



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

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

### Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:  
агалсидаза бета**

*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. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 09.10.2022**

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

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

Станом на 09.10.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

**Виробник** - Джензайм Ірланд Лімітед. ІДА Індастріал Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія.

**Заявник** - ТОВ "САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА".

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ФАБРАЗІМ®.

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

<sup>1</sup><http://www.drlez.com.ua/>

агалсидаза бета/agalsidase beta.

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

діюча речовина: агалсидаза бета (r-haGAL) (agalsidasebeta (r-haGAL));

1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета; після розчинення кожний флакон містить 5 мг/мл (або 35 мг/7 мл) агалсидази бета; допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат.

**5) форма випуску:**

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

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Початкова доза не повинна перевищувати 0,25 мг/хв (15 мг/год), щоб запобігти виникненню можливої реакції на інфузію. Після підтвердження нормальної реакції організму на препарат можна поступово збільшувати дозу з кожною наступною інфузією.

Пацієнтам, які добре переносять інфузії, можна дозволити робити їх вдома. Рішення про переведення пацієнта на домашній режим введення інфузій приймається після оцінки клінічних даних та отримання рекомендацій лікаря. Пацієнти, у яких під час інфузій в домашніх умовах виникли небажані явища, повинні негайно припинити інфузію та звернутися за медичною допомогою. В подальшому таким пацієнтам може бути необхідним введення інфузій в клінічних умовах. При прийомі лікарського засобу в домашніх умовах доза лікарського засобу та швидкість інфузії повинні залишатися незмінними; пацієнту не можна змінювати їх самостійно, без нагляду медичного працівника.

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

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

реєстраційне посвідчення UA/10306/01/01, термін реєстрації необмежений з 28.11.2019.

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

Основним принципом ферментозамісної терапії (далі - ФЗТ) є відновлення ензиматичної активності до рівня, достатнього для розщеплення накопиченого субстрату в тканинах органів. Таким чином ферментозамісна терапія запобігає, стабілізує або гальмує прогресуючі відхилення у функціонуванні цих органів до настання необоротних наслідків. Після внутрішньовенної ін'єкції агалсидаза бета миттєво виводиться з кровообігу та переноситься крізь судинні ендотеліальні та паренхімні клітини до лізосом, можливо, за допомогою фосфата манози-6, манози та асіалоглікопротеїнових рецепторів.

Код АТХ. А16АВ04. Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти.

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

Довготривале ферментозамісне лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (код за МКХ Е75.2).

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

Довготривале ферментозамісне лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А).

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

У досє зазначено, що хворобу Фабрі внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування (затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216)<sup>2</sup>. Згідно із наказом МОЗ України № 1723 від 11.08.2021 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2022 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 "Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру"<sup>3</sup>, агалсидазу бета включено до номенклатури лікарських засобів за напрямом "Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання".

*Лікарський засіб агалсидаза бета включено до 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 7 березня 2022 року № 216<sup>4</sup>.*

*Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р<sup>5</sup> в Україні затверджено Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки (далі - Концепція). Метою 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.*

**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)**

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

<sup>3</sup><https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1723282-21#n194>

<sup>4</sup><https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

<sup>5</sup><https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

Як зазначено у досьє, хвороба Фабрі (номер у базі даних OMIM 301500<sup>6</sup>) – це лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями в гені GLA та успадковується за Х-зчепленим типом. Значне зниження або повна відсутність активності ферменту альфа-галактозидази А ( $\alpha$ Gal A, EC 3.2.1.22) призводить до прогресуючого накопичення гліколіпідів, у першу чергу глоботріазилцераміду (GL-3, Gb3) та його дисцильованої форми, глоботріазилсфінгозину (lyso-GL-3), в плазмі крові та у багатьох видах клітин у всьому організмі. Хворобі Фабрі, як мультисистемному захворюванню, притаманний значний клінічний поліморфізм з широким спектром між- та внутрішньо-сімейної мінливості симптомів. Співвідношення фенотипів 1 (класичний) та 2 (з пізнім початком) складає 1 до 7. Залежно від фенотипових ознак виділяють різні варіанти хвороби Фабрі.

Фенотип 1: (класичний - ранній початок, що спостерігається переважно в дитинстві), характерна мультиорганність ураження з типовими симптомами та ускладненнями, обумовлений класичними мутаціями, які мають 100% патогенність.

Фенотип 2: некласичний (атиповий, "м'який"), пізній початок (після 20-ти років), частіше «моносистемний» (умовно) варіант: кардіальний, нирковий, інсультний, інші. Обумовлений мутаціями з варіабельною патогенністю.

Генетичний варіант невизначеної клінічної значущості (ВНЗ – варіант невідомого значення, англ. GLA GVUS - genetic variant of unknown significance) - будь-який вік, клінічний поліморфізм, обумовлений мутаціями з варіабельною патогенністю.

Носійство патологічного гену - будь-який вік (жінки), клінічні прояви відсутні, обумовлений мутаціями в гетерозиготному стані з варіабельною патогенністю.

Згідно інформації, викладеної у Концепції, в Україні відсутній державний реєстр пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, а також консолідована інформація про таких пацієнтів в рамках електронної системи охорони здоров'я.

У досьє при розрахунку кількості пацієнтів було використано дані щодо кількості діагностованих пацієнтів з хворобою Фабрі з дослідження Пічкур Н.О., 2017<sup>7</sup> та дані щодо медіанного віку біохімічної верифікації діагнозу з дослідження Пічкур Н. О., 2017<sup>8</sup>; дані щодо кількості пацієнтів з хворобою Фабрі, що представлені у висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета від 26.09.2022 та опублікованому на сайті ДЕЦ МОЗ України<sup>9</sup>.

Також як зазначено у досьє, враховуючи вкрай низьке діагностичне виявлення пацієнтів із хворобою Фабрі, та, відповідно, занижені цифри захворюваності (зокрема в Україні), заявником був обраний підхід, що передбачав запозичення даних Польщі та Латвії (а саме кількість випадків на 100

<sup>6</sup><https://www.omim.org/entry/301500>

<sup>7</sup>Пічкур Н. О. Лізосомні хвороби накопичення в Україні / Н. О. Пічкур, Н. В. Ольхович, Н. Г. Горovenko // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Вип. 4(2). - С. 14-19. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2017\\_4%282%29\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_4%282%29_4)

<sup>8</sup>Пічкур Н. О. Особливості клінічної та лабораторної діагностики хвороби Фабрі / Н. О. Пічкур // Український журнал нефрології та діалізу. - 2017. - № 4. - С. 30-36. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn\\_2017\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2017_4_5)

<sup>9</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavna-ocinka-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu/?role=ua>

тис. населення у країнах ЄС) з послідуючою їх екстраполяцією до локальних умов в Україні. Розмір цільової популяції наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Розмір цільової популяції в наступні роки аналізу

	Поточний стан	Горизонт аналізу				
		1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
Цільова популяція	16	17	17	18	18	19

З метою уточнення даних щодо кількості пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) звернувся до Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України “ОХМАТДИТ” (далі - НДСЛ “ОХМАТДИТ”) та Громадської спілки «Орфанні захворювання України» та отримав наступні відповіді.

За даними НДСЛ “ОХМАТДИТ” станом на 1 вересня 2023 року в Центрі орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ “ОХМАТДИТ” знаходиться на обліку 25 пацієнтів з хворобою Фабрі (9 жінок, 15 чоловіків та 1 дитина до 18 років). За даними розподілу пацієнтів Центру орфанних захворювань та генної терапії в Україні 22 пацієнти отримують ФЗТ, а саме 13 пацієнтів отримують в якості ФЗТ агалсидазу бета (5 жінок, 7 чоловіків та 1 дитина чоловічої статі), а 9 пацієнтів – агалсидазу альфа (3 жінки та 6 чоловіків). Лікарські засоби призначаються відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах з хвороби Фабрі, яка була розроблена в січні 2019 року, міжнародних стандартів, даних проведених клінічних випробувань, чинних інструкцій для лікарських засобів та доступності до препарату. Клінічну ефективність лікарських засобів у пацієнтів з хворобою Фабрі оцінюють за клінічними даними: кардіальні прояви (гіпертрофія лівого шлуночка, що супроводжується фіброзом міокарда, порушення провідності, аритмія та серцева недостатність), ниркові прояви (альбумінурія та швидкість клубочкової фільтрації), цереброваскулярні прояви (транзиторні ішемічні атаки та інсульти, хронічна інтенсивність білої речовини та церебральні мікрокровотечі), а також враховуються дані рівня  $Lyso-Gb3$  у плазмі. В листі зазначено, що Центр орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» проводить моніторинг показників ефективності ФЗТ серед пацієнтів з хворобою Фабрі відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах з хвороби Фабрі. Усі пацієнти, які отримують лікування більше 12 місяців, повністю або частково досягли терапевтичних цілей, а саме збільшення швидкості клубочкової фільтрації та зменшення інтенсивності нейропатичного болю (здебільшого у пацієнтів з класичним перебігом хвороби Фабрі), що дозволило зменшити потребу у використанні знеболювальних препаратів, зниження темпів потовщення стінки лівого шлуночка (у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка), зниження частоти аритмій, покращення якості життя.

На думку експертів Центру орфанних захворювань, немає адекватних порівняльних досліджень, які б співставляли довгострокову ефективність агалсидази альфа та агалсидази бета серед пацієнтів з хворобою Фабрі, а також малоімовірно, що такі дослідження з'являться у майбутньому. Цьому перешкоджають особливості орфанного захворювання, яким є хвороба Фабрі, а саме: невелика кількість пацієнтів у світі, фенотипово та генетично гетерогенна популяція, використання різних супутніх терапій, необхідність тривалого горизонту спостереження.

Також клінічні експерти зауважують, що в Україні час від встановлення діагнозу до початку лікування складає мінімум 1 рік.

За даними Громадської спілки «Орфанні захворювання України» станом на червень 2023 року в Україні діагностовано 25 осіб з хворобою Фабрі. Нині отримують лікування 20 (в Україні або за кордоном). Два пацієнти покинули країну від початку повномасштабного вторгнення у лютому 2022 року. Ще 1 пацієнт знаходиться на тимчасово окупованих територіях, і з ним відсутній зв'язок як у представників Громадської спілки «Орфанні захворювання України», так і у лікарів. Станом на червень 2023 року, в Україні лікуються 18 пацієнтів, з них 10 пацієнтів отримують лікування агалсидазою альфа, та 8 - агалсидазою бета.

Уповноважений орган також зазначає, що відповідно до коментарів робочої групи в клінічній настанові, заснованій на доказах "Хвороба Фабрі", 2018 року<sup>10</sup>, мультисистемність ураження та різноманітність клінічних ознак хвороби Фабрі ускладнює своєчасний діагноз. Розширений скринінг серед хворих, які страждають на хронічну хворобу нирок (ХХН), гіпертрофічну кардіопатію, мали ішемічні інсульти в анамнезі, збільшує можливість діагностики хвороби Фабрі і дозволяє віднести наявність цих станів до групи ризику. Так само і скринінг серед груп пацієнтів з високим ризиком за клінічними параметрами (наявність хронічних захворювань, обтяженого родоvodu, акропарестезій та додаткових клінічних ознак, можливих при хворобі Фабрі), зменшує коло осіб для подальшого високовартісного (біохімічного та генетично-молекулярного) обстеження та оптимізує діагностику захворювання. Обстеження в спеціальних групах збільшує вірогідність виявлення осіб з мутантним геном в 3-90 разів. Програми скринінгу новонароджених, запроваджені в окремих країнах, визначили наявність патологічного гену у одного хлопчика з 3000-1300 обстежених, у однієї дівчинки з 400. Екстраполяція цих цифр на кількість новонароджених за рік в Україні показує можливість народження від 273 до 480 носіїв патологічного гену протягом року.

У зв'язку з цим, на думку уповноваженого органу, кількість пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні може бути більшою, незважаючи на те, що через поліморфізм клінічних ознак первинна діагностика хвороби Фабрі є складною. Проте, уповноважений орган приймає представлену заявником кількість пацієнтів, що потребуватимуть ФЗТ, оскільки розрахунки заявника

<sup>10</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)

відповідають кількості діагностованих випадків хвороби Фабрі на даний час в Україні.

**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 віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А).

Цільовою популяцією для застосування лікарського засобу є дорослі та діти віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Критеріями встановлення діагнозу хвороби Фабрі є:

- для чоловіків:

- активність лізосомної гідролази  $\alpha$ -GAL А в лейкоцитах  $\leq 5\%$  від середнього показника норми;

- мутація в гені GLA;

- для жінок:

- мутація в гені GLA.

**Втручання (I, intervention)** - агалсидаза бета, 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на 2 тижні.

**Компаратор (C, comparator)** - основним компаратором заявником обрано агалсидазу альфа, 0,2 мг/кг маси тіла через тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії; додатковим компаратором - кращу підтримуючу терапію.

