рандомізовані для отримання агалсидази альфа за наступними схемами: 0,2 мг/кг через тиждень (середній вік 50,3 роки; 70 % чоловіків), 0,2 мг/кг щотижня (51,8 роки; 53 % чоловіків), 0,4 мг/кг щотижня (49,4 роки; 40 % чоловіків). Частота виникнення побічних реакцій, що виникали під час лікування, була подібною в усіх трьох групах дослідження. Небезпечна для життя побічна реакція (травматична гематома) виникла у одного пацієнта (група лікування 0,2 мг/кг через тиждень), проте це не було визнано пов'язаним із досліджуваним препаратом. Інший пацієнт помер внаслідок зупинки серця; цю подію також було визнано не пов'язаною з досліджуваним препаратом.

У дослідженні *Hwang et al., 2022* десять пацієнтів (7 чоловіків, 3 жінки) отримували агалсидазу бета в дозі 1 мг/кг кожні два тижні протягом шести місяців. Про жодні серйозні побічні реакції не повідомляли. Також не було зареєстровано побічних реакцій, які б вимагали припинення лікування. Загалом у дев'яти пацієнтів спостерігалось 43 випадки побічних реакцій. Серед усіх зареєстрованих побічних подій ті, що були пов'язані з прийманням досліджуваного препарату, становили 10 випадків у чотирьох пацієнтів (що складає сорок відсотків (40%)). Найбільш частими були загальні розлади, включно з гарячкою та ознобом, а також розлади з боку нервової системи. Усі зареєстровані події мали ступінь тяжкості від легкого до середнього.

Згідно з публікацією *Banikazemi et al., 2007*, 99% пацієнтів під час дослідження мали такі побічні реакції, як риніт, кашель або головний біль. Більшість із цих подій спостерігалися з однаковою частотою як у групі пацієнтів, що отримували агалсидазу бета, так і в групі пацієнтів, що отримували плацебо, і не були пов'язані з медикаментозним лікуванням. Під час фази подвійного сліпого лікування про побічні реакції, пов'язані із втручанням, повідомили 61% пацієнтів у групі агалсидази бета та 32% пацієнтів у групі плацебо. Більшість подій,

<sup>37</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4501226/>

<sup>38</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36123934/>

<sup>39</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17179052/>

<sup>40</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17409312/>

<sup>41</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425121/>

<sup>42</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18346516/>

пов'язаних із лікуванням, були легкими або помірними і класифікувалися як реакції, пов'язані з інфузією (найчастіше озноб і лихоманка). Такі реакції виникли у 55% пацієнтів групи агалсидази бета та у 23% пацієнтів групи плацебо. Більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, спостерігалися протягом перших шести місяців лікування.

Згідно з дослідженням *Germain et al., 2007*, усі 58 пацієнтів мали принаймні одну побічну реакцію з початку лікування агалсидазою бета. Більшість цих реакцій були легкими та не пов'язаними з лікуванням. Найбільш поширеними побічними реакціями, були реакції, пов'язані з інфузією. Вони включали такі симптоми, як озноб, підвищення температури (або лихоманка), зміни чутливості, нудота, головний біль, блювання, припливи, біль у грудях, риніт, свербіж, тремор, задишка, сонливість та акропарестезія. Більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, були оцінені як легкі, при цьому загальна кількість пацієнтів з такими реакціями, помітно зменшилася з часом.

#### *Педіатрична популяція*

Публікація *Schiffmann et al., 2014* містить результати дослідження ТКТ029. Це було відкрите, багатоцентрове, подовжене дослідження тривалістю 6,5 років. У ньому брали участь діти віком 7–17 років (на момент включення), які раніше завершили 26-тижневе відкрите дослідження ТКТ023 (внутрішньовенне введення агалсидази альфа 0,2 мг/кг через тиждень). Дослідження ТКТ029 було поділено на дві фази: до (фаза 1) і після (фаза 2) зміни процесу виробництва агалсидази альфа. До аналізу були включені лише ті пацієнти, які брали участь в обох фазах (перехідна популяція для аналізу безпеки). Фаза 2 розпочалася приблизно через 197-223 тижні (у середньому 210 тижнів) після початкової фази 1 лікування агалсидазою альфа. Побічні реакції категоризували за такими критеріями: ступінь важкості, потенційний зв'язок із досліджуваним препаратом та/або інфузією, а також можливість класифікації як серйозні побічні реакції. Наприкінці фази 2 у всіх одинадцяти пацієнтів спостерігали принаймні одну побічну реакцію, спричинену лікуванням. Більшість цих побічних реакцій мали легку або помірну інтенсивність:

- легкі: у фазі 1 – нуль випадків; у фазі 2 – три випадки (27,3%);
- помірні: у фазі 1 – п'ять випадків (45,5%); у фазі 2 – шість випадків (54,5%).

У дослідженні *Wraith et al., 2008* впродовж 48-тижневого періоду лікування агалсидазою бета було зареєстровано 350 побічних реакцій у 15 пацієнтів. Понад 90 % побічних реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості; 82% не були пов'язаними з лікуванням. Із 62 побічних реакцій, які були пов'язані з лікуванням, 60 (97 %) були пов'язані з інфузією у 6 пацієнтів чоловічої статі, 3 з яких повідомили про події під час однієї інфузії. Найчастіше реєстрували такі побічні реакції, як закладість, лихоманка та риніт; 85 % з них були легкого ступеня тяжкості. Третина побічних реакцій не потребувала жодного втручання; решту вдалося подолати шляхом зниження швидкості інфузії, введення жарознижувальних, антигістамінних та/або стероїдних препаратів, або і того, і іншого разом. Частота побічних реакцій, пов'язаних з інфузією зменшувалася з часом, причому 68 % з них виникали впродовж перших 24 тижнів.

Для отримання об'єктивної оцінки загального рівня частоти виникнення побічних реакцій і зменшення впливу на кінцевий результат невеликих вибірок та різних періодів спостережень заявником було підраховане середнє зважене

числове значення для кожної вікової групи (дорослі та діти).

Оскільки при верифікаційному аналізі уповноваженим органом було встановлено, що підраховане середнє зважене числове значення не враховує різну тривалість періодів спостереження у відібраних дослідженнях, що може впливати на інтерпретацію результатів щодо частоти побічних реакцій, уповноважений орган не представляє ці дані у висновку.

Серйозні побічні реакції мали описовий характер без вказівок на частоту виникнення, тому, як зазначає заявник, вони не були враховані в підсумковому варіанті оцінки частоти виникнення побічних реакцій при застосуванні агалсидази альфа та агалсидази бета.

Також заявником в досьє представлено результати оцінки порівняльної безпеки агалсидази альфа та агалсидази бета за кінцевими точками “будь-які побічні реакції” та “будь-які серйозні побічні реакції” відповідно до одного дослідження (Vedder et al., 2007), що увійшло до систематичного огляду з метааналізом R. El Dib et al., 2016. За результатами порівняння встановлено:

- відносний ризик частоти виникнення будь-яких побічних реакцій при застосуванні агалсидази альфа ( $n/N = 2/18$ ) порівняно з агалсидазою бета ( $n/N = 5/16$ )  $RR = 0,36$  (95 % CI: 0,08–1,59)). Незважаючи на те, що отримане значення (RR) менше одиниці (що формально вказує на нижчий ризик для агалсидази альфа), 95% довірчий інтервал перетинає одиницю, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між профілями безпеки обох лікарських засобів за кінцевою точкою «будь-які побічні реакції»;

- відносний ризик частоти виникнення будь-яких серйозних побічних реакцій при застосуванні агалсидази альфа ( $n/N = 1/18$ ) порівняно з агалсидазою бета ( $n/N = 3/16$ )  $RR = 0,3$  (95 % CI: 0,03–2,57). Отримане значення (RR) показує тенденцію на користь агалсидази альфа, проте статистично значущої різниці між препаратами немає, оскільки довірчий інтервал включає 1.

Таким чином, заявник робить висновок про відсутність статистично значущої різниці при застосуванні двох технологій – агалсидази альфа та агалсидази бета на основі дослідження (Vedder et al., 2007), що увійшло до систематичного огляду з метааналізом R. El Dib et al., 2016.

Додатково в досьє також проаналізовано періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), який охоплює період з 04.08.2021 р. по 03.08.2024 р., а також дані про безпеку кумулятивних побічних реакцій на лікарський засіб агалсидазу альфа (Adverse Drug Reaction, ADR).

Загалом на підставі аналізу даних клінічних досліджень, опублікованої літератури, а також сукупних даних щодо безпеки, отриманих як у клінічних дослідженнях, так і з постмаркетингових повідомлень про побічні реакції заявник робить висновок, що профіль користі та ризику ФЗТ агалсидазою альфа залишається позитивним.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа та агалсидази бета та зазначає наступне.

Систематичний огляд з метааналізом R. El Dib et al., 2016, обраний заявником як основне джерело, включав рандомізовані та квазірандомізовані контрольовані клінічні випробування за участю пацієнтів з хворобою Фабрі будь-

якого віку та ступеня тяжкості, діагноз яких встановлено за прийнятими критеріями (концентрація ферментативної активності або аналіз мутацій). Його метою була оцінка ефективності та безпеки ФЗТ порівняно з іншими втручаннями, плацебо або з відсутністю втручань при лікуванні хвороби Фабрі. Варто звернути увагу, що в даному систематичному огляді з метааналізом досліджувалися будь-які дозування, при цьому мінімальний термін застосування становив один місяць.

Первинні показники результатів для цього систематичного огляду включали: зміни концентрації глоботріаозілцераміду (Gb3) у плазмі та тканинах; смертність від усіх причин; біль, виміряний за опитувальником болу Макгілла, зокрема, акропарестезія та кризи Фабрі.

Вторинні показники включали: оцінка функціонального стану нирок (зокрема, зміни рівня креатиніну в сироватці, протеїнурії, кліренсу креатиніну та інуліну); симптоми та ускладнення захворювання: моніторинг виникнення та прогресування ниркової недостатності, шкірних, цереброваскулярних та серцевих ускладнень; визначення відкладень Gb3 у мікросудинних капілярних ендотеліальних клітинах біопсійних зразків; побічні реакції та якість життя.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості зазначеного систематичного огляду з метааналізом (R. El Dib et al., 2016) за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews<sup>43</sup>) та підтверджено високу методологічну якість, що була визначена заявником.

Загалом, до даного систематичного огляду увійшло дев'ять рандомізованих клінічних досліджень, проте лише два дослідження з дев'яти порівнювали агалсидазу альфа та агалсидазу бета між собою (Sirrs et al., 2014 та Vedder et al., 2007). За висновками авторів систематичного огляду, зазначені дослідження мали низький ризик упередженості.

У дослідженні Sirrs et al., 2014 наявні результати лише щодо композитної кінцевої точки, що включала ниркові (діаліз, трансплантація або зниження швидкості клубочкової фільтрації на 50%), серцеві (госпіталізація через серцеву подію), неврологічні (інсульт або раптова одностороння втрата слуху) події або смерть, яка не відповідала первинним і вторинним кінцевим точкам, визначеним авторами у систематичному огляді R. El Dib et al., 2016. Тому результати щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа порівняно з агалсидазою бета з дослідження Sirrs et al., 2014 не були представлені авторами систематичного огляду.

Проте заявником було детально проаналізовано дослідження Vedder et al., 2007, результати якого також описані систематичному огляді R. El Dib et al., 2016. Уповноважений орган зауважує, що у дослідженні Vedder et al., 2007 порівнювали еквівалентні дози (0,2 мг/кг) для агалсидази альфа та агалсидази бета. При цьому згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями та настановами, що регламентують сучасний підхід щодо ведення пацієнтів з хворобою Фабрі, інструкцією для медичного застосування, а також клінічною настановою, заснованою на доказах “Хвороба Фабрі” (перегляд 2021 року),

<sup>43</sup> [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)

агалсидаза бета застосовується в дозуванні 1,0 мг/кг. Враховуючи вищезазначене, результати дослідження Vedder et al., 2007 не можуть вважатися релевантними для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу та компаратора для цільової популяції в Україні.

З огляду на нерелевантність дозування агалсидази бета у вищезазначеному дослідженні, уповноваженим органом було прийнято рішення проаналізувати інші наявні докази, які відповідають визначеному клінічному питанню, а також рекомендаціям щодо оцінки ефективності при орфанних захворюваннях. Так, відповідно до рекомендацій п.4.1.5. Настанови, у випадках повільно прогресуючих та рідкісних (орфанних) захворювань, коли статистичної потужності недостатньою для отримання релевантної частоти подій доцільно використовувати результати композитних кінцевих точок. Враховуючи рекомендації Настанови та те, що у дослідженні Sirrs et al., 2014, що було включене до систематичного огляду R. El Dib et al., 2016, оцінювали вплив агалсидази альфа та агалсидази бета в дозуваннях, що відповідають визначеному клінічному питанню (0,2 мг/кг та 1,0 мг/кг відповідно), дане дослідження було додатково проаналізовано уповноваженим органом.

Дослідження Sirrs et al., 2014 було загальнонаціональним дослідженням усіх пацієнтів з хворобою Фабрі у Канаді віком від 5 до 85 років. Це випробування розглядало дві когорти осіб, які отримували ФЗТ в рамках Канадської ініціативи з хвороби Фабрі (Canadian Fabry Disease Initiative, CFDI). Зокрема до когорти 1b було включено 67 пацієнтів, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до групи агалсидази бета (1 мг/кг кожні два тижні) або агалсидази альфа (0,2 мг/кг кожні два тижні); медіана спостереження становила 59 місяців.

На основі аналізу даних когорти 1b дослідження Sirrs et al., 2014, не виявлено статистично значущих відмінностей за композитною кінцевою точкою ниркових, серцевих, неврологічних подій або смерті між пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа та агалсидазу бета (HR 1,29;  $p = 0,67$ ), однак потужність дослідження за оцінкою авторів була обмежена. Композитна клінічна кінцева точка була досягнута у 19,4% пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа та у 13,3% пацієнтів, які отримували агалсидазу бета ( $p = 0,57$ ).

Також відповідно до рекомендацій п.4.2.1. Настанови, уповноважений орган додатково проаналізував систематичний огляд з метааналізом когортних досліджень R. El Dib et al., 2017<sup>44</sup> для узагальнення наявних доказів і формування більш повних висновків щодо ефективності та безпеки застосування заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора.

Метою систематичного огляду з метааналізом R. El Dib et al., 2017 було оцінити ефективність та безпеку ФЗТ при хворобі Фабрі. У зазначений систематичний огляд було включено 77 когортних досліджень, з яких 29 когортних досліджень, в яких вивчали агалсидазу альфа; в 31 когортному дослідженні – агалсидазу бета та в 20 дослідженнях приймали участь неліковані пацієнти. Загальна кількість учасників становила 15 305 пацієнтів.

Авторами було проведено метааналіз пропорцій. Результати

<sup>44</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296917/>

проаналізовано як дихотомічні змінні з відповідними довірчими інтервалами (confidence interval, 95% CI).

Згідно даних систематичного огляду з метааналізом когортних клінічних досліджень R. El Dib et al., 2017, уповноваженим органом було встановлено такі ключові результати:

- смертність від усіх причин була зафіксована у 9% (95% CI 0,03 - 0,16) пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа та у 4,4% (95% CI 0,002 - 0,201) пацієнтів, що отримували агалсидазу бета; 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої різниці між групами;

- частота виникнення ниркових ускладнень у пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа – 15,3% (95% CI 0,048 - 0,303), агалсидазу бета – 6% (95% CI 0,04 - 0,07); 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої відмінності між групами;

- частота виникнення серцево-судинних порушень у пацієнтів групи агалсидази альфа – 28% (95% CI 0,07-0,55) та агалсидази бета – 7% (95% CI 0,05 - 0,08); 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої відмінності між групами;

- частота виникнення цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа становила 11,1% (95% CI 0,058-0,179), агалсидазу бета – 3,5% (95% CI 0,024-0,046). 95% довірчі інтервали не перетиналися, що може свідчити про переваги агалсидази бета щодо зниження ризику цереброваскулярних порушень, порівняно з агалсидазою альфа. Однак при інтерпретації зазначених результатів варто враховувати, що кількість пацієнтів, що отримували агалсидазу бета була значно більшою (1062 пацієнти) порівняно з кількістю пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа (461 пацієнт), що вплинуло на розмір довірчих інтервалів. Також слід зважати на високий ступінь гетерогенності ( $I^2 = 70,5\%$ ) в усіх аналізах для агалсидази альфа, що може бути пов'язано із дизайном досліджень (когортні) або базовими характеристиками пацієнтів.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації R. El Dib et al., 2017 за інструментом AMSTAR 2 та встановлено прийнятну методологічну якість. Необхідно враховувати низку важливих обмежень цього метааналізу пропорцій, а саме: істотну неоднорідність клінічних результатів у всіх проаналізованих когортах, що пояснюється клінічними та методологічними відмінностями між включеними дослідженнями.

За результатами верифікаційного аналізу профілю безпеки, проведеного уповноваженим органом на основі даних з окремих публікацій (Golaj et al., 2015; Hwang et al., 2022, Vanikazemi et al., 2007, Germain et al., 2007; Schiffmann et al., 2014 і Wraith et al., 2008) можна припустити, що ймовірно обидва лікарські засоби демонструють порівняний профіль безпеки при лікуванні хвороби Фабрі.