У досьє зазначено, що кращою підтримуючою терапією хвороби Фабрі за відсутності агалсидази бета або спільно з нею, є симптоматична терапія, а саме підтримуюча терапія функції нирок (включають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), статини, замісна терапія в разі дефіциту вітаміну D, діаліз або трансплантація нирки для пацієнтів, у яких починається ниркова недостатність), серця (постійна електрокардіостимуляція, антикоагулянтна терапія, встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора), цереброваскулярних ускладнень (профілактика інсульту шляхом застосування антитромбоцитарних засобів та антикоагулянтів), периферичної нервової системи (протисудомні засоби, опіодні агоністи), підтримуюча терапія ШКТ (метоклопрамід, блокатори  $H_2$  гістамінових рецепторів ( $H_2$ -блокатори), корекція раціону харчування), терапія ускладнень з боку легень (бронходилататори), терапія ускладнень з боку органа зору, слуху, шкіри (поляризовані окуляри, штучні сльози, слухові апарати, кохлеарні імплантати).

**Кінцеві точки (O, outcomes)** - концентрація та накопичення GL-3; події/стани з боку органів (ниркові, серцеві, цереброваскулярні, смерть та комбіновані кінцеві точки), в т.ч. оцінка нирок, оцінка стану серця і судин; неврологічне обстеження, включаючи оцінку слуху; біль і якість життя; безпека в цілому, в т.ч. несприятливі явища, серйозні побічні явища, смерть.

При обґрунтуванні вибору лікарського засобу агалсидаза альфа у якості компаратора у досьє зазначено, що як лікарський засіб агалсидаза альфа, так і

агалсидаза бета зареєстровані на території України як лікарські засоби для проведення ФЗТ у пацієнтів старше 8 років з хворобою Фабрі та закуповуються за кошти державного бюджету<sup>11</sup>. Обидва лікарські засоби включені до Клінічної настанови, заснованої на доказах “Хвороба Фабрі”<sup>12</sup> як засоби для проведення ФЗТ. Критерії призначення встановлено для ФЗТ в цілому, вибір лікарського засобу здійснюється у рамках лікарського консилиуму індивідуально для кожного пацієнта. Згідно інформації від заявника у 2021 році лікарський засіб агалсидаза бета (ТН Фабразим®) був закуплений у значно більшому об’ємі за даними публічних закупівель Prozorro, ніж лікарський засіб агалсидаза альфа (ТН Реплагал), а отже, за твердженням заявника призначається більшому відсотку пацієнтів з хворобою Фабрі. Враховуючи наведені вище дані, лікарський засіб агалсидаза альфа (ТН Реплагал) обраний у якості компаратора.

Для обґрунтування вибору кращої підтримуючої терапії як компаратора для проведення державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета у досє зазначено, що уповноважений орган відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 (далі - Постанова КМУ № 1300) та рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова) провів державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі за зверненням МОЗ, що передбачала порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритої інформації.

У листі МОЗ від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 у якості компараторів були визначені краща підтримуюча терапія та агалсидаза альфа. Відповідно до висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою для агалсидази альфа від 26.09.2023, опублікованому у відкритому доступі<sup>13</sup>, лікарський засіб агалсидаза альфа рекомендований для виключення з переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, отже потенційно пацієнти України можуть не мати доступу до ФЗТ для лікування хвороби Фабрі.

Відповідно до рекомендацій Настанови, якщо заявлений лікарський засіб призначений для категорії пацієнтів, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (англ. best supportive care, BSC) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

За даними клінічної настанови, заснованої на доказах “Хвороба Фабрі”, кращою підтримуючою терапією хвороби Фабрі за відсутності агалсидази бета або спільно з нею, є симптоматична терапія.

<sup>11</sup><https://medzakupivli.com/uk/patsientam/perelik-tovariv-do-zakupivli>

<sup>12</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>13</sup><https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/1.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi%CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu-agalsydaza-alfa.pdf>



Таким чином, заявником кращу підтримуючу терапію було обрано додатковим компаратором та розцінено як неспецифічне лікування (не ФЗТ) у вигляді симптоматичної терапії, тобто дана ситуація припускає відсутність застосування ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі (ФЗТ).

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компараторів, відповідно до рекомендацій Настанови, за результатами якого встановлено наступне.

Станом на період підготовки висновку уповноваженим органом в реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>14</sup> відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Фабрі, проте відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах “Хвороба Фабрі”, агалсидаза альфа є одним із представників ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі.

Відповідно до інструкції для медичного застосування<sup>15</sup> для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази) показане застосування як агалсидази бета, так і агалсидази альфа.

Лікарський засіб агалсидаза альфа включено до 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 7 березня 2022 року № 216<sup>16</sup>. За даними бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “Pharmxplorer” у 2021 році Державним підприємством “Медичні закупівлі України” було закуплено 337 флаконів лікарського засобу агалсидаза альфа та 284 флакони лікарського засобу агалсидаза бета по 35 мг; у 2022 році лікарський засіб агалсидаза альфа був закуплений у кількості 418 флаконів<sup>17</sup>, а лікарський засіб агалсидаза бета - у кількості 671 флакон по 35 мг<sup>18</sup> та 52 флакони по 5 мг<sup>19</sup>.

За даними НДСЛ “ОХМАТДИТ” станом на 1 вересня 2023 року в Центрі орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ “ОХМАТДИТ” ФЗТ отримують 22 пацієнти (13 пацієнтів отримують агалсидазу бета, а 9 пацієнтів – агалсидазу альфа). За даними Громадської спілки «Орфанні захворювання України» станом на червень 2023 року в Україні лікуються 18 пацієнтів, з них 10 пацієнтів отримують лікування агалсидазою альфа, та 8 - агалсидазою бета.

Відповідно до рекомендацій Настанови у випадку існування фармакотерапевтичного аналога, який призначається найбільшій кількості пацієнтів у цільовій популяції на даний час в Україні, компаратором має бути цей фармакотерапевтичний аналог, а зважаючи на включення агалсидази альфа до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету та закупівлю

<sup>14</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/)

<sup>15</sup> <http://www.driz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=9CCCEEEBCF9AC30C22589BA0034CC3F>

<sup>16</sup><https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

<sup>17</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-003683-b>

<sup>18</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012871-c>

<sup>19</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012812-c>

даного лікарського засобу за кошти державного бюджету (хоч і в меншій кількості), уповноважений орган в рамках проведення державної ОМТ приймає лікарський засіб агалсидаза альфа як представника ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі у якості компаратора для агалсидази бета.

Уповноважений орган також приймає аргументи заявника щодо вибору кращої підтримуючої терапії у якості компаратора для агалсидази бета.

Таким чином, уповноважений орган зазначає, що вибір агалсидази альфа та кращої підтримуючої терапії у якості компараторів для агалсидази бета для проведення державної ОМТ є прийнятним.

Заявником був проведений пошук доказових даних порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з обраними компараторами. До аналізу були включені дослідження, які відповідають популяції, інтервенції з відповідною схемою дозування, включають обрані компаратори, включають хоча б одну з визначених клінічних точок, не відповідають жодному пункту виключення. До критеріїв виключення заявник відніс: модифікований графік дозування, який не відповідає поточній інструкції; використання ФЗТ без жодної інформації про тип та/або спосіб дозування; дослідження, в яких оцінено лише фармакокінетику та/або фармакодинаміку ФЗТ; дослідження, метою яких було оптимізувати діагностичні критерії хвороби Фабрі, оцінити її клінічні маркери або дати характеристику пацієнтів/сімей без хвороби Фабрі для можливості оцінки клінічних ефектів терапії; публікації лише у вигляді доповідей на конференції (рефератів та/або стендових доповідей), тез, недоступний повний текст публікації, некоректний тип публікації, в тому числі джерела, що за рівнем доказовості є високопріоритетними, проте за рахунок достатньої кількості вже включених джерел, об'єму отриманої затребуваної інформації та обраної стратегії, вони можуть бути виключеними на етапі остаточного відбору літератури.

На першому етапі пошуку заявник здійснив огляд електронних баз даних медичної інформації з використанням ключових слів відповідно до популяції, інтервенції та компаратору, комбінуючи логічними операторами Boolean. Були використані електронні бази медичної інформації MEDLINE (через PubMed) та Кокранівська бібліотека, в тому числі: CENTRAL (Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань), CDSR (Кокранівська база даних систематичних оглядів).

Як зазначено у досьє, стратегія пошуку охоплювала всі звіти незалежно від дати опублікування. Пошук не був звужений до ключових слів, пов'язаних із кінцевими точками, що дозволило з позиції заявника отримати стратегію високочутливого пошуку, яка охоплює всі кінцеві точки, пов'язані як ефективністю, так і з безпекою. Останній пошук основних джерел медичної інформації здійснено у листопаді 2021 р.

Отже, із 319 публікацій, які були отримані у результаті пошуку, для представлення **порівняльної клінічної ефективності (результативності) агалсидази бета з агалсидазою альфа** заявник відібрав 8 публікацій, з них 3 публікації для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності, а

саме 3 літературні огляди *Germain et al., 2019*<sup>20</sup>, *Germain et al., 2019*<sup>21</sup>, *Spada et al., 2019*<sup>22</sup> та 5 публікацій для представлення результатів порівняльної безпеки (*Wyatt et al., 2012*<sup>23</sup>, *Linthorst et al., 2004*<sup>24</sup>, *Smid et al., 2013*<sup>25</sup>, *Vedder et al., 2008*<sup>26</sup>, *Arends et al., 2018*<sup>27</sup>). Як зазначено у досьє попри те, що деякі знайдені у результаті пошуку статті по суті могли бути включені в аналіз ефективності, пріоритетом стали систематичні огляди, що мають більше охоплення досліджень, вибірки, клінічних точок та представляють всю когорту - чоловіки, жінки, діти. Заявник зазначає, що обрана стратегія може мати недоліки, зокрема, у вигляді не включення інших джерел у клінічний аналіз, що за пріоритетом/доказовістю не поступаються тим, що включені в досьє. Проте, за рахунок того, що включені джерела мають, зокрема, достатню кількість затребуваної інформації, охоплюють всі статеві/вікові групи, і є об'ємними, заявником була сформована та обрана саме така стратегія, яка по своїй суті задовольняє критерії, PICO, клінічне питання й проблему в цілому.

Відібрані для представлення результатів клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа у клінічному розділі досьє три систематичні огляди літератури (окремо для пацієнтів чоловічої статі (*Germain et al., 2019*<sup>28</sup>), жіночої статі (*Germain et al., 2019*<sup>29</sup>), дітей (*Spada et al., 2019*<sup>30</sup>)) були проведені у 2019 році європейською групою експертів. Автори перерахованих трьох публікацій ставили собі 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. Відповідно кінцеві точки, які становили інтерес авторів публікації та були ними відібрані для аналізу, включали в себе рівень GL-3 у плазмі; рівень lyso-GL-3 в плазмі, рівень GL-3 у сечі, функція нирок, серця, морфологічні зміни серця, функція нервової системи, шлунково-кишкового тракту, біль, якість життя (*Germain et al., 2019, чоловіки*); рівень GL-3 у сечі, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнурія, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), товщина стінок серця, фракція викиду ЛШ, зміни на електрокардіографії, вестибулярні та слухові результати, біль, якість життя (*Germain et al., 2019, жінки*); рівень GL-3

<sup>20</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454. doi: 10.1016/j.yngmr.2019.100454. eCollection 2019 Jun.

<sup>21</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab . 2019 Mar;126(3):224-235. doi: 10.1016/j.yngme.2018.09.007. Epub 2018 Sep 27.

<sup>22</sup>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. Spada M et al. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):212-223. doi: 10.1016/j.yngme.2018.04.007. Epub 2018 Apr 26.

<sup>23</sup>The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Wyatt 2012. DOI: 10.3310/hta16390

<sup>24</sup>Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. Gabor E Linthorst. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x

<sup>25</sup>A revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation. B.E. Smid. 2013. [https://drive.google.com/file/d/1HbN4W\\_RpmddtiBLFgB0cdFHeSvrSZCY/view?usp=share\\_link](https://drive.google.com/file/d/1HbN4W_RpmddtiBLFgB0cdFHeSvrSZCY/view?usp=share_link) .

<sup>26</sup>Vedder (2008) Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3.

<sup>27</sup>Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. Maarten Arends. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931248/>

<sup>28</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454. doi: 10.1016/j.yngmr.2019.100454. eCollection 2019 Jun.

<sup>29</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab . 2019 Mar;126(3):224-235. doi: 10.1016/j.yngme.2018.09.007. Epub 2018 Sep 27.

<sup>30</sup>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. Spada M et al. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):212-223. doi: 10.1016/j.yngme.2018.04.007. Epub 2018 Apr 26.

у сечі, гістологічні докази накопичення GL-3, ШКФ, альбумінурія або протеїнурія, оцінка серця, оцінка нервової системи, біль, порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), якість життя (*Spada et al., 2019 діти*).

Результати у літературних оглядах описані при лікуванні пацієнтів агалсидазою альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні, агалсидази бета 0,2 мг/кг та 1,0 мг/кг один раз на два тижні та особливу увагу було зроблено на змінені режими дозування (знижені дози ФЗТ) через тимчасовий дефіцит агалсидази бета. Додатково у публікаціях представлені результати пацієнтів, які отримували так звану “змішану ФЗТ”, тобто у випадку, коли у дослідженнях не було зазначено тип ФЗТ або результати для агалсидази альфа та агалсидази бета були об’єднані.