Отже, оскільки в систематичному огляді з метааналізом El Dib R. et al., 2016 висновки представлені на основі лише одного дослідження (Vedder et al., 2007), у якому дозування агалсидази бета не відповідає визначеному компаратору, його результати щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа та агалсидази бета не можуть бути екстрапольовані на цільову популяцію в Україні. За результатами дослідження Sirrs et al., 2014

(медіана спостереження становила 59 місяців) композитної кінцевої точки, що включала ниркові, серцеві, неврологічні події або смерть, досягли 19,4% пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа та 13,3% пацієнтів, які отримували агалсидазу бета ( $p=0,57$ ). Згідно з даними систематичного огляду з метааналізом когортних досліджень El Dib R. et al., 2017, представлені результати можуть свідчити про відсутність статистично значущої різниці за точками смертність від усіх причин, частота виникнення ниркових ускладнень та частота виникнення серцево-судинних порушень для заявленого лікарського засобу та компаратора та можливу перевагу агалсидази бета щодо частоти виникнення цереброваскулярних ускладнень. Крім того, додатково представлені заявником дані з опублікованих європейських систематичних оглядів літератури (Germain et al., 2019 (чоловіки); Germain et al., 2019 (жінки); Spada et al., 2019 (діти)) підтверджують ефективність ФЗТ в цілому, але не демонструють переваги використання одного лікарського засобу порівняно з іншим. Профіль безпеки агалсидази альфа та агалсидази бета можна вважати зіставними для визначеної цільової популяції.

На основі зазначеного вище, можна зробити припущення, що ефективність та профіль безпеки агалсидази альфа та агалсидази бета можуть бути співставними. Наразі немає чітких даних, які б свідчили про клінічну перевагу одного лікарського засобу над іншим.

Уповноважений орган зауважує, що незважаючи на ефективність ФЗТ, як важливого компоненту комплексного лікування хвороби Фабрі, обов'язково необхідним є поєднання з кращою підтримуючою терапією та корекцією способу життя через полісистемний та незворотний характер уражень органів при хворобі Фабрі.

Агалсидаза альфа не включена до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей<sup>45</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України агалсидаза альфа відсутня у **Державному формулярі лікарських засобів**, затвердженому наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»<sup>46</sup>.

У **Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги**<sup>47</sup> відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Фабрі.

Зазначаємо про наявність *Клінічної настанови, заснованої на доказах* (Державний експертний центр МОЗ України, НДСЛ "ОХМАТДИТ", перегляд 2021 року). Згідно з наявними рекомендаціями, і агалсидаза альфа, і агалсидаза бета є ефективними засобами ФЗТ при хворобі Фабрі, оскільки сприяють зниженню накопичення глоботріаозилцераміду. Важливо, що вибір та призначення одного з цих препаратів має здійснюватися індивідуально для

<sup>45</sup> <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

<sup>46</sup> [https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn\\_971\\_13062025\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf)

<sup>47</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/)

кожного пацієнта, з урахуванням клінічної картини та потенційних ризиків<sup>48</sup>.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови, що регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів з хворобою Фабрі.

### **1. Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії для лікування хвороби Фабрі, 2024 (HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease)<sup>49</sup>**

ФЗТ рекомендована для пацієнтів віком до 16 років із підтвердженим діагнозом хвороба Фабрі, які відповідають критеріям початку лікування:

- агалсидаза альфа (Replagal®) 0,2 мг/кг кожні 2 тижні;
- агалсидаза бета (Fabrazyme®) 1 мг/кг кожні 2 тиж.

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

### **2. Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії Програма “Ліки, що рятують життя” – Хвороба Фабрі – Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2024 року (Life Saving Drugs Program – Fabry disease – Guidelines)<sup>50</sup>**

Медикаментозне лікування, за державні кошти в рамках Програми “Ліки, що рятують життя”, доступне для відповідних пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі. Наразі лікування хвороби Фабрі за державні кошти в рамках Програми проводиться трьома лікарськими засобами – агалсидаза альфа (0,2 мг/кг на два тижні), агалсидаза бета (1 мг/кг на два тижні) та мігаластат (150 мг кожен другий день).

### **3. Національний фонд боротьби з хворобою Фабрі, 2023 (National Fabry Disease Foundation, NFDF)<sup>51</sup>.**

Ефективне лікування хвороби Фабрі вимагає мультидисциплінарного підходу. Комплексна терапія включає внутрішньовенне введення препаратів для ФЗТ або пероральну шаперонну терапію, звичайне медикаментозне лікування та допоміжні методи, а також може містити корекцію способу життя і профілактичні препарати.

Препарати, схвалені для лікування хвороби Фабрі:

- агалсидаза бета (Fabrazyme®), виробництва Sanofi, є одним із комерційно схвалених препаратів для лікування хвороби Фабрі в США та інших країнах. Його вводять внутрішньовенно зазвичай кожні два тижні в дозі 1 мг на кілограм маси тіла;

- агалсидаза альфа (Replagal®), виробництва Takeda, є ще одним схваленим внутрішньовенним ФЗТ. Його також вводять внутрішньовенно кожні два тижні в дозі 0,2 мг на кілограм маси тіла. Replagal® доступний у багатьох країнах, але не схвалений у США;

- мігаластат (Galafold™), виробництва Amicus Therapeutics (не зареєстрований в Україні);

- пегунігалсидаза альфа (Elfabrio®), виробництва Protalix (не зареєстрований в Україні).

<sup>48</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018\\_10\\_25\\_kn\\_fabri.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2018_10_25_kn_fabri.pdf)

<sup>49</sup> <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-guidelines-for-the-treatment-of-fabry-disease.pdf>

<sup>50</sup> <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-08/life-saving-drugs-program-fabry-disease-guidelines.pdf>

<sup>51</sup> <https://www.fabrydisease.org/about-fabry-disease/fabry-disease-treatment>

#### **4. Британська група з вивчення спадкових метаболічних захворювань. Настанова з лікування хвороби Фабрі. (British Inherited Metabolic Diseases Group, BIMDG. Guidelines for the treatment of Fabry Disease), 2020.**

Слід зазначити, що на момент підготовки даного висновку з'явилися оновлені клінічні практичні рекомендації BIMDG. Настанова з лікування хвороби Фабрі (Guidelines for the treatment of Fabry Disease, 2025)<sup>52</sup>, проте основні положення та принципи, викладені в документі, залишилися незмінними.

Рекомендації щодо ФЗТ для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі:

1) для пацієнтів віком <16 років: агалсидаза альфа (Replagal®); агалсидаза бета (Fabrazyme®).

2) для дорослих пацієнтів (≥16 років) з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі і відповідністю критеріям початку лікування: агалсидаза бета (Fabrazyme®) 1 мг/кг кожні 2 тижні (у деяких випадках 0,3 мг/кг щодня) або агалсидаза альфа (Replagal®) 0,2 мг/кг через тиждень.

#### **5. Настанова з лікування хвороби Фабрі в Канаді, 2017 (Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines, 2017)<sup>53</sup>.**

##### Рекомендації

ФЗТ передбачає лікування з регулярними і частими внутрішньовенними інфузіями ферменту кожні 2 тижні впродовж усього життя пацієнта. Існує два препарати для ФЗТ, схвалені Міністерством охорони здоров'я Канади. Загальні назви цих препаратів – агалсидаза альфа та агалсидаза бета (ТН Replagal® та Fabrazyme® відповідно). ФЗТ була схвалена в Канаді для лікування хвороби Фабрі у 2004 році, і її слід розглядати для всіх пацієнтів із підтвердженою хворобою Фабрі, будь-якого віку та статі, які відповідають специфічним критеріям захворювання.

*Вибір ФЗТ та дозування. Хоча стандартні дози агалсидази альфа (0,2 мг/кг) та агалсидази бета (1,0 мг/кг) відрізняються, дані п'яти- та восьмирічного спостереження Канадського реєстру хвороби Фабрі (Canadian Fabry Disease Initiative, CFDI) показують, що результати лікування обома препаратами є еквівалентними. Дані з CFDI свідчать про можливе підвищення ризику ускладнень протягом перших 6 місяців після зміни препарату, що призводить до висновку, що оптимальне лікування – це не змінювати медикаменти, якщо це можливо. Враховуючи брак даних на підтримку альтернативних доз та режимів дозування, а також можливі ризики, зміну препарату, дози чи режиму дозування найкраще проводити під час проведення клінічного дослідження.*

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації.

**Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Фабрі у педіатричних пацієнтів: документ Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології, 2022 року (Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN))<sup>54</sup>**

<sup>52</sup> <https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2025/07/2025.05.30.Fabry-Clinical-Guidance.pdf>

<sup>53</sup> <https://www.fabrycanada.com/content/uploads/Final-Can-FD-Treatment-Guidelines-2017Oct18.pdf>

<sup>54</sup> <https://www.scielo.br/j/jbn/a/w4dPBHwvcPQRTbzHCz5QNLw/?format=pdf&lang=en>

Відповідно до консенсусу, розробленого Комітетом з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології, було сформовано стандартизовані рекомендації щодо діагностики та лікування ниркових уражень при хворобі Фабрі у дітей. Метою терапії є її ранній початок, що допомагає запобігти незворотним ушкодженням органів і мінімізувати симптоми, зважаючи на ризики побічних ефектів.