Відповідно до Постанови КМУ № 1300 державна ОМТ лікарського засобу передбачає представлення порівняльної клінічної ефективності (результативності) та порівняльної оцінки з безпеки щодо запропонованого показання до застосування відповідно до схеми PICO (популяція, інтервенція, технологія порівняння, результати лікування). Враховуючи визначену заявником у досьє схему PICO, нижче у висновку у таблицях 2,3 з досьє представлені результати для порівняння агалсидази бета з агалсидазою альфа з систематичних оглядів літератури *Germain et al., 2019 (чоловіки)*, *Germain et al., 2019 (жінки)* представлені результати саме для порівняння агалсидази бета з агалсидазою альфа. Результати щодо інших кінцевих точок у досьє заявником представлені з досліджень, що вивчали ефективність агалсидази бета та агалсидази альфа окремо (тобто без порівняння), зниження дози досліджуваного лікарського засобу, а також результати клінічної ефективності після переходу з одного лікарського засобу на інший, тому розглядались уповноваженим органом як додаткова складова інформації.

Таблиця 2. Результати щодо клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа за даними систематичного огляду літератури *Germain et al., 2019 (чоловіки)*

Дослідження (кількість пацієнтів)	Чоловіки, n (%)	Одиниці	Кількість чоловіків, що отримували ФЗТ з показником на момент включення в дослідження (кількість пацієнтів)	Результат за кінцевою точкою після лікування (кількість пацієнтів)	Результат (p value/ 95% CI)
Результати щодо рівня GL-3 у плазмі					
Van Breen et al., 2011 (N = 43)	22 (51)	µM (норма: <3,18)	Альфа 0,2 Ab+*: 7.03 (5,95–8,80) (n = 7)	Альфа 0,2 Ab+:3,74 (3,07–6,42) (n = 7)	↓ (p < 0,01) нормалізовано

Grade 3			Бета 1,0 Ab+: 6,56 (3,97–8,74) (n = 9)	Бета 1,0 Ab+: 2,77 (1,34– 3,37) (n = 9)	↓ (p < 0,01)
Rombach et al., 2012 (N = 59) Grade 2	29 (49) Ab+ (n = 14) Ab- (n = 12)	мкмоль/л (медіана, діапазон) (звичайни й: 0,45–2,46)	Альфа 0,2 Ab+: 4,7 (4,0–7,1) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 5,3 (3,1– 6,1) (n = 4)	Альфа 0,2 Ab+: 3,6 (3,5–4,1) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 2,0 (1,9–2,1) (n = 4)	↓ (NR - не повідомляється) Нормалізований  ↓ (NR - не повідомляється)
Результати щодо рівня lyso-GL-3 в плазмі					
Rombach et al., 2012 (N = 59) Grade 2	29 (49)	нмоль/л (норма: 0,3-0,5 у здорових осіб контролю)	Альфа 0,2 Ab+: 91 (70–119) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 76 (53–124) (n = 4)	Альфа 0,2 Ab+: 65 (38–80) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 17,5 (15–23) (n = 4)	↓ (NR - не повідомляється)  ↓ (NR - не повідомляється)
Van Breemen et al., 2011 (N = 43) Grade 3	22 (51)	нМ (норма: <3)	Альфа 0,2 Ab+: 220 (148–250) (n = 7)  Бета 1,0 Ab+: 189 (134–397) (n = 9)	Альфа 0,2 Ab+: 118 (52–149) (n = 7)  Бета 1,0 Ab+: 55 (23–113) (n = 9)	↓ (NR - не повідомляється)  ↓ (NR - не повідомляється)
Результати щодо рівня GL-3 у сечі					
Rombach et al., 2012 (N = 59) Grade 2	29 (49)	нмоль/2 4 год (норма: 18–90 у здорових осіб контролю)	Альфа 0,2 Ab+: 1786 (1362–2778) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 1790 (669–1812) (n = 4)	Альфа 0,2 Ab+: 2442 (1714–2720) (n = 4)  Бета 1,0 Ab+: 824 (212–1656) (n = 4)	↓ (NR - не повідомляється)  ↓ (NR - не повідомляється)
Результати щодо якості життя					
Ghali et al., 2012 (N = 40) Grade 3  Попереднє лікування агалсидазою бета	32 (80)	Рівні енергії, оцінені за власними оцінками, отримали 1–10 балів за допомогою	8 (діапазон 4–9) (n = 9)	7 (діапазон 5–9) (n = 9)	NC (без змін) (p = 0,77)

(мінімум 12 місяців)		ю SF-36			
----------------------------	--	---------	--	--	--

\* Ab+ - пацієнти з антитілами до агалсидази, Ab- - пацієнти без антитіл до агалсидази.

Загалом у систематичному огляді літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки) клінічні докази ефективності ФЗТ у дорослих пацієнтів чоловічої статі були доступні з 166 публікацій, включаючи 36 публікацій клінічних досліджень. ФЗТ значно знижує рівні глоботріаозилцераміду (GL-3) в плазмі, сечі та в різних клітинах нирок, серця та шкіри, уповільнює зниження ШКФ та зменшує/стабілізує масу лівого шлуночка та товщину стінки серця. Як зазначено у досьє дані, що опубліковані для дорослих пацієнтів чоловічої статі з хворобою Фабрі, демонструють, що ефект ФЗТ на рівні GL-3 у плазмі крові, ШКФ та серцеві клінічні точки є найсильнішим і підтверджується багатьма публікаціями, демонструючи послідовне, залежне від дози зниження накопичення GL-3, зменшене зниження ШКФ та покращення кардіологічних результатів. Крім того, ФЗТ може покращити функцію нервової системи, біль і якість життя.

Таблиця 3. Результати щодо клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа за даними систематичного огляду літератури *Germain et al., 2019* (жінки)

Дослідження	Жінки, n (%)	Одиниці	Кількість жінок, що отримували ФЗТ з показником на момент включення в дослідження (кількість пацієнтів)	Результат за кінцевою точкою після лікування (кількість пацієнтів)	Результат (p value/ 95% CI)
Результати щодо рівня GL-3 у плазмі					
Van Breemen et al., 2011  (N = 43) Grade 3	21 (49)	µM (норма: <3,18)	Альфа 0,2: 2,82 (2,45– 3,28) (n = 7)  Бета 1,0: 2,53 (1,20–6,76) (n = 9)	Альфа 0,2: 2,44 (2,02– 3,60) (n = 7)  Бета 1,0: 1,76 (0,79– 3,65) (n = 8)	NC (без змін) NR (не повідомляється)  NC (без змін) NR (не повідомляється)
Результати щодо lyso-GL-3 у плазмі					
Van Breemen et al. 2011 (N=43) Grade 3	21 (49)	nM (норма: <3)	Альфа 0,2: 23 (12–26) (n=7)  Бета 1,0:	Альфа 0,2: 13 (6-19) (n=7)  Бета 1,0:	↓ (NR - не повідомляється)  ↓ (NR - не

			8 (0–143) (n=9)	5 (0–35) (n=9)	повідомляється
Результати щодо гіпертрофії лівого шлуночка					
Tsuboi et al. 2012 (N=11) Попереднє лікування агалсидазою бета 1,0 мг/кг протягом мінімум 24 місяців та подальший перехід на агалсидазу альфа 0,2 мг/кг Grade 2	7 (64)	г/м <sup>2</sup> (індекс маси ЛШ)	60,43 [±18,35] (n=7) *перед переходом	52,64 [±18,27] (n=7) *через 12 місяців після переходу	↓ <b>(p=0,0469)</b>
Результати щодо товщини стінок серця					
Tsuboi et al. 2012 (N=11)  Попереднє лікування агалсидазою бета 1,0 мг/кг протягом мінімум 24 місяців та подальший перехід на агалсидазу альфа 0,2 мг/кг Grade 2	7 (64)	мм, ТМШП (товщина міжшлуночкової перегородки)	12,3 [±3,1] (n=7) *перед переходом	10,7 [±2,5] (n=7) *через 12 місяців після переходу	↓ (NS - не значущий)
		мм, ЗСЛШ (задня стінка ЛШ)	11,8 [±2,3] (n=7) *перед переходом	10,6 [±2,5] (n=7) *через 12 місяців після переходу	↓ (NS - не значущий)

Загалом у систематичному огляді літератури *Germain et al., 2019* (жінки) клінічні докази ефективності ФЗТ у пацієнтів жіночої статі були доступні з 67 публікацій, включаючи 6 публікацій клінічних випробувань, і вказують на значне зниження накопичення глоботріазилцераміду (GL-3) у плазмі та сечі (у пацієнтів із підвищеними рівнями до лікування) та покращення серцевих параметрів та якості життя. На сьогоднішній день недостатньо даних, щоб зробити висновок про вплив ФЗТ, зокрема, на нервову систему, шлунково-кишкові прояви та біль у пацієток із хворобою Фабрі. Поточні дані також свідчать про те, що ФЗТ може покращити якість життя в цій популяції пацієнтів,

хоча для вивчення цих результатів необхідні подальші дослідження. Ці результати подібні до тенденцій, виявлених серед чоловіків.

У систематичному огляді літератури *Spada et al., 2019* (діти) представлено узагальнені результати ФЗТ у дітей з хворобою Фабрі за даними 6 публікацій клінічних досліджень та 10 публікацій результатів обсерваційних досліджень. ФЗТ значно знижувала або нормалізувала рівні GL-3 у плазмі, полегшувала біль, покращувала шлунково-кишкові симптоми та покращила якість життя. Деяким пацієнтам вдалося зменшити або припинити використання знеболюючих.

Заявником у досьє був наведений загальний висновок щодо клінічної ефективності агалсидази бета у порівнянні з агалсидазою альфа. За результатами систематичних оглядів літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки), *Germain et al., 2019* (жінки), *Spada et al., 2019* (діти), в яких, в тому числі порівнювали агалсидазу бета та агалсидазу альфа за різними клінічними точками (GL-3, серце, нирки, біль, якість життя, неврологія), не було знайдено тотальної переважаючої ефективності одного з лікарських засобів над іншим за всіма чи більшістю клінічних точок та когорт (чоловіки, діти, жінки). Багато клінічних точок оцінювались за наявності повідомлень про випадок або інших досліджень з подібним пріоритетом та методологією. Як показав масив досліджень і звітів, що були включені до систематичного огляду літератури, результати часто є неоднозначними, з різною статистичною значущістю, методологією, якістю, вибіркою, тривалістю, датою проведення тощо. Попри наявні обмеження та недоліки в отриманих результатах (не дивлячись на великий об'єм джерел), опція зіставної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа є справедливою за рахунок отриманих даних.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз даних щодо порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа за даними систематичних оглядів літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки), *Germain et al., 2019* (жінки), *Spada et al., 2019* (діти). У систематичний огляд літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки) для аналізу результатів лікування агалсидазою бета було включено п'ять публікацій клінічних досліджень (усі без групи порівняння (англ. *single-arm*) класу 1c), 11 публікацій обсерваційних досліджень (чотири публікації проспективні класу 2 та сім публікацій ретроспективні класу 3) і 17 повідомлень про випадок (англ. *case report*) (чотири з них класу 4 та 13 з них класу 5). Результати лікування "змішаною ФЗТ", порівняння агалсидази альфа з агалсидазою бета або у випадку не зазначення типу ФЗТ були вилучені з 18 публікацій обсерваційних досліджень (сім проспективні 2 класу та 11 публікацій ретроспективні класу 3) і 19 повідомлень про випадок (п'ять з них 4 класу та 12 публікацій, які були або 5 класу, або повідомляли про дані одного пацієнта). Результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з агалсидазою альфа у систематичному огляді літератури *Germain et al., 2019* (чоловіки) надані за 4 кінцевими точками, а саме результати щодо рівня GL-3 у плазмі, lyso-GL-3 плазми, GL-3 у сечі, якості життя, виміряні у пацієнтів із хворобою Фабрі на початковому рівні та через



12 місяців лікування з публікацій *van Breemen et al., 2011*<sup>31</sup>, *Rombach et al., 2012*<sup>32</sup> та *Ghali et al., 2012*<sup>33</sup>. Необхідно зауважити, що результати за вищеперерахованими клінічними точками (окрім якості життя) у публікації *Germain et al., 2019* (чоловіки) представлені для чоловіків, які мали антитіла до агалсидази.

У чоловіків, які мали антитіла до агалсидази, рівень GL-3 у плазмі через 12 місяців суттєво знизився як після застосування агалсидази бета, так і агалсидази альфа та різниця у зниженні є статистично значущою ( $p < 0,01$ ) у публікації *van Breemen et al., 2011* та  $p$ -value не повідомляється у публікації *Rombach et al., 2012*. Проте кількість пацієнтів у дослідженні, що описане у публікації *Rombach et al., 2012*, є занадто мала ( $n=4$ ), що потенційно не дозволило виявити статистичну значущу різницю у результаті.

Також продемонстровано зниження рівня lyso-GL-3 у плазмі у пацієнтів чоловічої статі з антитілами до агалсидази як при застосуванні агалсидази альфа, так і агалсидази бета від початкового рівня до рівня через 12 місяців лікування,  $p$ -value не повідомляється (*van Breemen et al., 2011* та *Rombach et al., 2012*).

У чоловіків з позитивними антитілами продемонстровано зниження рівнів GL-3 у сечі при застосуванні агалсидази бета 1,0 мг/кг ( $p$ -value не повідомляється), проте при застосуванні агалсидази альфа 0,2 мг/кг спостерігалось підвищення рівнів GL-3 у сечі,  $p$ -value не повідомляється (*Rombach et al., 2012*).

Зниження рівня енергії (оцінка 0–10) протягом 12-місячного періоду дослідження (*Ghali et al., 2012*) було значним у чоловіків, які отримували агалсидазу бета (медіана балів 7 у 2009 році та 5 у 2010 році; ранговий тест Вілкоксона  $p = 0,007$ ), але не у жінок (медіана балів 7 у 2009 році та 6 у 2010 році; ранговий тест Вілкоксона  $p = 0,25$ ). Не було суттєвих змін у балах зареєстрованих рівнів енергії у чоловіків, які приймали агалсидазу альфа (медіана балів 8 у 2009 р. та 7 у 2010 р.; ранговий тест Вілкоксона  $p = 0,77$ ) і у жінок (медіана балів 4 у 2009 та 2010 роках; ранговий тест Вілкоксона  $p = 1,0$ ).

Для жінок у систематичному огляді літератури були вилучені дані з 7 публікацій обсерваційних досліджень (дві з них публікації проспективних обсерваційних досліджень класу 2 та 5 - публікації ретроспективних досліджень 3 ступеня), 4 повідомлень про серії випадків (докази класу 4) і 10 повідомлень про випадки. Результати клінічної ефективності агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа за 3 кінцевими точками (lyso-GL-3 у плазмі, гіпертрофія лівого шлуночка, товщини стінок серця) представлено для початкового та кінцевого рівнів з публікацій *van Breemen et al., 2011*<sup>34</sup> та *Tsuboi et al., 2012*<sup>35</sup>.

<sup>31</sup>M.J. van Breemen, S.M. Rombach, N. Dekker, et al., Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1812 (2011) 70–76.

<sup>32</sup>S.M. Rombach, J.M. Aerts, B.J. Poorthuis, et al., Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome, *PLoS One* 7 (2012) e47805.

<sup>33</sup>J. Ghali, K. Nicholls, C. Denaro, et al., Effect of reduced agalsidase beta dosage in Fabry patients: the Australian experience, *JIMD Rep.* 3 (2012) 33–43.

<sup>34</sup>M.J. van Breemen, S.M. Rombach, N. Dekker, et al., Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1812 (2011) 70–76.

<sup>35</sup>K. Tsuboi, H. Yamamoto, Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta [Fabrazyme] to agalsidase alfa [Replagal], *Genet. Med.* 14 (2012) 779–786.

У жінок при застосуванні як агалсидази альфа, так і агалсидази бета, рівень *lyso-GL-3* у плазмі знизився від початкового рівня до рівня після 12 місяців ФЗТ, *p-value* не повідомляється (van Breeem et al., 2011).

Пацієнтки, які перейшли з агалсидази бета на агалсидазу альфа, продемонстрували значне зниження індексу маси лівого шлуночка через 12 місяців після переходу ( $p=0,0469$ ) та незначне покращення товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка (Tsuboi et al., 2012).

У систематичний огляд літератури Spada et al., 2019 (діти) для вилучення результатів лікування агалсидазою бета було включено одне клінічне дослідження без групи порівняння та 2 ретроспективних обсерваційних дослідження. Як і зазначено у досьє аналіз опублікованої літератури щодо ФЗТ у дітей із хворобою Фабрі повинен враховувати гетерогенність популяції пацієнтів та обмежені клінічні докази, доступні для різних клінічних результатів. Для демонстрації будь-якого впливу ФЗТ на затримку прогресування хвороби Фабрі потрібні більші масштабні дослідження за участю дітей відповідного віку. Дані порівняльних клінічних досліджень агалсидази бета з агалсидазою альфа у систематичному огляді літератури Spada et al., 2019 (діти) не представлені.

Отже, хоча у досьє і представлені результати для більше ніж 10 клінічних точок, про які згадано вище у висновку, проте необхідно зважати, що це результати, які були отримані у пацієнтів на початку лікування агалсидазою альфа (або агалсидазою бета) та відповідно через 2,5-130 місяців (залежно від дослідження) лікування агалсидазою альфа (або агалсидазою бета). У досьє з систематичних оглядів літератури наведені результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа за сурогатними точками (*GL-3* у плазмі, *lyso-GL-3* плазми, *GL-3* у сечі, гіпертрофія лівого шлуночка, товщини стінок серця) та такою клінічною кінцевою точкою як якість життя, проте необхідно зауважити, що це порівняння результатів пацієнтів із хворобою Фабрі при включенні у дослідження (на початковому рівні) та через 12 місяців лікування. У систематичних оглядах літератури результати клінічних досліджень не представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваного лікарського засобу (агалсидази бета) у порівнянні з агалсидазою альфа (наприклад, співвідношення шансів, різниця ризиків, відношення ризиків, співвідношення/коефіцієнт ризиків, стандартизована середня різниця, зважена середня різниця). Відповідно до таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA)<sup>36</sup>, для хвороби Фабрі валідованою сурогатною точкою визначена повне/майже повне очищення включень *GL-3* при біопсії ниркових перитубулярних капілярів (з використанням *Fabrazyme Scoring System*),

<sup>36</sup> <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

результат якої для порівняння агалсидази бета з агалсидазою альфа не наведений у досьє.

Після проведеного пошуку доказових даних заявником були знайдені публікації, які відповідали визначеному у досьє РІСО та могли бути включені у клінічний розділ досьє для представлення порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа (Sirrs et al., 2014<sup>37</sup>, Arends et al., 2018<sup>38</sup>, El Dib et al., 2017<sup>39</sup>), проте заявник прийняв рішення представити систематичні огляди літератури, які провела європейська група експертів та які описані вище у висновку.

Свій вибір заявник обґрунтував тим, що досьє для державної ОМТ подається для лікарського засобу, що призначається для лікування пацієнтів з орфанним захворюванням, систематичні огляди літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 (діти) містять об'ємну літературну вибірку (більше ніж 150 джерел); мають високий рівень доказовості; результати надаються окремо для кожної з вікових/статевих категорій осіб (в даному випадку - це жінки, чоловіки, діти) та включені у систематичні огляди літератури клінічні дослідження і повідомлення про випадки мають достатній часовий горизонт.

Автори трьох систематичних оглядів літератури не мали на меті представити саме результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа (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. Результати трьох оглядів літератури були враховані при розробці групою експертів терапевтичних цілей для пацієнтів із хворобою Фабрі<sup>40</sup> та при формулюванні практичних клінічних рекомендацій для пацієнтів із класичним фенотипом хвороби Фабрі<sup>41</sup>.

За результатами проведеного систематичних оглядів літератури автори Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 роблять висновки, що ФЗТ може забезпечити клінічні переваги щодо деяких клінічних результатів і систем органів у чоловіків, щодо рівнів GL-3 і серцевих результатів у жінок та може покращити якість життя у жінок та дітей.

Відповідно до рекомендацій Настанови у клінічному розділі досьє допускається подання результатів вже опублікованого метааналізу чи систематичного огляду на тему вивчення заявленого показання лікарського засобу. Однак необхідно зазначити, що систематичний огляд за метою застосування, методологією проведення, обмеженнями має суттєві відмінності від огляду літератури, систематичного огляду літератури, про що

<sup>37</sup>Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K5, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;111:499–506.

<sup>38</sup>Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. Maarten Arends. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931248/>

<sup>39</sup>El Dib R. et al., 2017, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies, *PLoS One*. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 0.1371/journal.pone.0173358

<sup>40</sup><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719222003705#bb0030>

<sup>41</sup><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719222003705#s0095>

ззначають експерти Кокрейнівського товариства<sup>42,43</sup>. У систематичних оглядах літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 (діти) вказано, що методологія систематичного пошуку та аналізу літератури, була опублікована в інших публікаціях<sup>44,45</sup> (21 джерело із списку літератури публікації Germain et al., 2019 (чоловіки); 10 джерело із списку літератури публікації Germain et al., 2019 (жінки); 16 джерело із списку літератури публікації Spada et al., 2019). Уповноважений орган звертав увагу заявника, що повнотекстові публікації, в яких описано методологію проведення трьох систематичних оглядів літератури, що представлені у клінічному розділі досьє, є невід'ємною частиною при критичній оцінці методологічної якості доказових даних, оскільки це впливає на надійність, достовірність отриманих результатів, цінність доказів. Вищезазначені публікації відсутні у відкритому доступі. Зважаючи, що Sanofi Genzyme спонсорувало аналіз літератури, розробку публікації, засідання міжнародної експертної групи та потенційно має мати повнотекстові публікації, в яких описано методологію проведення трьох систематичних оглядів літератури, уповноважений орган неодноразово звертався до заявника з проханням надати підтвердження, що публікації Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 (діти) є саме систематичними оглядами, а не оглядами літератури, мають зареєстрований протокол та відповідають вимогам та критеріям, які мають бути дотримані при плануванні, проведенні та звітуванні саме систематичного огляду та з проханням надати повнотекстові публікації, в яких описано методологію проведення оглядів літератури. Проте повнотекстові публікації з описом методології проведення оглядів літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019 (діти), а також підтвердження того, що вищевказані публікації є систематичними оглядами, заявником не були надані. Таким чином, уповноважений орган не має доказів/підтвердження, що публікації Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки) та Spada et al., 2019 (діти) є систематичними оглядами, методологічна якість систематичних оглядів літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки) та Spada et al., 2019 не була оцінена та відповідно уповноважений орган не може підтвердити тезу заявника, що огляди літератури мають високий рівень доказовості.

Зважаючи на те, що агалсидаза бета призначається для лікування пацієнтів з орфанним захворюванням та невелика кількість пацієнтів із захворюванням не дозволяє розробити достатньо потужні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, популяція пацієнтів з хворобою Фабрі є клінічно гетерогенною, з різними клінічними проявами у пацієнтів, пов'язаними з класичним типом хвороби чи пізнім початком захворювання, також зважаючи на те, що наразі існують реєстри пацієнтів з хворобою Фабрі та наявні

<sup>42</sup><https://training.cochrane.org/handbook>

<sup>43</sup>[https://ph.cochrane.org/sites/ph.cochrane.org/files/public/uploads/Unit\\_One.pdf](https://ph.cochrane.org/sites/ph.cochrane.org/files/public/uploads/Unit_One.pdf)

<sup>44</sup> P.M. Elliott, D.P. Germain, M.J. Hilz, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease – methodology of a systematic literature review by a European panel of experts Mol. Genet. Metab. (2018)

<sup>45</sup> P.M. Elliott, D.P. Germain, M.J. Hilz, et al. Evaluation of the value of systematic reviews in rare diseases using Fabry disease as an exemplar Mol. Genet. Metab. (2018)

результати міжнародних когортних досліджень країн Європи та Канади щодо порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа, які включають дані великої кількості пацієнтів (як для орфанного захворювання) та мають тривалий період спостереження, уповноважений орган звертався до заявника з проханням надати додаткові доказові дані, що надходять з реальної клінічної практики лікування пацієнтів агалсидазою бета порівняно з агалсидазою альфа (RWD/RWE). Однак заявник вбачав, що свідоме включення даних з реальної клінічної практики у клінічний розділ досьє, можуть нести загрозу переформатування актуального фармакоекономічного аналізу (аналіз мінімізації витрат) у такий, що не відповідає результатам клінічного розділу і тому, якщо дані з реальної клінічної практики будуть додані та інтегровані в клінічний розділ, то аналіз мінімізації витрат, як метод, не відповідатиме Настанові та Порядку, що не є коректним. Дані реальної клінічної практики є додатковою складовою інформації для ухвалення рішень щодо фінансування та реімбурсації лікарських засобів, ці дані забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів за реальних умов.

Для представлення **опису порівняльної клінічної ефективності (результативності) агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією** заявником надані дані з рандомізованих клінічних досліджень (далі - РКД) (Eng et al., 2001<sup>46</sup>, Bierer et al., 2006<sup>47</sup>, Vanikazemi et al., 2007<sup>48</sup>) та 4 нерандомізованих клінічних досліджень (Niemann et al., 2010<sup>49</sup>, Niemann et al., 2011<sup>50</sup>, Germain et al., 2013<sup>51</sup> та Collin et al., 2012<sup>52</sup>).