Для лікування доступні агалсидаза альфа (для дітей від 7 років) та агалсидаза бета (від 8 років). Також з 16 років може застосовуватися пероральний шаперон мігаластат, але лише для пацієнтів з чутливими міссенс-мутаціями.

Пацієнтам із симптомами, незалежно від статі, слід починати ФЗТ навіть за наявності легких проявів. У педіатричній практиці біопсія нирки може бути використана для підтвердження наявності відкладень GL3, що обтяжує початок лікування. Для безсимптомних хлопчиків з класичною мутацією ФЗТ показана з 7–8 років, хоча існують різні погляди щодо віку початку терапії. Рішення можуть прийматися індивідуально, враховуючи такі фактори ризику, як патогенний варіант гена GLA, сімейний анамнез, рівень lyso-GL3 у плазмі. Питання початку лікування у хлопчиків до 7 років залишається суперечливим через відсутність досліджень. Для безсимптомних дівчаток чітких рекомендацій немає, але показання можуть базуватися на тяжкості мутації, прогресуючому зростанні lyso-GL3 або результатах ХСІ-тестування. Ідеальним вважається початок ФЗТ до появи мікроальбумінурії.

Пацієнти з фенотипом пізнього початку повинні перебувати під спостереженням, а лікування починати при появі будь-яких симптомів. У пацієнтів з варіантами невідомого значення для визначення патогенності варіанта та обґрунтування терапії рекомендується обстеження сім'ї та використання інструментів прогнозування.

**Протокол діагностики, оцінки та лікування хвороби Фабрі в Нідерландах, 2021 (Protocol of diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands)<sup>55</sup>**

ФЗТ наразі є єдиним методом лікування хвороби Фабрі, доступним у Нідерландах. Існують дві її форми:

- агалсидаза альфа (Replagal), що виробляється у фібробластах людини та зареєстрована в дозі 0,2 мг/кг один раз на два тижні;

- агалсидаза бета (Fabrazyme), що виробляється в клітинах яєчника китайського хом'яка та зареєстрована в дозі 1,0 мг/кг один раз на два тижні.

Спочатку повідомлення про ефективність обох рекомбінантних ферментних препаратів були позитивними: вони демонстрували виведення матеріалу, що накопичувався, в біоптатах серця та нирок, а також потенційний захист їхньої функції.

Незважаючи на це, останні дані показують, що нові клінічні події (такі як розвиток термінальної стадії ниркової недостатності, інфаркт міокарда, фібриляція шлуночків або цереброваскулярні події) можуть виникати під час лікування ФЗТ. Факторами ризику прогресування захворювання під час ФЗТ є

<sup>55</sup><https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>

чоловіча стать, класичний фенотип та збільшення віку на момент початку лікування. Інші фактори ризику включають зниження функції нирок, протейнурію, гіпертрофію та фіброз серця, гіпертензію та наявність подій до початку ФЗТ. Раніший початок ФЗТ, особливо у чоловіків з класичною хворобою Фабрі, може покращити результати лікування.

Не всім пацієнтам, яким діагностовано хворобу Фабрі, необхідна ФЗТ, оскільки не у всіх пацієнтів з фенотипом “пізнього початку” та не у всіх жінок з класичною формою розвинулися симптоми. Тому для оцінки доцільності лікування дуже важливий ретельний моніторинг ознак ураження органів у цих пацієнтів. Крім того, якщо прогресування захворювання відбувається попри ФЗТ, може бути доцільним припинити лікування, якщо подальшої користі не очікується. Для прийняття зваженого рішення щодо початку або припинення ФЗТ у пацієнтів з хворобою Фабрі проводяться засідання індикаційного комітету раз на два місяці за участю мультидисциплінарної команди, до якої входять кардіолог, нефролог, невролог, клінічний генетик і два метаболічні спеціалісти, щоб досягти збалансованого рішення.

**Хвороба Фабрі. Національний протокол діагностики та лікування Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2021 року (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Fabry)<sup>56</sup>**

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

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

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

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

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

### Лікування дітей

<sup>56</sup>[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3301584/en/maladie-de-fabry](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301584/en/maladie-de-fabry)

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

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

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

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

**Консенсусні рекомендації щодо діагностики, ведення та лікування хвороби Фабрі у дітей, 2019 року (Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients)<sup>57</sup>**

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

У 2001 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило два лікарські засоби ФЗТ. Обидва лікарські засоби застосовуються протягом усього життя і вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії кожні два тижні. Агалсидаза альфа схвалена для дітей та підлітків віком від 7 років у дозі 0,2 мг/кг. Агалсидаза бета дозволена дітям і підліткам віком від 8 років у дозі 1,0 мг/кг. На сьогоднішній день агалсидаза бета є єдиним лікарським засобом, схваленим Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США для лікування хвороби Фабрі.

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

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

На даний момент немає даних, які б підтверджували ініціацію ФЗТ у безсимптомних дівчаток, але дівчаткам, гетерозиготним за хворобою Фабрі і віком від 7 років, слід запропонувати *XCI*-тестування (*X chromosome inactivation*

<sup>57</sup><https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cege.13546>

testing) та, у разі виявлення експресії мутантного алеля *GLA*, розглянути застосування ФЗТ.

Відповідно до аналізу міжнародних клінічних настанов, лікування хвороби Фабрі, яке включає ФЗТ та симптоматичну терапію, повинно проводитись під контролем кваліфікованого лікаря та мультидисциплінарної команди. Застосування ФЗТ, а саме агалсидази альфа в дозі 0,2 мг/кг або агалсидази бета в дозі 1,0 мг/кг з інтервалом у два тижні, показане пацієнтам із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі, за наявності ураження нирок, серця, судин або невропатичного болю.

Для чоловіків з класичним фенотипом лікування може бути розпочато з 16 років, навіть за відсутності симптомів. При наявності ранніх ознак ураження органів терапія є обов'язковою.

Жінки з класичним фенотипом та чоловіки з фенотипом «пізнього початку» повинні розпочинати лікування при виявленні ранніх ознак ураження нирок, серця чи центральної нервової системи.

Для жінок з фенотипом «пізнього початку» ФЗТ розглядається виключно при наявності клінічних проявів.

Щодо дітей, агалсидаза альфа схвалена для застосування з 7 років, а агалсидаза бета – з 8 років. У США схвалено лише агалсидазу бета. ФЗТ може бути розглянута для хлопчиків із класичним фенотипом у віці 7-8 років, якщо у них спостерігаються симптоми, такі як невропатичний біль, альбумінурія, ураження шлунково-кишкового тракту чи серця. Показаннями також є високий рівень *lysoGb3*, патогенний варіант гена *GLA* та низька активність ферменту  $\alpha$ -галактозидази А. Для гетерозиготних дівчаток з 7 років рекомендується проведення ХСІ-тестування (*X chromosome inactivation testing*) для оцінки доцільності ФЗТ.

Рішення про припинення ФЗТ приймається у низці випадків, включаючи недотримання пацієнтом режиму лікування (пропуск більше 50% інфузій), відмову від регулярного медичного спостереження, виникнення тяжких інфузійних реакцій, а також за бажанням пацієнта. Терапія також може бути припинена при досягненні термінальної стадії ниркової недостатності, що супроводжується серцевою недостатністю (IV клас за NYHA), за очікуваної тривалості життя менше ніж один рік, при значному зниженні когнітивних функцій або при відсутності клінічного ефекту, зокрема щодо невропатичного болю після року лікування.

**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 агалсидази альфа порівняно із агалсидазою бета в досьє була оцінена із застосуванням методу мінімізації витрат (*cost minimization*). Вибір методу мінімізації витрат заявник обґрунтував тим, що за результатами проведеного порівняльного клінічного аналізу, а також аналізу безпеки, не було виявлено статистично значущої різниці за визначеними клінічними показниками, які оцінюють при хворобі Фабрі (ниркові, серцево-судинні, цереброваскулярні

події тощо) (Spada et al., 2019 для дітей, Germain et al., 2019 для чоловіків та Germain et al., 2019 для жінок). Заявником зазначено, що агалсидаза альфа та агалсидаза бета є терапевтично еквівалентними за механізмом дії, клінічною ефективністю та профілем побічних реакцій, що підтверджено результатами клінічного аналізу.

*Варто зазначити, що автори систематичних оглядів (Spada et al., 2019 для дітей, Germain et al., 2019 для чоловіків та Germain et al., 2019 для жінок) не мали на меті представити саме результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази альфа порівняно з агалсидазою бета (що є об'єктом проведення державної ОМТ), а мали на меті провести всеохоплюючий систематичний літературний огляд всіх опублікованих оригінальних статей щодо застосування ФЗТ при лікуванні хвороби Фабрі, доступних до січня 2017 року.*

*В той же час, як зазначено у пункті 3.2 висновку, можна зробити припущення, що ефективність та профіль безпеки лікарських засобів агалсидази альфа та агалсидази бета можуть бути співставними, тому обраний заявником метод фармакоеконічного аналізу був прийнятий уповноваженим органом, оскільки на даний час немає переконливих доказів переваги одного лікарського засобу над іншим.*

Оскільки прямі медичні витрати, пов'язані із застосуванням агалсидази альфа і агалсидази бета, корелюють із масою тіла пацієнта, яка залежить від віку, для оптимізації розрахунків заявником було згруповано пацієнтів у 3 вікові категорії (дитяча, підліткова і доросла), в межах яких були розраховані середні значення витрат на однорічний курс лікування.

Результати фармакоеконічного аналізу порівняння агалсидази альфа та агалсидази бета за даними заявника наведено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати фармакоеконічного аналізу агалсидази альфа за даними заявника

| Етап | Розділ               | Опис   |
|------|----------------------|--|
| 1    | Вступ                | Оцінювана технологія: агалсидаза альфа + краща підтримуюча терапія.<br>Компаратор: агалсидаза бета + краща підтримуюча терапія;<br>Модель мінімізації витрат було побудовано в MS Excel. |
| 2    | Контекст дослідження | Цільова популяція: дорослі та діти віком $\geq 7$ років з діагностованою хворобою Фабрі (дефіцит $\alpha$ -галактозидази А), яким показана тривала ФЗТ.                                  |
|      |                      | Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.  |
|      |                      | Часовий горизонт моделювання аналізу методом мінімізації витрат становить 1 рік.   |
|      |                      | З огляду на 1-річний часовий горизонт дисконтування витрат не проводилось.   |
|      |                      | Дані щодо клінічної ефективності: Клінічна ефективність для популяції пацієнтів чоловічої статі Germain et al, 2019 <sup>58</sup> ; для  |

<sup>58</sup>Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Namdar M, Nowak A, Oliveira JP, Pieroni M, Viana-Baptista M, Wanner C, Spada M. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100454. PMID: 30775256; PMCID: PMC6365982.

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | <p>популяції пацієнтів жіночої статі Germain et al, 2019<sup>59</sup> для популяції дитячого віку Spada et al, 2019<sup>60</sup>.</p> <p><i>Варто зазначити, що автори систематичних оглядів (Spada et al., 2019 для дітей, Germain et al., 2019 для чоловіків та Germain et al., 2019 для жінок) не мали на меті представити саме результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази альфа порівняно з агалсидазою бета (що є об'єктом проведення державної ОМТ), а мали на меті провести всеохоплюючий систематичний літературний огляд всіх опублікованих оригінальних статей щодо застосування ФЗТ при лікуванні хвороби Фабрі, доступних до січня 2017 року.</i></p> <p>Дані щодо безпеки:<br/>Дані щодо безпеки були проаналізовані заявником на основі систематичного огляду з метааналізом El Dib, 2016<sup>61</sup>.</p> <p>У фармакоеконічному аналізі, проведеному за методом «мінімізації витрат», показники клінічної ефективності не використовувались, оскільки, за висновком заявника на основі вищезазначених джерел агалсидаза альфа та агалсидаза бета є терапевтично еквівалентними за механізмом дії, клінічною ефективністю та профілем безпеки, що підтверджено результатами клінічного аналізу.</p> <p><i>Як зазначено у пункті 3.2 висновку, можна зробити припущення, що ефективність та профіль безпеки лікарських засобів агалсидази альфа та агалсидази бета можуть бути співставними. Наразі немає чітких даних, які б свідчили про клінічну перевагу одного лікарського засобу над іншим.</i></p> |
| 3 | Розрахунок витрат | <p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● витрати на заявлений лікарський засіб та компаратор;</li> <li>● витрати на введення лікарських засобів;</li> <li>● витрати на премедикацію перед застосуванням лікарських засобів;</li> <li>● витрати на медичні послуги та супутню терапію;</li> <li>● витрати на діагностичні процедури, які супроводжують призначення і моніторинг терапії.</li> </ul> <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Для проведення фармакоеконічного аналізу заявником була запропонована конфіденційна ціна на заявлений лікарський засіб агалсидаза альфа (концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 3,5 мл концентрату у флаконі № 1), яка становить ██████████ грн.</p> <p>Ціна лікарського засобу порівняння - агалсидази бета (порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій, флакони по 5 мг і по 35 мг) була визначена на основі останнього укладеного ДП «Медичні закупівлі України» договору про закупівлю на електронній платформі публічних закупівель Prozorro:</p>   |

<sup>59</sup>Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, Hilz MJ, Hughes DA, Ortiz A, Wanner C, Weidemann F, Spada M. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):224-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.007. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30413388.

<sup>60</sup>Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, Tøndel C, Tylki-Szymańska A, Wanner C, Germain DP. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):212-223. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.007. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29785937.

<sup>61</sup>El Dib R., Goma H., Carvalho R.P., et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 25; 7(7): CD006663. doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub4.

|                             |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- флакони по 5 мг — за договором від 13.10.21 року ціна становить 13 395,26 грн за 1 флакон<sup>62</sup>;</li> <li>- флакони по 35 мг — за договором від 13.10.21 року ціна становить 80 316,5 грн. за 1 флакон<sup>63</sup>.</li> </ul> <p>Заявником зазначено, що враховуючи, що лікарський засіб порівняння агалсидаза бета закуповується в рамках процедури договорів керованого доступу, можна зробити припущення, що фактична ціна закупівлі за договором керованого доступу є нижчою, ніж закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro і яка бралась за основу всіх подальших розрахунків.</p>   |              |                       |                      |              |                   |            |              |            |                        |            |              |            |                             |            |              |            |
|-----------------------------|-----------------------|--|--------------|-----------------------|----------------------|--------------|-------------------|------------|--------------|------------|------------------------|------------|--------------|------------|-----------------------------|------------|--------------|------------|
| 4                           | Результати            | <p>Витрати на застосування лікарського засобу агалсидаза альфа на одного пацієнта залежно від статі, віку та маси тіла на річний курс лікування знаходяться в межах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• для дитини (7-11 років) – від ██████████ грн до ██████████ грн;</li> <li>• для підлітка (12-17 років) – від ██████████ грн до ██████████ грн;</li> <li>• для дорослого (18 років і старше) – у середньому ██████████ грн для пацієнта з масою тіла 75 кг.</li> </ul> <p>Витрати на застосування лікарського засобу агалсидаза бета на одного пацієнта за умови комбінування форм випуску лікарського засобу, а саме – упаковки 35 мг та 5 мг, залежно від статі, віку та маси тіла на річний курс лікування знаходяться в межах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• для дитини (8-11 років) – від 2 088 229,00 грн до 2 436 505,76 грн;</li> <li>• для підлітка (12-17 років) – від 2 784 782,52 грн до 4 176 458,00 грн;</li> <li>• для дорослого (18 років і старше) – у середньому 4 524 734,76 грн для пацієнта з масою тіла 75 кг.</li> </ul> <p>Усереднені витрати в межах вікових груп на одного пацієнта на річний курс лікування становлять:</p> <table border="1" data-bbox="593 1373 1505 1608"> <thead> <tr> <th>Вікова група</th> <th>Агалсидаза альфа, грн</th> <th>Агалсидаза бета, грн</th> <th>Різниця, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Діти (7-11 років)</td> <td>██████████</td> <td>2 193 132,51</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Підлітки (12-17 років)</td> <td>██████████</td> <td>3 557 599,75</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Дорослі (18 років і старше)</td> <td>██████████</td> <td>4 538 502,00</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table> <p>Аналіз чутливості:<br/>Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. Проведений аналіз чутливості включав аналіз зміни ключових вхідних параметрів моделі на <math>\pm 20\%</math> від базових значень. За висновком заявника, проведений аналіз чутливості виявив стійкість результатів фармакоекономічного аналізу до зміни більшості вхідних ключових параметрів та показав, що найбільший вплив на загальні витрати мають ціна агалсидази альфа і агалсидази бета, а також маса тіла пацієнтів, оскільки за масою тіла визначається дозування і кількість необхідних флаконів</p> | Вікова група | Агалсидаза альфа, грн | Агалсидаза бета, грн | Різниця, грн | Діти (7-11 років) | ██████████ | 2 193 132,51 | ██████████ | Підлітки (12-17 років) | ██████████ | 3 557 599,75 | ██████████ | Дорослі (18 років і старше) | ██████████ | 4 538 502,00 | ██████████ |
| Вікова група                | Агалсидаза альфа, грн | Агалсидаза бета, грн   | Різниця, грн |                       |                      |              |                   |            |              |            |                        |            |              |            |                             |            |              |            |
| Діти (7-11 років)           | ██████████            | 2 193 132,51   | ██████████   |                       |                      |              |                   |            |              |            |                        |            |              |            |                             |            |              |            |
| Підлітки (12-17 років)      | ██████████            | 3 557 599,75   | ██████████   |                       |                      |              |                   |            |              |            |                        |            |              |            |                             |            |              |            |
| Дорослі (18 років і старше) | ██████████            | 4 538 502,00   | ██████████   |                       |                      |              |                   |            |              |            |                        |            |              |            |                             |            |              |            |