Щодо відібраних заявником РКД, у досьє зазначено, що опис методу рандомізації наведений лише у публікації Vanikazemi et al., 2007. Аналіз ефективності та безпеки у дослідженнях проводився для ІТТ-популяції. Крім того, у одному РКД (публікація Eng et al., 2001) був застосований модифікований аналіз ІТТ, а у РКД в публікації Vanikazemi et al., 2007 був також проведений аналіз згідно з протоколом (PP-аналіз). Первинна кінцева точка була визначена у 2-х публікаціях Vanikazemi et al., 2007 та Eng et al., 2001, а у дослідженні в публікації Bierer et al., 2006 первинна кінцева точка не була зазначена. У дослідженнях оцінювали біль, функцію нирок, якість життя, концентрацію та накопичення Gb3. Профіль безпеки був проаналізований в 2-х РКД (Vanikazemi et al., 2007 та Eng et al., 2001).

У 2-х РКД (публікації Vanikazemi et al., 2007 та Eng et al., 2001) було включено пацієнтів віком  $\geq 16$  років із підтвердженою зниженою активністю альфа-галактозидази А. Крім того у РКД публікації Vanikazemi et al., 2007 усі

<sup>46</sup>Safety and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease List of authors. Christine M. Eng et al. N Engl J Med 2001; 345:9-16 DOI: 10.1056/NEJM200107053450102

<sup>47</sup>Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. Gregory Bierer et al. J Inher Metab Dis (2006) 29:572-579 DOI 10.1007/s10545-006-0361-5

<sup>48</sup>Maryam Vanikazemi et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148.

<sup>49</sup>Niemann et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. Markus Niemann et al. Heart. 2010 Dec;96(23):1915-9. doi: 10.1136/hrt.2010.204586. Epub 2010 Oct 21.

<sup>50</sup>Niemann et al. Tei index in Fabry disease. Markus Niemann et al. J Am Soc Echocardiogr. 2011 Sep;24(9):1026-32. doi: 10.1016/j.echo.2011.05.021.

<sup>51</sup>Germain et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- $\beta$ : data from the Fabry Registry. Dominique P Germain et al. Genet Med. 2013 Dec;15(12):958-65. doi: 10.1038/gim.2013.53.

<sup>52</sup>Collin et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. Cédric Collin et al. Eur J Prev Cardiol. 2012 Feb;19(1):43-54. doi: 10.1177/1741826710391118.

пацієнти мали легку або помірну хронічну хворобу нирок (далі - ХХН) з середньою ШКФ: 52,4–53,0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У іншому РКД (Eng et al., 2001) приймали участь пацієнти з менш тяжкою хворобою нирок (середня ШКФ: 83,0–96,6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Проте, середня концентрація Gb3 у плазмі була вищою у пацієнтів РКД в публікації Eng et al., 2001 (14,5–14,6 мкг/мл), ніж у РКД в публікації Vanikazemi et al., 2007, яка становила 9,0–9,1 мкг/мл. Щодо учасників дослідження, описаного у публікації Bierer et al., 2006 зазначено, що учасники були дорослими, незалежно від статі. У дослідженнях переважна більшість учасників була чоловічої статі. Середній вік пацієнтів становив від 28 до 47 років.

Характеристики відібраних заявником для аналізу РКД представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Характеристики РКД включених у аналіз порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією

Дослідження	<i>Vanikazemi et al., 2007</i>	<i>Bierer et al., 2006</i>	<i>Eng et al., 2001</i>
Дизайн клінічного дослідження	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження IV фази, проведене для оцінки ефективності та безпеки агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією/плацебо у пацієнтів із хворобою Фабрі	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження IV фази, проведене для оцінки базових характеристик інвазивних і неінвазивних серцево-легеневих вправ і впливу ФЗТ на фізичні вправи	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази, що оцінює ефективність і безпеку агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією/плацебо у лікуванні пацієнтів із хворобою Фабрі
Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження	1) вік $\geq 16$ років; 2) клінічні ознаки хвороби Фабрі; 3) активність альфа-GAL A $< 1,5$ нмоль/год/мл плазми або $< 4$ нмоль/год/мг білка лейкоцитів; 4) відсутність попереднього лікування ФЗТ; 5) ниркова дисфункція, яка описується як: 2 послідовних	-	1) класична хвороба Фабрі; 2) активність альфа-GAL A $< 1,5$ нмоль/год/мл у плазмі або $< 4$ нмоль/год/мг у лейкоцитах; 3) вік $\geq 16$ років

	<p>вимірювання креатиніну <math>\geq 106</math> мкмоль/л (<math>\geq 1,2</math> мг/дл) та <math>&lt; 265</math> мкмоль/л (<math>&lt; 3,0</math> мг/дл) або якщо креатинін <math>&lt; 106</math> мкмоль/л (<math>&lt; 1,2</math> мг/дл) розрахунковий кліренс креатиніну <math>&lt; 1,33</math> мл/с (<math>&lt; 80</math> мл/хв) (рівняння Кокрофта-Голта)</p>		
Місце проведення (стаціонар/ амбулаторне лікування)	-	-	-
Тривалість дослідження	Період лікування до 35 місяців (медіана 18,5 місяців). Термін спостереження до 35 місяців.	Період лікування та спостереження – більше 18 місяців.	Період лікування (РКД): 20 тижнів (11 введень) + фаза подовження. Період спостереження Фаза РКД: 20 тижнів. Розширена фаза: 6 місяців– 54 місяці.
Досліджувані лікарські засоби (втручання для кожної групи з детальним описом форми випуску, дозування та способу застосування)	<p>Агалсидаза бета: 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (початкова швидкість інфузії 0,25 мг/хв, збільшена після 8-ї інфузії до мінімального часу інфузії 90 хвилин).</p> <p>Краща підтримуюча терапія/плацебо внутрішньовенно кожні 2 тижні (початкова швидкість інфузії 0,25 мг/хв, збільшена після 8-ї інфузії до мінімального часу</p>	<p>Агалсидаза бета: 1 мг/кг кожні 2 тижні</p> <p>Краща підтримуюча терапія/плацебо (сольовий розчин).</p>	<p>Агалсидаза бета: 1 мг/кг маси тіла. в/в кожні 2 тижні.</p> <p>Краща підтримуюча терапія/плацебо (манітол у фосфатному буфері) в/в кожні 2 тижні зі швидкістю 0,25 мг/хв.</p>

	інфузії 90 хв).		
Кількість пацієнтів у досліджуваних групах (n)	Агалсидаза бета – 51 пацієнт; краща підтримуюча терапія - 31 пацієнт.	Агалсидаза бета – 4 пацієнти; краща підтримуюча терапія – 2 пацієнти. Загалом у дослідженні приймали участь 15 пацієнтів із хворобою Фабрі. З них 6 пацієнтів були частиною IV фази дослідження, що оцінювало ФЗТ, і були рандомізовані (група серійного тестування). Інші 9 завершили інвазивний серцеволегеневий тест як базове дослідження та не брали участі в подальших дослідженнях.	По 29 у кожній групі (2 групи).
Використання супутнього лікування у групах	Ацетамінофен або ібупрофен і у деяких пацієнтів антигістамінні препарати для зниження ризику реакцій, пов'язаних з інфузією; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину (агалсидаза бета: 35%, краща підтримуюча терапія: 36%).	Бета-блокатори (17%), інгібітори АПФ (67%), блокатори рецепторів ангіотензину (17%).	1000 мг ацетамінофену, 25-50 мг гідроксизину перед кожною інфузією; ібупрофен та/або преднізон додавали пацієнтам, у яких спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією.
Кінцеві точки	Первинні: час до першої клінічної події (ниркової, серцевої,	Первинні: немає даних Вторинні: серцево-легеневий тест з навантаження	Первинні: відсоток пацієнтів без накопичення Gb3 в



	цереброваскулярної або смерті). Вторинні: події, пов'язані з органами, невропатичний біль, функція нирок (ШКФ, протеїнурія, креатинін плазми), зміни білої речовини на МРТ головного мозку, профіль безпеки.	м (включаючи ОФВ, ФЖЕЛ, ЧСС).	ендотеліальних клітинах нирок. Вторинні: якість життя, концентрація Gb3 в сечі та плазмі, накопичення Gb3 в серці, нирках, шкірі, наявність антитіл, біль, ШКФ, безпека.
Тип аналізу у дослідженні	ІТТ, РР	ІТТ	ІТТ
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість (95% довірчий інтервал, рзначення) (заявником було обрано статистично значущі результати)	<p><b>Дослідження Eng et al., 2001:</b> Пацієнти без накопичення Gb3 (клітини шкіри): ендотеліоцити поверхневих капілярів шкіри, ендотеліоцити глибоких судин шкіри (p&lt;0,001). Пацієнти без накопичення Gb3 (нефроцити): перитубулярні капілярні ендотеліальні клітини, клубочкові капілярні ендотеліальні клітини, мезангіальні клітини, інтерстиціальні клітини, артеріальні та артеріолярні ендотеліальні клітини (p&lt;0,001). Відкладення Gb3 в ендотеліальних клітинах мікросудин при біопсії: композитна кінцева точка щодо нирок, серця, шкіри (p&lt;0,001). Зміна накопичення Gb3 порівняно з початковим рівнем у клітинах нирок, серця та шкіри, комбінована кінцева точка (p&lt;0,001). Зміна Gb3 у нирках і сечі [%] (p=0,003). Концентрація Gb3 у плазмі [нг/мкл] (p&lt;0,001).</p> <p><b>Дослідження Vanikazemi et al., 2007:</b> Стабілізація або зменшення пошкодження білої мозкової речовини (p=0,014). Композитна кінцева точка (включає ниркові, серцеві, цереброваскулярні події або смерть) (0,62; 95% СІ від 0,33 до 1,16, HR=0,39; 95% СІ від 0,16 до 0,93, p=0,034).</p>		
Дані статистично об'єднаного клінічного результату, що було включено до фармакоеконімічного аналізу з наданням обґрунтування вибору (оцінка гетерогенності, 95% довірчий інтервал, значення p)	<p><b>Дослідження Eng et al., 2001:</b> Лікування зменшило відкладення GL-3 в ендотелії шкіри та серця (p&lt;0,001). Повне очищення від накопичення GL-3 з поверхневого ендотелію капілярів у всіх пацієнтів, які отримували лікування, порівняно з групою плацебо (p&lt;0,001).</p> <p><b>Дослідження Vanikazemi et al., 2007:</b> У ІТТ популяції агалсидаза бета відтермінувала час до першої ниркової, серцевої або цереброваскулярної клінічної події або смерті на 53% порівняно з кращою підтримуючою терапією (HR=0,47; 95% СІ від 0,21 до 1,03; p=0,060). Ця різниця була статистично значущою у вторинному аналізі за протоколом (РР), у якому ризик події був відтермінований на 61% (HR=0,39; 95% СІ від 0,16 до 0,93, p=0,034).</p>		

У досьє представлена проведена заявником Кокранівська оцінка ризику систематичної помилки у дослідженнях, представлених у публікаціях *Banikazemi et al., 2007*, *Bierer et al., 2006* та *Eng et al., 2001*, за якою встановлено, що низький ризик систематичної помилки мало дослідження, що описане *Banikazemi et al., 2007*, два інші дослідження мали невідомий ризик за більшістю критеріїв, що оцінювались, та низький ризик лише щодо вибірковості повідомлення результатів.

За даними РКД (публікація *Banikazemi et al., 2007*) у ІТТ популяції агалсидаза бета відтермінувала час до першої ниркової, серцевої або цереброваскулярної клінічної події або смерті (комполитна кінцева точка) на 53% порівняно з кращою підтримуючою терапією (коефіцієнт ризику HR 0,47; 95% СІ від 0,21 до 1,03;  $p=0,060$ ). Ця різниця була статистично значущою у вторинному аналізі за протоколом (PP популяція), у якому ризик події був відтермінований на 61% (HR 0,39; 95% СІ від 0,16 до 0,93,  $p=0,034$ ). Агалсидаза бета порівняно з кращою підтримуючою терапією відтермінувала час до першої ниркової клінічної події (HR 0,49; 95% СІ від 0,17 до 1,40;  $p=0,18$ ); час до першої серцевої клінічної події (HR 0,42; 95% СІ від 0,058 до 2,7;  $p=0,42$ ); час до першої цереброваскулярної клінічної події (HR 0; 95% СІ від 0 до 3,2;  $p=0,14$ ); час до смерті (RR 1,85; 95% СІ від 0,08 до 43,96).