<sup>62</sup> <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012812-c>

<sup>63</sup> <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012871-c>

|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | <p>досліджуваних лікарських засобів.<br/><i>Варто зазначити, що за результатами проведеного заявником аналізу чутливості, при зміні ціни агалсидази альфа на +20% або агалсидази бета на -20%, висновки за результатами аналізу змінюються, тобто агалсидаза бета стає менш витратною опцією лікування, ніж заявлений лікарський засіб.</i></p>   |
| 5 | <p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p> | <p>При побудові моделі було зроблено припущення:<br/>1. Для розрахунку витрат на супутню терапію при виникненні ускладнення втрати слуху на основі аналізу даних від виробників слухових апаратів було зроблено припущення, що їх заміна потрібна кожні 5 років, оскільки середній термін служби слухових апаратів становить 5–6 років і залежить від умов експлуатації, обслуговування та технологічного зносу.<br/>Обмеження проведеного аналізу:<br/>1. Офіційних даних щодо розподілу пацієнтів із хворобою Фабрі, за віком та статтю в Україні немає, тому дані щодо віку та статі пацієнтів були визначені на основі неопублікованих даних від НДСЛ «Охматдит», отриманих у відповідь на звернення заявника.<br/>2. Затверджених стандартів лікування хвороби Фабрі в Україні немає, тому склад діагностичних тестів для моніторингу за станом пацієнта, частота їх проведення, а також супутня терапія при лікуванні хвороби Фабрі була визначена на основі доступних рекомендацій, опублікованих для інших країн, з адаптацією їх до умов локальної системи охорони здоров'я.<br/>3. У більшості клінічних досліджень застосування агалсидази альфа і агалсидази бета оцінювались сурогатні точки (зниження рівня GL-3, уповільнення зниження рівня ШКФ, гіпертрофія лівого шлуночка тощо), досліджень для твердих пацієнт-орієнтованих точок бракує.</p> |

Отже, за розрахунками заявника методом мінімізації витрат середні витрати на рік застосування агалсидази альфа для одного пацієнта віком до від 7 до 11 років є на ██████████ грн нижчими порівняно із лікуванням агалсидазою бета, для одного пацієнта віком від 12 до 17 років – нижчими на ██████████ грн, а для дорослого пацієнта віком від 18 років – на ██████████ грн нижчими ніж витрати на агалсидазу бета.

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

*1. Відповідно до фармакоеконічної моделі заявника, за заявленою ціною пропозицією агалсидаза альфа є менш витратною опцією лікування ніж агалсидаза бета для пацієнтів із хворобою Фабрі. Варто зазначити, що для розрахунків ціна лікарського засобу порівняння (агалсидази бета) була визначена на основі останнього укладеного ДП «Медичні закупівлі України» договору про закупівлю на електронній платформі публічних закупівель Prozorro, який був укладений у 2021 році.*

*Проте оскільки лікарський засіб агалсидаза бета входить до переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 9 грудня 2022 року*

№1373, реальна закупівельна ціна агалсидази бета є конфіденційною та може відрізнятись від ціни, використаної заявником для проведення розрахунків.

Відповідно до моделі заявника, при зниженні ціни на агалсидазу бета принаймні на [REDACTED], заявлена медична технологія стане більш витратною, ніж компаратор для дорослих пацієнтів, а при зниженні ціни агалсидази бета хоча б на [REDACTED] - агалсидаза альфа стане більш витратною для усіх категорій пацієнтів. Проте заявник також зазначив про готовність розглянути додаткове конфіденційне зниження цінової пропозиції для забезпечення ефективності бюджетних витрат у порівнянні з агалсидазою бета.

Таким чином, використання останньої закупівельної ціни агалсидази бета з договору керованого доступу може змінити висновки за результатом аналізу ефективності витрат.

2. У фармакоекономічній моделі заявником враховано, що перед застосуванням агалсидази бета слід застосовувати антипіретики (для зниження гарячки та усунення системної запальної відповіді): парацетамол у дозі 500 мг (1 таблетка) для дорослих і дітей віком >12 років і 250 мг (1/2 таблетки) для дітей віком 8–11 років, а також зазначено, що у ході клінічних досліджень 67% пацієнтів мали принаймні 1 реакцію, пов'язану із введенням препарату.

Проте відповідно до інструкції для медичного застосування агалсидази бета пацієнти, які мали незначні та помірні реакції при введенні агалсидази бета під час клінічних досліджень, продовжили лікування після зниження швидкості введення агалсидази бета (~ 0,15 мг/хв; 10 мг/год) та/або після попереднього прийому антигістамінних ЛЗ, парацетамолу, ібупрофену та/або кортикостероїдів. Таким чином, продовження лікування було можливим, в тому числі, і після зниження швидкості введення лікарського засобу, та не означає, що всі пацієнти повинні приймати парацетамол перед введенням агалсидази бета у якості премедикації. Варто зазначити, що неврахування премедикації перед введенням агалсидази бета призводить до незначного зниження рівня заощаджень при застосуванні агалсидази альфа.

Таким чином, за заявленою конфіденційною ціною агалсидаза альфа є менш витратною опцією лікування ніж агалсидаза бета за умови використання ціни на агалсидазу бета з останнього договору про закупівлю на електронній платформі публічних закупівель Prozorro. Проте враховуючи вищезазначені фактори, висновок щодо ефективності витрат закупівлі агалсидази альфа можна зробити лише з урахуванням реальної закупівельної ціни лікарського засобу агалсидаза бета, за якою лікарський засіб порівняння наразі закуповується в Україні за механізмом договору керованого доступу, та яка є конфіденційною.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування агалсидази альфа порівняно із агалсидазою бета на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування з часовим горизонтом аналізу, що становить 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено

у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів із хворобою Фабрі, що потребуватимуть тривалої ензимної замісної терапії, буде становити від 16 осіб у 2025 році до 17 осіб у 2029 році.

В діючому сценарії заявником враховано, що у 2025 році 6 дорослих пацієнтів отримують агалсидазу альфа в якості гуманітарної допомоги, що надається компанією-заявником, проте з 2026 року (перший рік прогнозування) в межах діючого сценарію агалсидаза альфа закуповуватись за державні кошти не буде. При цьому оскільки такі пацієнти потенційно можуть залишитись без лікування, що є неетичним з перспективи держави, - заявником розглядається перехід пацієнтів на доступне лікування - агалсидазу бета (хоча перехід з агалсидази альфа на агалсидазу бета і навпаки при досягненні терапевтичних цілей є необґрунтованим, проте при відсутності фізичної доступності до поточного лікування агалсидазою альфа такий перехід, на думку заявника, є виправданим).

Таким чином, у аналізі впливу на бюджет передбачається, що у новому сценарії для 6 пацієнтів, які отримують алалсидазу альфа в якості гуманітарної допомоги, що надається компанією-заявником у 2025 році, виникне потреба в закупівлі агалсидази альфа за кошти державного бюджету у 2026-2030 роках. Також передбачається, що нові діагностовані пацієнти будуть отримувати агалсидазу альфа, оскільки вона є більш економічно доцільною, за розрахунками заявника.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази альфа за даними заявника

|  | Рік 1 | Рік 2 | Рік 3 | Рік 4 | Рік 5 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Кількість пацієнтів</b>   |       |       |       |       |       |
| Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ, з них:                                   | 17    | 17    | 17    | 17    | 18    |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують агалсидазу бета                   | 17    | 17    | 17    | 17    | 18    |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати агалсидазу альфа | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

|  |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують агалсидазу бета                     | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       |
| Новий сценарій– з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати агалсидазу альфа    | 7        | 7        | 7        | 7        | 8        |
| <b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>   |          |          |          |          |          |
| Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу                              | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом агалсидаза альфа* | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| - з них витрати на агалсидазу альфа  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| - з них витрати на агалсидазу бета*  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| <b>Вплив на бюджет (заощадження), грн*</b>   | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

\*заявником у новому сценарії було враховано лише витрати агалсидазу альфа, а витрати на 10 пацієнтів, які потенційно отримуватимуть агалсидазу бета, не було враховано, тому витрати на новий сценарій та вплив на бюджет було додатково перераховано уповноваженим органом

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм переходу пацієнтів, що наразі отримують агалсидазу альфа у якості гуманітарної допомоги, а також нововиявлених пацієнтів на застосування агалсидази альфа, що закуповуватиметься за кошти державного бюджету, встановлено заощадження, що можуть коливатись від ██████████ грн до ██████████ грн, проте результати аналізу можуть змінитись з огляду на конфіденційність ціни на агалсидазу бета, що наразі закуповується за кошти державного бюджету в рамках договору керованого доступу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при переході пацієнтів, що наразі отримують агалсидазу альфа у якості гуманітарної допомоги, а також нововиявлених пацієнтів на агалсидазу альфа, що закуповуватиметься за кошти державного бюджету (“новий сценарій”), вплив на бюджет агалсидази альфа буде ██████████ у всі роки аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо

попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє є заниженим. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є більшою і, відповідно, витрати на лікарські засоби теж будуть більшими, а розрахунки щодо аналізу впливу на бюджет будуть відрізнятися від представлених заявником.