Значення HR для комбінованої кінцевої точки вказує на статистично значущу перевагу агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції із початковим рівнем креатиніну  $\leq 132,6$  мкмоль/л (HR 0,25; 95% СІ від 0,07 до 0,90;  $P=0,034$ ) і з базовою ШКФ  $>55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (HR 0,19; 95% СІ від 0,05 до 0,82;  $P=0,025$ ). Як зазначено у досьє, у РКД, що представлено у публікації *Banikazemi et al., 2007*, кількість спостережуваних захворювань нирок у пацієнтів віком  $\leq 50$  років була нижчою, без статистично значущої різниці між порівнюваними групами (RR 0,64; 95% СІ від 0,22 до 1,86; RD -0,11; 95% СІ від -0,39 до 0,16;  $P=0,701$ ).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у параметрах неврологічної оцінки між пацієнтами групи агалсидази бета та кращою підтримуючою терапією. Жоден пацієнт у дослідженні не мав змін у сигналі МРТ головного мозку. Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у пацієнтів групи агалсидази бета порівняно з групою плацебо щодо діаметру пошкоджень білої речовини (MD 0,30; 95% СІ від -2,74 до 3,34;  $p = 0,781$ ) та щодо зміни діаметра уражень білої речовини (MD -0,30; 95% СІ від -1,57 до 0,97;  $p = 0,741$ ). Кількість інсультів, візуалізованих на МРТ, була нижчою, однак без статистично значущої різниці між групами порівняння (RR 0,32; 95% СІ від 0,03 до 3,25; RD -0,08; 95% СІ від -0,26 до 0,09). Не спостерігалось статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами за оцінюваними неврологічними параметрами у пацієнтів віком  $\leq 50$  років (діаметр уражень білої речовини: MD -1,00; 95% СІ від -4,01 до 2,01,  $p = 0,373$ ; зміна діаметра пошкодження білої речовини: MD -1,10; 95% СІ від -2,49 до 0,29,  $p = 0,125$ ). Серед пацієнтів віком  $\leq 50$  років спостерігалась перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо стабілізації або зменшенням

пошкодження білої речовини (RR 1,44; 95% CI від 0,55 до 3,79; RD 0,14; 95% CI від -0,20 до 0,48;  $p = 0,014$ ).

Зниження протеїнурії було статистично значущим у групі агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією через 6 і 12 місяців спостереження (MD -0,22; 95% CI від -0,41 до -0,03; MD -0,31; 95% CI від -0,60 до -0,02), відповідно. Значення  $p$ , яке повідомили автори у публікації *Banikazemi et al., 2007*, для всіх періодів спостереження разом, не було статистично значущим ( $p=0,32$ ), хоча спостерігалася тенденція до зниження протеїнурії в групі агалсидази бета, тоді як тенденція до зростання спостерігалася в групі кращої підтримуючої терапії.

У групі агалсидази бета річне зниження ШКФ було нижчим у пацієнтів із початковою ШКФ  $>60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (MD 3,58) і вищим у пацієнтів із вихідною ШКФ  $\leq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (MD -1,18) ніж у групі кращої підтримуючої терапії. Щодо річної реципрокної зміни креатиніну спостерігалася незначне зниження в групі агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією у пацієнтів із початковим рівнем креатиніну  $>1,5$  мг/дл (MD -0,007) і незначне підвищення у пацієнтів із вихідним рівнем креатиніну  $\leq 1,5$  мг/дл (MD 0,011). Для жодного з описаних параметрів не було можливо оцінити статистичну значущість відмінностей між групами через відсутність достатньої кількості даних для оцінки.

У РКД, що описано *Eng et al., 2001*, середні річні зміни ШКФ були значно нижчими в групі агалсидази бета, ніж у групі кращої підтримуючої терапії. Неможливо оцінити відносні відмінності через спосіб представлення результатів - значення у формі медіан.

Результати **оцінки фізичного навантаження** у досьє представлені заявником за даними РКД (*Bierer et al., 2006*): більшість параметрів, оцінених у рамках тесту з фізичним навантаженням, не вказують на відсутність статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами. Спостерігалася статистично значуща різниця на користь групи агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів із покращенням максимального поглинання кисню, вимірюваного на піку фізичного навантаження (VO<sub>2</sub> max) (MD 0,79; 95% CI від 0,015 до 1,54).

Результати щодо **концентрації та накопичення Gb3** у досьє представлені за даними РКД *Eng et al., 2001*. Первинна кінцева точка, якою була **відсутність накопичення Gb3** в ендотелії мікросудин нирок, була досягнута значно частіше у пацієнтів групи агалсидази бета, ніж у групі кращої підтримуючої терапії (RR 41,00; 95% CI від 2,60 до 647,40;  $p < 0,001$ ). Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією була також відзначена щодо відсотка пацієнтів, у яких відбулося повне «очищення» плазми від Gb3 (RR 51,00; 95% CI від 2,60 до 647,40) та ендотелію мікросудин серця (RR 21,00; 95% CI від 3,02 до 145,98;  $p < 0,001$ ). Крім того, автори дослідження повідомили про статистично значущу різницю на користь агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією щодо відсутності накопичення Gb3 в ендотеліальних клітинах капілярних судин (MD -4,80; 95% CI від -5,45 до -4,15;  $p < 0,001$ ), а також про

відсоткову зміну Gb3 у нирках і сечі ( $p=0,003$ ) та концентрації Gb3 у плазмі ( $p<0,001$ ).

За результатами біопсії шкіри показано, що агалсидаза бета є більш ефективною, ніж краща підтримуюча терапія, щодо відсотка пацієнтів без накопичення Gb3 у поверхневих ендотеліальних клітинах (RR 19,67; 95% CI від 4,13 до 93,63) і глибоких ендотеліальних клітинах капілярів шкіри (RR 11,00; 95% CI від 2,88 до 42,08); відсотка пацієнтів без накопичення Gb3 у поверхневих ендотеліальних клітинах або зі зменшенням накопичення Gb3 у цих клітинах (RR 2,57 95% CI від 4,13 до 93,63) і глибоких ендотеліальних клітинах капілярів шкіри або зі зменшенням накопичення Gb3 у цих клітинах (RR 2,79; 95% CI від 1,67 до 4,67).

Подібним чином, на основі результатів біопсії нирок, у групі агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією було повідомлено про статистично значущий вищий відсоток пацієнтів без накопичення Gb3 у: ендотеліальних клітинах перитубулярних капілярів - RR 41,00 95% CI від 2,60 до 647,40,  $p<0,001$ ; ендотеліальних клітинах клубочкових капілярів - RR 33,15 95% CI від 2,16 до 509,12,  $p<0,001$ ; мезангіальних клітинах - RR 33,15 95% CI від 2,16 до 509,12,  $p<0,001$ ; інтерстиціальних клітинах - RR 35,00 95% CI від 2,22 до 550,74,  $p<0,001$ ; артеріальних та артеріолярних ендотеліальних клітинах - RR 38,68 95% CI від 2,48 до 603,59,  $p<0,001$ ; гладком'язових судинних клітинах - RR 5,23 95% CI від 0,27 до 102,87.

Дані за кінцевою точкою **біль** у досьє представлено за результатами РКД (публікація *Vanikazemi et al., 2007*): не було статистично значущих відмінностей між групами щодо тяжкості (MD -1,70; 95% CI від -4,75 до 1,35) та зміни інтенсивності нейропатичного болю (MD -1,70; 95% CI від -4,39 до 0,99), вимірюваного опитувальником короткого опису болю (Brief Pain Inventory, BPI). Як зазначено у досьє, у РКД (*Eng et al., 2001*) не було виявлено статистично значущих відмінностей для порівняння агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією в будь-якому з оцінюваних доменів опитувальника МакГілла (McGill), присвяченого оцінці болю після 5 місяців терапії.

Автори публікації *Eng et al., 2001* не представили результатів статистичного аналізу для порівняння агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією в оцінці **якості життя**, але було надано інформацію про те, що якість життя пацієнтів з групи агалсидази бета статистично значно покращилася порівняно з вихідним рівнем у двох розділах опитувальника SF-36: фізична роль та емоційна роль, тоді як пацієнти групи кращої підтримуючої терапії покращилися у фізичній ролі та домені болю. У досьє зазначено, що автори публікації *Eng et al., 2001* утрималися від наведення детальних числових даних, тому оцінити відносні ефекти терапії неможливо.

Жодне з представлених у досьє досліджень не оцінювало ефект агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією щодо функціонування серцево-судинної системи та вираженості симптомів захворювання.

Отже, у досьє підсумовано, що за результатами аналізу даних РКД пацієнти, які отримували агалсидазу бета, мають статистично значущу користь від лікування, яка полягає в зниженні ризику клінічно значущих подій, включаючи

ниркові, серцеві, цереброваскулярні події та смерть. Ця перевага особливо очевидна в підгрупі пацієнтів без тяжкої ниркової недостатності на початковому рівні (вихідний рівень креатиніну  $\leq 1,5$  мг/дл і ШКФ  $>55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). У пацієнтів, які використовують агалсидазу бета, було статистично значуще зниження протеїнурії після 6 і 12 місяців лікування. Застосування агалсидази бета призводить до ефективного видалення Gb3 з різних типів клітин серця, шкіри та нирок, а також до зниження концентрації Gb3 у плазмі крові. Серед пацієнтів віком  $\leq 50$  років агалсидаза бета мала перевагу над кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів зі стабілізацією або зменшенням пошкодження білої речовини та різниця є статистично значущою, проте для всіх інших точок різниця не було статистично значущою.

У досьє були представлені результати ефективності з розширених/подовжених фаз РКД, які описані у публікаціях *Vanikazemi et al., 2007* та *Eng et al., 2001*. Дослідження були розроблені таким чином, щоб усі пацієнти, які завершили засліплену фазу, незалежно від попереднього лікування, могли продовжувати або починати лікування агалсидазою бета у дозі 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні у відкритій розширеній фазі досліджень.

Заявник зазначив, що розширена фаза РКД, описаного у публікації *Vanikazemi et al., 2007*, тривала 18 місяців. Під час розширеної фази оцінювали функцію нирок, концентрацію Gb3 у плазмі та профіль безпеки. Загалом 67 із 82 пацієнтів у засліпленій фазі увійшли до розширеної фази дослідження. За результатами розширеної фази було встановлено, що у пацієнтів із базовою ШКФ  $>60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> щорічне зниження ШКФ було статистично значно нижчим у пацієнтів, які під час засліпленої фази отримували агалсидазу бета, ніж у пацієнтів, які отримували кращу підтримуючу терапію. Таким чином, у пацієнтів з нормальною функцією нирок застосування агалсидази бета сприяє уповільненню розвитку ниркової недостатності. Цей зв'язок не спостерігався у пацієнтів із початковою ШКФ  $\leq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у яких агалсидаза бета не зменшувала прогресування ниркової недостатності.

Результати розширеної фази вказують на те, що у пацієнтів спостерігалось незначне зниження середньої ШКФ і незначне підвищення середнього рівня креатиніну в сироватці крові та стабілізація протеїнурії з часом незалежно від отриманого лікування під час засліпленої фази. Таким чином, у більшості пацієнтів, які отримували лікування агалсидазою бета, не спостерігалось прогресування захворювання нирок протягом періоду дослідження. Помітне зниження концентрації Gb3 у плазмі спостерігалось у пацієнтів, які отримували лікування агалсидазою бета.

Розширена фаза дослідження *Eng et al., 2001* тривала 54 місяці, до неї було включено всіх пацієнтів, які приймали участь у засліпленій фазі. Під час розширеної фази оцінювали ефективність агалсидази бета щодо видалення накопичення Gb3 з клітин нирок, серця, шкіри, концентрації Gb3 у плазмі, а також покращення параметрів нирок та якості життя, зменшення болю.

У досьє заявник зазначив, що і протягом 6-місячного, і протягом 54-місячного періоду спостереження, у переважної більшості пацієнтів відкладення Gb3 у ниркових, серцевих і шкірних ендотеліальних клітинах були очищені, а

концентрація Gb3 у плазмі крові знизилася до нормальних значень. У більшості пацієнтів спостерігалася стабілізація та нормалізація функції нирок протягом 54-місячного періоду спостереження. Винятком були 6 пацієнтів із прогресуванням захворювання нирок, усі з вихідними факторами ризику, такими як вік >40 років та/або протеїнурія >2 г/24 год та/або гломерулосклероз. Медіана ШКФ пацієнтів була нормальною на початку розширеної фази та залишалася такою протягом усього періоду спостереження. З 10 пацієнтів, які повідомили про зниження ШКФ (<90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) на початку дослідження, 6 стабілізували або покращили ШКФ протягом 54-місячного періоду лікування агалсидазою бета.

Пацієнти, які спочатку повідомили про біль за шкалою болю МакГілла, показали статистично значуще зменшення болю протягом 54-місячного періоду лікування агалсидазою бета (p = 0,016). Статистично значущий ефект, що вказує на клінічне покращення з агалсидазою бета щодо інтенсивності болю, також був отриманий за допомогою шкали VAS (p = 0,007).

Протягом 54-місячного періоду лікування агалсидазою бета спостерігалася статистично значуще покращення середнього показника якості життя SF-36 у сферах фізичного функціонування (p=0,015), обмеження через емоційні проблеми (p=0,031), болю (p=0,003) і стандартизованої шкали фізичних компонентів (p=0,006). В решті оцінених доменів/точок також спостерігалися незначні покращення, але вони не досягли порогу статистичної значущості.

Як зазначено у досьє ефективність агалсидази бета у 52 пацієнтів у дослідженні *Eng et al., 2001* для запобігання захворюванням органів була високою в додаткових результатах, опублікованих з Реєстру Фабрі. Відсоток пацієнтів, які вижили протягом 10-річного періоду, був дуже високим (94%), лише троє пацієнтів померли.