2. Варто зазначити, що агалсидаза альфа дійсно є менш витратною опцією лікування порівняно із агалсидазою бета за розрахунками заявника, проте при врахуванні у фармакоекономічному аналізі ціни на агалсидазу бета з договору керованого доступу, результати розрахунків можуть змінитись і, відповідно, зміняться висновки за результатами аналізу мінімізації витрат та аналізу впливу на показники бюджету.

3. Заявником у діючому сценарії враховано, що пацієнти, які наразі отримують агалсидазу альфа в якості гуманітарної допомоги, будуть переведені на агалсидазу бета. Варто зазначити, що клінічні фахівці Центру орфанних захворювань НДСЛ "ОХМАТДИТ" зазначають, що лікування пацієнтів з хворобою Фабрі має персоналізуватись на основі анамнезу хворого, клінічного стану й особливостей перебігу захворювання та відповідно до особливостей окремого лікарського засобу. Надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Фабрі вимагає індивідуалізованого підходу до вибору терапії, і важливо, щоб у лікаря була можливість переключити пацієнта на інший лікарський засіб із групи у разі непереносимості іншого. Таким чином, питання переведення всіх пацієнтів на агалсидазу бета має вирішуватись індивідуально.

Отже, за заявленою конфіденційною ціною агалсидаза альфа є менш витратною опцією лікування та призводить до заощаджень порівняно із агалсидазою бета за умови використання ціни на агалсидазу бета з останнього договору про закупівлю на електронній платформі публічних закупівель Prozorro. Однак зробити висновки про потенційну можливість заощаджень у системі охорони здоров'я в Україні буде можливим лише з урахуванням наведених вище факторів, зокрема, конфіденційної фактичної закупівельної ціни агалсидази бета, що наразі закуповується за договором керованого доступу.

**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**

Для визначеної у досьє цільової популяції вибір у якості компаратора лікарського засобу агалсидаза бета є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Висновки заявника щодо рівної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора для тривалої ензимної терапії дітей (від 7 років), підлітків та дорослих пацієнтів обох статей з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі на основі даних систематичного огляду з метаналізом R. El Dib, 2016 є некоректними. Результати в даному систематичному огляді представлені на основі лише одного

дослідження (Vedder et al., 2007), у якому дозування агалсидази бета (0,2 мг/кг) не відповідає визначеному РІСО та реальній клінічній практиці (1 мг/кг), тому вони не можуть вважатися релевантними для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу та компаратора для цільової популяції в Україні. Дані з опублікованих європейських систематичних оглядів літератури (Germain et al., 2019 (чоловіки); Germain et al., 2019 (жінки); Spada et al., 2019 (діти)), що надані заявником додатково, підтверджують ефективність ФЗТ в цілому, але не демонструють переваги використання одного лікарського засобу порівняно з іншим.

Щодо порівняльного профілю безпеки, за результатами аналізу окремих публікацій (Goláň et al., 2015; Hwang et al., 2022, Vanikazemi et al., 2007, Germain et al., 2007; Schiffmann et al., 2014 і Wraith et al., 2008) можна припустити, що ймовірно обидва лікарські засоби можуть мати співставний профіль безпеки при лікуванні хвороби Фабрі.

Результати проведеного заявником аналізу мінімізації витрат свідчать про те, що за заявленою ціною пропозицією, відповідно до моделі заявника агалсидаза альфа є менш витратною опцією лікування, ніж агалсидаза бета для пацієнтів із хворобою Фабрі. Такий результат є коректним виключно за умови використання ціни на агалсидазу бета із останнього доступного тендеру в електронній системі публічних закупівель за 2021 рік. Проте оскільки лікарський засіб агалсидаза бета входить до переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу, ціна лікарського засобу порівняння може відрізнятись від ціни, використаної заявником для проведення розрахунків. Таким чином, висновок щодо ефективності витрат закупівлі агалсидази альфа можна зробити лише з урахуванням реальної закупівельної ціни лікарського засобу агалсидаза бета, що є конфіденційною.

Розрахунок потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі було здійснено на основі фактичних даних щодо поточної кількості пацієнтів, які отримують ФЗТ при хворобі Фабрі, які були надані заявнику клінічними фахівцями НДСЛ "ОХМАТДИТ" станом на 2024 рік, також було враховано прогнозований щорічний приріст пацієнтів із цим діагнозом, що є коректним.

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що закупівля агалсидази альфа може призводити до заощаджень порівняно із агалсидазою бета, що є коректним за умови використання конфіденційної ціни на заявлений лікарський засіб та ціни на агалсидазу бета з останнього договору про закупівлю на електронній платформі публічних закупівель Prozorro. Однак зробити висновки про потенційну можливість заощаджень у системі охорони здоров'я в Україні можна лише з урахуванням конфіденційної фактичної закупівельної ціни агалсидази бета, що наразі закуповується за договором керованого доступу, а також з урахуванням того, що станом на 2025 рік кількість пацієнтів, які потребують ФЗТ, потенційно є більшою.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, 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 агалсидаза альфа (станом на 12.12.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу РЕПЛАГАЛ – концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, РП UA/15890/01/01 термін дії необмежений з 23.05.2023) для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -галактозидази) щодо можливості включення препарату до закупівель через застосування процедури договорів керованого доступу відповідно до положень Постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61.

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 агалсидази альфа для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -галактозидази), Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

*Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)*

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population) – дорослі та діти (від 7 років) з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази);

Втручання (I, intervention) – агалсидаза альфа, концентрат для розчину для інфузій (0,2 мг/кг щотижня або раз на тиждень);

Компаратор (C, comparator) – агалсидаза бета, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій (1 мг/кг кожні 2 тижні);

Кінцеві точки (O, outcomes) – неврологічний біль, серцево-судинні розлади, ниркова недостатність, рівень глоботріазилцераміду (Gb3), цереброваскулярні події, шкірні прояви, якість життя; роки життя, скориговані за якістю; смертність, безпека, побічні реакції.

За даними пошукової стратегії, проведеної заявником, як основне джерело для представлення результатів щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора було відібрано систематичний огляд з метааналізом R. El Dib, 2016, який включав рандомізовані контрольовані дослідження.

Також заявником додатково наданий аналіз публікацій, які розроблені європейською групою експертів, що мали на меті провести всеохоплюючий систематичний огляд літератури всіх оригінальних статей про ФЗТ у лікуванні хвороби Фабрі, опублікованих до січня 2017 року та представити аналіз результатів лікування окремо для дорослих пацієнтів чоловічої статі, окремо для жіночої статі та окремо для дітей, а саме, Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 (діти).

Оцінка проведених систематичних оглядів літератури щодо застосування ФЗТ у чоловіків Germain et al., 2019, у дітей Spada et al., 2019, жінок Germain et al., 2019 не виявили переваг застосування агалсидази альфа чи бета у пацієнтів з хворобою Фабрі.

Враховуючи описані вище результати систематичного огляду (публікація R. El Dib et al., 2016), а також додатково систематичних оглядів літератури (Germain et al., 2019, Spada et al., 2019, Germain et al., 2019), заявник робить висновок про рівну ефективність застосування агалсидази альфа та агалсидази бета у пацієнтів різних вікових груп та різної статі з хворобою Фабрі.