Отже, у досьє підсумовано, що за результатами розширених фаз РКД у пацієнтів із початковим рівнем ШКФ >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, які отримували агалсидазу бета під час засліпленої фази, щорічне зниження ШКФ було статистично значно нижчим у фазі продовження, ніж у пацієнтів, які отримували кращу підтримуючу терапію. У пацієнтів з нормальною функцією нирок застосування агалсидази бета сприяє уповільненню розвитку ниркової недостатності, проте у пацієнтів із початковою ШКФ ≤60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, агалсидаза бета не зменшує прогресування ниркової недостатності. У пацієнтів спостерігалася незначне зниження середньої ШКФ і незначне підвищення середнього рівня креатиніну в сироватці крові та стабілізація протеїнурії з часом. У більшості пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, не спостерігалася значного прогресування захворювання нирок протягом періоду дослідження. У пацієнтів, які отримували лікування агалсидазою бета, спостерігалася помітне зниження концентрації Gb3 у плазмі, що демонструє високу її ефективність у очищенні накопичення Gb3, накопичення якого є причиною прогресуючої ниркової недостатності у пацієнтів із хворобою Фабрі.

Додатково у клінічному розділі досьє були представлені дані порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії за результатами 4 нерандомізованих клінічних досліджень. Дослідження *Collin et*

*al.*, 2012<sup>53</sup> було розроблено як проспективне паралельне контрольоване когортне дослідження, а дослідження *Germain et al.*, 2013<sup>54</sup> як ретроспективне паралельне контрольоване когортне дослідження. Решта досліджень (*Niemann et al.*, 2010<sup>55</sup>, *Niemann et al.*, 2011) були класифіковані як інші описові дослідження. У досьє зазначено, що достовірність когортних досліджень *Collin et al.*, 2012, *Germain et al.*, 2013 оцінювали за шкалою Ньюкасла-Оттави (The Newcastle-Ottawa Scale, NOS), а решти – за шкалою, запропонованою Національним інститутом охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Дослідження *Germain et al.*, 2013 отримало оцінку 8/9 за шкалою NOS, оцінку було знижено через неточність когортних спостережень. Дослідження *Collin et al.*, 2012 було оцінено 6/9 за шкалою NOS, оцінку було знижено на три бали в категоріях порівнянність когорт і експозиція. Дослідження *Niemann et al.*, 2010, *Niemann et al.*, 2011 отримали по 6/8 балів за шкалою NICE, оцінка була знижена через обмеження набору пацієнтів одним центром і відсутність чітких критеріїв для включення та виключення пацієнтів до/з досліджень.

У нерандомізованих клінічних дослідженнях оцінювали вплив агалсидази бета на функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів із хворобою Фабрі: у дослідженні *Collin et al.*, 2012 оцінювали морфологічні та функціональні параметри артерій і серця, у *Germain et al.*, 2013 - масу ЛШ, у *Niemann et al.*, 2010 - морфологічні та функціональні параметри правого шлуночка (далі - ПШ), у *Niemann et al.*, 2011 - індекс Tei (індекс продуктивності міокарда, MPI). У жодному з нерандомізованих клінічних досліджень профіль безпеки не оцінювали.

Всі випробування включали пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі на основі задокументованої зниженої активності ферменту та/або генетичного тестування. Середній вік пацієнтів був подібним та коливався від 32 до 43 років. У дослідженнях *Collin et al.*, 2012 та *Germain et al.*, 2013 більшість учасників були чоловічої статі. У дослідженнях *Niemann et al.*, 2010 та *Niemann et al.*, 2011 не надано інформації про відсоток чоловіків в окремих групах. У всіх дослідженнях агалсидаза бета застосовувалася в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. Середня тривалість лікування та спостереження, залежно від дослідження та групи, становила від 2,3 до понад 4,9 років.

У всіх дослідженнях кінцеві клінічні точки були сурогатними. У дослідженні *Collin et al.*, 2012 кінцеві клінічні точки включали оцінку кровоносних судин, а саме швидкість пульсової хвилі, товщина інтимо-медіального комплексу, площа поперечного перерізу окремих артерій. Кінцевою точкою дослідження *Germain et al.*, 2013 була оцінка ЛШ серця (маса ЛШ). У дослідженні *Niemann et al.*, 2010 кінцевими точками були оцінка ПШ, а саме кінцевий діастолічний розмір ПШ, центральний венозний тиск, систолічна “екскурсія”

<sup>53</sup>Collin et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. Cédric Collin et al. Eur J Prev Cardiol. 2012 Feb;19(1):43-54. doi: 10.1177/1741826710391118.

<sup>54</sup>Germain et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β: data from the Fabry Registry. Dominique P Germain et al. Genet Med. 2013 Dec;15(12):958-65. doi: 10.1038/gim.2013.53.

<sup>55</sup>Niemann et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. Markus Niemann et al. Heart. 2010 Dec;96(23):1915-9. doi: 10.1136/hrt.2010.204586. Epub 2010 Oct 21.

тристулкового клапана. У дослідженні *Niemann et al., 2011* проводили оцінку ЛШ (індекс ефективності міокарда, фракція викиду, товщина стінки ЛШ).

Базові характеристики популяції та методологія відібраних заявником нерандомізованих досліджень представлені у таблиці 5.

Таблиця 5. Базові характеристики популяції та методологія відібраних заявником нерандомізованих досліджень

Дослідження	Кількість пацієнтів, N	Середній вік	% чоловіків	Середня ШКФ в мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Середнє значення Gb3 в мкг/мл плазми	Дозування	Супутнє лікування
<i>Collin et al., 2012</i>	агалсидаза бета - 30; краща підтримуюча терапія - 16	35 vs 32	93 vs 94	108 vs 103	відс.	агалсидаза бета 1 мг/кг/2 тижні; краща підтримуюча терапія - без даних	Блокатори РААС
<i>Germain et al., 2013</i>	агалсидаза бета - 115; краща підтримуюча терапія - 48	38 vs 37	100 vs 100	79 vs 87	відс.	агалсидаза бета 1 мг/кг/2 тижні; краща підтримуюча терапія/плацебо - без даних	Блокатори РААС
<i>Niemann et al., 2010</i>	агалсидаза бета - 57; краща підтримуюча терапія - 18	43	57	91	відс.	агалсидаза бета 1 мг/кг/2 тижні; краща підтримуюча терапія/плацебо - без даних	Бета-блокатори, аспірин, блокатори РААС, блокатори кальцієвих каналів
<i>Niemann et al., 2011</i>	агалсидаза бета -56; краща підтримуюча терапія - 10	43	58	98	відс.	агалсидаза бета 1 мг/кг/2 тижні; краща підтримуюча терапія/плацебо - без даних	Бета-блокатори, блокатори РААС, блокатори кальцієвих каналів

У дослідженні *Germain et al., 2013* клінічно несприятливе збільшення маси ЛШ було повільнішим у групі пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, ймовірність швидкого збільшення маси ЛШ була вищою в групі кращої підтримуючої терапії та різниця у результаті є статистично значущою.

У дослідженні *Niemann et al., 2010* не спостерігалось статистично значущих відмінностей при порівнянні агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії за жодним із оцінюваних параметрів ПШ (кінцевий діастолічний діаметр ПШ: MD



2,70; 95% СІ від 0,83 до 4,57; товщина стінки ПШ: MD 1,50; 95% СІ від 0,78 до 2,22; систолічна екскурсія трикуспідального кільця: MD -2,90; 95% СІ від -5,80 до 0,002; систолічний тиск в легеневій артерії: MD 2,80; 95% СІ від -1,56 до 7,16; центральний венозний тиск: MD 0,30; 95% СІ від -0,34 до 0,94; швидкість пікової систолічної поздовжньої деформації ПШ: MD -0,50; 95% СІ від -0,85 до -0,15; пік систолічної поздовжньої деформації ПШ: MD -8,00; 95% СІ від -12,83 до -3,17). Жоден із пацієнтів у дослідженні *Niemann et al., 2010* не мав фіброзу ПШ, який вимірювався за наявністю пізнього посилення сигналу на МРТ.

У дослідженні *Collin et al., 2012* не було встановлено статистично значущих відмінностей між групами щодо більшості параметрів, що описують функціонування кровоносних судин (зміна швидкості пульсової хвилі: MD -0,40; 95% СІ від -1,48 до 0,68; зміна тиску у сонній артерії: MD 2,80; 95% СІ від -3,66 до 9,26; зміна товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії: MD -10,60; 95% СІ від -81,10 до 59,90; зміна площі поперечного перерізу стінки сонної артерії: MD -0,85; 95% СІ від -2,06 до 0,36; зміна поперечної розтяжності сонної артерії: MD 4,00; 95% СІ від -7,92 до 15,92; зміна периферичного натягу сонної артерії: MD 1,50; 95% СІ від -5,46 до 8,46; зміна тиску в радіальній артерії: MD 4,12; 95% СІ від -11,82 до 3,58; зміна товщини комплексу інтима-медіа променевої артерії: MD 2,40; 95% СІ від -6,08 до 10,88; зміна зовнішнього діаметра променевої артерії у діастолу: MD -0,11; 95% СІ від -0,31 до 0,09; зміна внутрішнього діаметра променевої артерії у діастолу: MD -0,12; 95% СІ від -0,40; 0,16; зміна площі поперечного перерізу стінки променевої артерії: MD -0,08; 95% СІ від -0,33 до 0,17; зміна поперечної розтяжності променевої артерії: MD 1,74; 95% СІ від -0,56 до 4,04; зміна показників периферичного натягу променевої артерії: MD -0,30; 95% СІ від -10,42 до 9,82). Винятком у цьому відношенні є щорічні зміни діаметра зовнішньої та внутрішньої сонних артерій у діастолу, для яких збільшення було статистично достовірно нижчим у групі агалсидази бета, ніж у групі кращої підтримуючої терапії (MD -0,32; 95% СІ від -0,54 до -0,10 та MD -0,28; 95% СІ від -0,56 до -0,003, відповідно). Крім того, пацієнти в групі агалсидази бета мали статистично значуще нижче зниження артеріального тиску порівняно з групою кращої підтримуючої терапії (MD 4,70; 95% СІ від 0,48 до 8,92).

Отже, за даними нерандомізованих досліджень застосування агалсидази бета пов'язане з повільнішим збільшенням маси ЛШ в загальній популяції. Особливо помітний ефект щодо запобігання клінічно несприятливого збільшення маси ЛШ був виявлений у пацієнтів віком 18-29 років. Також було встановлено, що у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, спостерігалось статистично значуще зниження артеріального тиску та менше збільшення внутрішнього та зовнішнього діаметра сонної артерії. У випадку інших оцінюваних серцево-судинних параметрів відмінностей між порівнюваними групами не спостерігалось.

Заявником у досє були представлені обмеження, які виникли під час аналізу порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією. До вказаних обмежень заявник відніс наступне:

1. Основні розбіжності стосувалися неповної інформації в деяких дослідженнях (*Niemann et al., 2010*) щодо прояву симптомів захворювання та діагностичних критеріїв, які є основою для діагностики хвороби Фабрі. Тим не менш, через той факт, що хвороба Фабрі вважається надзвичайно рідкісним захворюванням із різноманітним фенотипом, і той факт, що діагностичні критерії захворювання та критерії для початку ФЗТ змінювалися протягом багатьох років, представлення результатів цих досліджень було визнано цілком виправданим.

2. Деякі з досліджень, які підлягали клінічному аналізу, проходили за участі невеликої кількості пацієнтів (*Bierer et al., 2006* – 6 пацієнтів), недостатня статистична потужність цих досліджень могла не продемонструвати відмінності між оцінюваними втручаннями. Водночас у більшості відповідних досліджень оцінювали різні кінцеві точки або кінцеві точки з різними визначеннями, що перешкоджало кількісному накопиченню результатів у формі метааналізу.

3. Більшість досліджень не повідомляли про профіль безпеки терапії, проте дослідження, в яких була надана інформація на цю тему, мали відносно великий розмір вибірки (*Banikazemi et al., 2007, Eng et al., 2001*), що дозволяє зробити висновки про відносні відмінності між оцінюваними втручаннями.

4. Опис деяких досліджень (*Niemann et al., 2010, Niemann et al., 2011*) вказує на те, що ті самі пацієнти могли приймати участь в окремих дослідженнях, однак, беручи до уваги той факт, що різні кінцеві точки оцінювалися у вищезазначених дослідженнях, це не здається суттєвим обмеженням представлених результатів.

5. Для більшості кінцевих точок, оцінених в аналізі, дані, надані авторами, не дозволяють зробити статистичні висновки через, наприклад, відсутність показників «дисперсії» та/або кількості пацієнтів для оцінюваної кінцевої точки. Крім того, у деяких дослідженнях не повідомлялося про період лікування та/або період спостереження за пацієнтами (*Germain et al., 2013*). У деяких дослідженнях числові значення для окремих кінцевих точок наводилися у вигляді медіан, без результатів порівняльного аналізу, без значення  $p$  - value.

6. Для деяких кінцевих точок (*Germain et al., 2013*) дані зчитувалися з графіків, що може бути пов'язано з невизначеністю щодо точності результатів. Крім того, в деяких роботах не можна було прочитати міри «дисперсії».

7. У дослідженні *Germain et al., 2013* деякі пацієнти з групи, яка отримувала лікування агалсидазою бета, також були включені до групи без лікування (результати періоду спостереження до початку лікування), однак вплив описаної вище ситуації на результати, отримані в цих дослідженнях, важко визначити, незважаючи на відносно невелику групу пацієнтів, яких це стосується.