Згідно з даними систематичного огляду з метааналізом когортних клінічних досліджень R. El Dib et al., 2017, уповноваженим органом було встановлено такі ключові результати:

- смертність від усіх причин склала 9% (95% CI 0,03 - 0,16) пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа та у 4,4% (95% CI 0,002 - 0,201) пацієнтів, що отримували агалсидазу бета; 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої різниці між групами;

- частота ниркових ускладнень у пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа – 15,3% (95% CI 0,048 - 0,303), агалсидазу бета – 6% (95% CI 0,04 - 0,07); 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої відмінності між групами;

- частота серцево-судинних порушень у пацієнтів групи агалсидази альфа – 28% (95% CI 0,07-0,55) та агалсидази бета – 7% (95% CI 0,05 - 0,08); 95% довірчі інтервали показників перетиналися, що може свідчити про відсутність статистично значущої відмінності між групами;

- частота цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа становила 11,1% (95% CI 0,058-0,179), агалсидазу бета – 3,5% (95% CI 0,024-0,046). 95% довірчі інтервали не перетиналися, що може свідчити про переваги агалсидази бета щодо зниження ризику цереброваскулярних порушень, порівняно з агалсидазою альфа. Однак при інтерпретації зазначених результатів варто враховувати, що кількість пацієнтів, що отримували агалсидазу бета була значно більшою (1062 пацієнти) порівняно з кількістю пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа (461 пацієнт), що вплинуло на розмір

довірчих інтервалів. Також слід зважати на високий ступінь гетерогенності ( $I_2 = 70,5\%$ ) в усіх аналізах для агалсидази альфа, що може бути пов'язано із дизайном досліджень (когортні) або базовими характеристиками пацієнтів

#### *Безпечність*

За результатами верифікаційного аналізу профілю безпеки, проведеного уповноваженим органом на основі даних з окремих публікацій (Golán et al., 2015; Hwang et al., 2022, Vanikazemi et al., 2007, Germain et al., 2007; Schiffmann et al., 2014 і Wraith et al., 2008), можна припустити, що ймовірно обидва лікарські засоби демонструють порівняний профіль безпеки при лікуванні хвороби Фабрі.

*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*

Ефективність витрат агалсидази альфа порівняно із агалсидазою бета в досьє була оцінена із застосуванням методу мінімізації витрат (cost minimization). Вибір методу мінімізації витрат заявник обґрунтував тим, що за результатами проведеного порівняльного клінічного аналізу, а також аналізу безпеки, не було виявлено статистично значущої різниці за визначеними клінічними показниками, які оцінюють при хворобі Фабрі. Оскільки прямі медичні витрати, пов'язані із застосуванням агалсидази альфа і агалсидази бета, корелюють із масою тіла пацієнта, яка залежить від віку, для оптимізації розрахунків заявником було згруповано пацієнтів у 3 вікові категорії (дитяча, підліткова і доросла), в межах яких були розраховані середні значення витрат на однорічний курс лікування.

За розрахунками заявника методом мінімізації витрат середні витрати на рік застосування агалсидази альфа для одного пацієнта віком до від 7 до 11 років є на ██████████ грн нижчими порівняно із лікуванням агалсидазою бета, для одного пацієнта віком від 12 до 17 років – нижчими на ██████████ грн, а для дорослого пацієнта віком від 18 років – на ██████████ грн нижчими ніж витрати на агалсидазу бета. Відповідно до фармакоеконімічної моделі заявника, за заявленою ціною пропозицією агалсидаза альфа є менш витратною опцією лікування ніж агалсидаза бета для пацієнтів із хворобою Фабрі. Проте зробити висновок щодо ефективності витрат закупівлі агалсидази альфа можна лише з урахуванням реальної закупівельної ціни лікарського засобу агалсидаза бета, за якою лікарський засіб порівняння наразі закуповується в Україні за механізмом договору керованого доступу, та яка є конфіденційною.

Для визначення ефективності витрат та впливу таких витрат на показники бюджету слід врахувати наявність в Україні шістьох пацієнтів, що лікуються препаратом агалсидаза альфа отриманого на гуманітарних засадах та те, що заявником було встановлено, що кількість пацієнтів із хворобою Фабрі, що потребуватимуть тривалої ензимної замісної терапії, буде становити від 16 осіб у 2025 році до 17 осіб у 2029 році.

Таким чином, у аналізі впливу на бюджет передбачається, що у новому сценарії для 6 пацієнтів, які отримують агалсидазу альфа в якості гуманітарної

допомоги, що надається компанією-заявником у 2025 році, виникне потреба в закупівлі агалсидази альфа за кошти державного бюджету у 2026-2030 роках. Також передбачається, що нові діагностовані пацієнти будуть отримувати агалсидазу альфа, оскільки вона є більш економічно доцільною, за розрахунками заявника.

Таким чином, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні, показано, що при переході пацієнтів, що наразі отримують агалсидазу альфа у якості гуманітарної допомоги, а також нововиявлених пацієнтів на агалсидазу альфа, що закуповуватиметься за кошти державного бюджету (“новий сценарій”), вплив на бюджет агалсидази альфа буде [REDACTED] у всі роки аналізу.

#### *Якість доказових даних*

Оцінка методологічної якості систематичного огляду R. El Dib, 2016 заявником була проведена за інструментом AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews). За результатами проведеної оцінки, публікація була класифікована як високої якості.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації R. El Dib et al., 2017 за інструментом AMSTAR та встановлено прийнятну методологічну якість.

#### *Організаційні критерії*

У досє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови, що регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів з хворобою Фабрі.

1. Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії для лікування хвороби Фабрі, 2024 (HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease).

2. Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії Програма “Ліки, що рятують життя” – Хвороба Фабрі – Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2024 року (Life Saving Drugs Program – Fabry disease – Guidelines).

3. Національний фонд боротьби з хворобою Фабрі, 2023 (National Fabry Disease Foundation, NFDF).

4. Британська група з вивчення спадкових метаболічних захворювань. Настанова з лікування хвороби Фабрі. (British Inherited Metabolic Diseases Group, BIMDG. Guidelines for the treatment of Fabry Disease, 2020).

5. Настанова з лікування хвороби Фабрі в Канаді, 2017 (Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines, 2017).

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

7. Протокол діагностики, оцінки та лікування хвороби Фабрі в Нідерландах, 2021 (Protocol of diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands).

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

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

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

Згідно з отриманими заявником даними від НДСЛ “ОХМАТДИТ”, в Україні станом на 2024 рік діагностовано 34 особи з хворобою Фабрі. З них 7 тимчасово виїхали за межі країни, 1 пацієнт перебуває на окупованій території. ФЗТ отримує 16 пацієнтів, з них 10 пацієнтів – агалсидазу бета і 6 пацієнтів – агалсидазу альфа.

Серед тих, хто отримує терапію, лише 1 пацієнт віком до 18 років, всі інші – старше 18 років. Тобто 47,1% від усіх хворих (n=16), кому діагностована хвороба Фабрі в Україні, отримують ФЗТ.

Згідно з даними веб-ресурсу Medscape, орієнтовна поширеність хвороби Фабрі становить 1 випадок на 40 000 осіб 17. Враховуючи загальну чисельність населення України, яка за останніми доступними даними (станом на 01.01.2022) становила 41 167 335 осіб, за підрахунками заявника теоретична кількість пацієнтів з хворобою Фабрі мала б становити приблизно 1029 осіб. Проте, як зазначає заявник, незважаючи на потенційну кількість хворих, фактична кількість діагностованих випадків в Україні, станом на 2024 рік, складає лише 34 особи.

Таким чином, частка пацієнтів, у яких хворобу Фабрі було фактично діагностовано, становить лише 3,3% від загальної оціночної кількості.

З урахуванням цього показника, очікувана щорічна кількість нових діагностованих випадків хвороби Фабрі за розрахунками заявника становить лише 0,6 пацієнта. Використовуючи розрахований щорічний приріст пацієнтів, яким діагностується хвороба Фабрі (0,6), а також останні актуальні дані щодо кількості пацієнтів, отримані від НДСЛ “ОХМАТДИТ”, заявником був побудований прогноз чисельності пацієнтів на наступні 5 років. За результатами проведеного аналізу та побудованого прогнозу впродовж 5-річного горизонту, заявником було визначено, що потенційна кількість пацієнтів із хворобою Фабрі, яким буде встановлено діагноз, становитиме 35 пацієнтів у 2025 році, 35 пацієнтів у 2026 році, 36 пацієнтів у 2027 році, 36 пацієнтів у 2028 році та 37 пацієнтів у 2029 році. При цьому кількість пацієнтів, які потребуватимуть ФЗТ, становитиме щороку від 16 до 17 осіб. Проте заявник наголошує, що реальна кількість пацієнтів із хворобою Фабрі може бути більшою через складність діагностики та поліморфізм клінічних ознак (близько 1029 пацієнтів).

*Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти*

Хвороба Фабрі включена 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 № 7782, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/26216.

Проте хвороба Фабрі не включена до Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 18323 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 20.11.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, аналіз результатів оцінки клінічної ефективності та безпечності, доцільність наявності в арсеналі лікаря альтернативного лікарського засобу, вищу біосумісність за рахунок використання людської клітинної лінії, ймовірність бюджетних заощаджень, препарат РЕПЛАГАЛ (міжнародна непатентована назва – agalsidase alfa) для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -галактозидази) рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

#### **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу**

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