Уповноважений орган зазначає, що окремий пошук для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії заявником не був проведений, а відібрані РКД (*Banikazemi et al., 2007, Eng et al., 2001, Bierer et al., 2006*) та нерандомізовані дослідження (*Niemann et al., 2010, Niemann et al., 2011, Germain et al., 2013 та Collin et al., 2012*) були виявлені під час пошуку досліджень для оцінки клінічної

ефективності та безпеки агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа. Серед виявлених заявником 319 публікацій також були знайдені метааналіз Ortiz et al., 2021<sup>56</sup> та систематичний огляд El Dib et al., 2016<sup>57</sup>, які відповідали схемі PICO, проте заявник не включив їх у аналіз.

Уповноваженим органом був проведений аналіз публікації Vanikazemi et al., 2007, Eng et al., 2001 та Bierer et al., 2006 та проведена оцінка їх методологічної якості. Необхідно зазначити, що результати РКД були перенесені та інтерпретовані заявником коректно.

Первинна кінцева клінічна точка у дослідженні Vanikazemi et al., 2007 була композитною, що включала ниркову, серцеву або цереброваскулярну клінічну подію або смерть. Ниркова подія була визначена як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на 33% від вихідного рівня (2 послідовні значення) або термінальну стадію хвороби нирок, що потребує тривалого діалізу або трансплантації; серцеву подію - як інфаркт міокарда або нова симптоматична аритмія, що потребує антиаритмічних препаратів, кардіостимулятора, кардіоверсії або імплантації дефібрилятора або нестабільна стенокардія, яка супроводжується електрокардіографічними змінами, та призводять до госпіталізації або погіршення застійної серцевої недостатності, що вимагає госпіталізації. Цереброваскулярна подія була визначена як інсульт або транзиторна ішемічна атака, задокументовані лікарем.

Результати подвійно сліпого плацебо-контрольованого РКД, яке проводилось за участю 82 пацієнтів з хворобою Фабрі, демонструють, що кількість випадків композитної клінічної точки була нижча у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (зниження ризику у 53 % усіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, тобто аналіз ІТТ популяції (HR 0,47; 95% CI від 0,21 до 1,03; p=0,060), зниження ризику у 61 % пацієнтів, які виконали умови протоколу та завершили дослідження, тобто РР аналіз (HR 0,39; 95% CI від 0,16 до 0,93, p=0,034)). Проте різниця у результаті була статистично значущою лише при РР аналізі (що передбачав аналіз даних, що виконали всі умови протоколу дослідження) та у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції із початковим рівнем креатиніну  $\leq 132,6$  мкмоль/л (HR 0,25; 95% CI від 0,07 до 0,90; p=0,034) і з базовою ШКФ  $> 55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (HR 0,19; 95% CI від 0,05 до 0,82; p=0,025). При проведенні фармакоекономічного аналізу був використаний показник для РР популяції (HR 0,39; 95% CI від 0,16 до 0,93; p=0,034). Уповноважений орган зауважує, що відповідно до Настанови основним обмеженням застосування композитних кінцевих точок є складність їх інтерпретації та неправильне їх тлумачення може призводити до завищення результатів лікування. Тому результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією за композитною кінцевою точкою слід інтерпретувати з обережністю.

<sup>56</sup>Ortiz Alberto et al. Agalsidase beta treatment slows estimated glomerular filtration rate loss in classic Fabry disease patients: results from an individual patient data meta-analysis. Clinical Kidney Journal, Volume 14, Issue 4, April 2021, Pages 1136–1146.

<sup>57</sup>El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: D006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4.

Методологічна якість публікації Vanikazemi et al., 2007 була оцінена уповноваженим органом як висока за допомогою листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи<sup>58</sup>.

Первинна кінцева клінічна точка подвійного сліпого дослідження, яка описана Eng et al., 2001, вимагала, щоб >50 % ниркових інтерстиціальних капілярів у кожному зразку мали оцінку 0, < 5 % мали оцінку  $\geq 1$ , а решта підлягала призначенню як такі, що мають ознаки мікросудинних ендотеліальних відкладень глоботріаозилцераміду після 20-го тижня терапії. Оцінка зразків біопсії проводилась трьома патологами та індивідуальні бали для зразків біопсії нирок, серця та шкіри, а також об'єднані бали для всіх 3-х типів зразків порівнювали на початковому рівні та після 20 тижнів лікування.

Нуль балів отримували зразки без мікроваскулярних ендотеліальних відкладень Gb3 або лише у слідових кількостях (нормальних або майже нормальних); зразки, в яких більшість судин мали ознаки єдиного ендотеліального включення, отримали оцінку 1 бал; зразки, які містили кілька судин з декількома ділянками поодиноких або множинних включень, отримували оцінку 2 бали; і зразки, які мали великі скупчення включень з деякими скупченнями в юкстануклеарній області та навколо цитоплазматичних кордонів і випинання просвітів судин, отримали оцінку 3 бали. Зразки біопсії нирки, які спочатку отримали оцінку 0 або 1, були повторно оцінені 3 патологоанатомами з використанням децю зміненої системи оцінювання.

За результатами РКД Eng et al., 2001 первинна кінцева точка була досягнута у 20 з 29 пацієнтів (69%) групи агалсидази бета порівняно з жодним з 29 пацієнтів у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Вісім з решти 9 пацієнтів групи агалсидази бета мали оцінку 1 бал. У дев'ятого пацієнта був відсутній зразок біопсії, тому оцінка була 3 бали. Незважаючи на те, що обидві групи мали однакові вихідні показники для кожного типу зразка ( $p = 0,53$ ), пацієнти в групі агалсидази бета мали значно нижчі показники для кожного типу зразка (нирки, серце, шкіра) після 20 тижнів лікування, ніж пацієнти у групі плацебо ( $p < 0,001$  для всіх 3-х порівнянь).

Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією була щодо відсотка пацієнтів, у яких відбулося повне «очищення» плазми від Gb3 та ендотелію мікросудин серця ( $p < 0,001$ ), щодо відсутності накопичення Gb3 в ендотеліальних клітинах капілярних судин ( $p < 0,001$ ), а також про відсоткову зміну Gb3 у нирках і сечі ( $p = 0,003$ ) та концентрації Gb3 у плазмі ( $p < 0,001$ ); відсотка пацієнтів без накопичення Gb3 у поверхневих і глибоких ендотеліальних клітинах капілярів шкіри; відсотка пацієнтів без накопичення Gb3 у поверхневих ендотеліальних клітинах або зі зменшенням накопичення Gb3 у цих клітинах; відсотка пацієнтів без накопичення Gb3 у глибоких ендотеліальних клітинах капілярів шкіри або зі зменшенням накопичення Gb3 у цих клітинах. Подібним чином, на основі результатів біопсії нирок, у групі агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією було повідомлено про статистично значущий вищий відсоток пацієнтів без накопичення Gb3 у ендотеліальних клітинах

<sup>58</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocynky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocynky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

перитубулярних ( $p < 0,001$ ) та клубочкових капілярів ( $p < 0,001$ ); мезангіальних ( $p < 0,001$ ), інтерстиціальних ( $p < 0,001$ ), артеріальних та артеріолярних ендотеліальних клітинах - ( $p < 0,001$ ) та гладком'язових судинних клітинах.

При проведенні фармакоекономічного аналізу дані РКД Eng et al., 2001 використані не були.

Методологічна якість публікації Eng et al., 2001 була оцінена уповноваженим органом як прийнятна за допомогою листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи. У публікації Eng et al., 2001 визначені цільова популяція, досліджувані лікарський засіб, лікарський засіб порівняння та результати. У публікації зазначено, що розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим. Проте більш детальної інформації щодо розподілу пацієнтів до груп лікування у публікації не знайдено. Дослідження має подвійний сліпий плацебо-контрольований дизайн, однак детальної інформації щодо засліплення не знайдено. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування. Дозування, частота, спосіб введення та тривалість лікування досліджуваним лікарським засобом та лікарським засобом порівняння у публікації Eng et al., 2001 зазначені. Інформація щодо супутньої терапії у публікації представлена. Результати представлено за всіма зазначеними кінцевими точками.

Щодо решти відібраних заявником публікацій уповноважений орган зазначає наступне. Дані з публікацій Vierer et al., 2006, Niemann et al., 2010, Niemann et al., 2011, Germain et al., 2013 та Collin et al., 2012 у висновку були представлені вище, однак результати та інформація з них не була використана для проведення фармакоекономічного аналізу.

Звертає на себе увагу, що як у РКД, так і у нерандомізованих клінічних дослідженнях більшість учасників були чоловічої статі. У РКД Eng et al., 2001 та Niemann et al., 2011 приймали участь пацієнти з класичним фенотипом хвороби Фабрі. Решта публікацій не містить даних щодо фенотипу хвороби Фабрі учасників дослідження. Субгруповий аналіз відповідно до статі не проводився. У відібраних заявником дослідженнях приймали участь пацієнти з хворобою Фабрі віком  $\geq 16$  років.

Таким чином, була встановлена перевага агалсидази бета щодо часу до першої клінічної події (ниркової, серцевої, цереброваскулярної або смерті) над кращою підтримуючою терапією в ІТТ популяції, однак різниця не була статистично значущою (HR 0,47; 95% CI від 0,21 до 1,03;  $p = 0,06$ ). Спостерігалася статистично значуща перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події (ниркової, серцевої, цереброваскулярної або смерті) у РР-популяції (HR 0,39; 95% CI від 0,16 до 0,93;  $p = 0,034$ ). Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події зберігалася у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції з початковою розрахунковою ШКФ  $> 55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (HR 0,19; 95% CI від 0,05 до 0,82;  $p = 0,025$ ) та у пацієнтів з початковим рівнем креатиніну  $\leq 132,6$  мкмоль/л ( $\leq 1,5$  мг/дл) (HR 0,25; 95% CI від 0,07 до 0,90;  $p = 0,034$ ).

Агалсидаза бета мала статистично значущу перевагу над кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів без мікросудинних ендотеліальних відкладень Gb3 в зразках біопсії нирки ( $p < 0,001$ ), серця ( $p < 0,001$ ), шкіри ( $p < 0,001$ ), а також комpositного результату для мікрovasкулярних ендотеліальних відкладень Gb3 ( $p < 0,001$ ).

Якість життя пацієнтів групи агалсидази бета статистично значно покращилася через 20 тижнів терапії порівняно з вихідним рівнем у двох розділах опитувальника SF-36 (домен фізична роль та емоційна роль), тоді як пацієнти групи кращої підтримуючої терапії мали покращення у домені фізичній ролі та домені болю, проте детальні числові дані у публікації Eng et al., 2001 не наведені, тому оцінити відносні ефекти терапії неможливо.

Уповноважений орган зауважує, що у вищевказаних дослідженнях приймали участь пацієнти старше 16 років. Отже, дані порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією для педіатричних пацієнтів молодше 16 років заявником не представлені, що створює невизначеність даних порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією у педіатричних пацієнтів.

### **Опис порівняльної оцінки з безпеки агалсидази бета з агалсидазою альфа**

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу агалсидаза бета порівняно з агалсидазою альфа у досьє були представлені за даними 5 публікацій (Wyatt et al., 2012<sup>59</sup>, Linthorst et al., 2004<sup>60</sup>, Smid et al., 2013<sup>61</sup>, Vedder et al., 2008<sup>62</sup>, Arends et al., 2018<sup>63</sup>).

Заявник зазначив, що у дослідженнях не спостерігалось значущих відмінностей між порівнюваними групами у частоті побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, і припиненням лікування, а також у частоті виникнення ознобу та лихоманки. У дослідженні Smid et al., 2013 було виявлено статистично достовірно вищу частоту реакцій, пов'язаних з інфузією, у пацієнтів групи агалсидази бета порівняно з пацієнтами групи агалсидази альфа. У дослідженнях не спостерігалось статистично значущих відмінностей між групами щодо наявності антитіл до агалсидази.

У дослідженнях Vedder et al., 2008, Smid et al., 2013 та Arends et al., 2018 повідомлялося про реакції, пов'язані з інфузією, та утворення антитіл до агалсидази у чоловіків, які отримували агалсидазу бета, порівняно з чоловіками, які отримували агалсидазу альфа. У жінок, які отримували агалсидазу бета і агалсидазу альфа, антитіл до агалсидази не утворювались.

Оцінка наявних в дослідженнях параметрів безпеки агалсидази бета та агалсидази альфа представлена у таблицях 6-10.

<sup>59</sup>The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Wyatt 2012. DOI: 10.3310/hta16390

<sup>60</sup>Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. Gabor E Linthorst. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x

<sup>61</sup>A revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation. B.E. Smid. 2013. [https://drive.google.com/file/d/1HbN4W\\_RpmdttiBLFgB0cdFHeSvrSZCY/view?usp=share\\_link](https://drive.google.com/file/d/1HbN4W_RpmdttiBLFgB0cdFHeSvrSZCY/view?usp=share_link).

<sup>62</sup>Vedder (2008) Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3.

<sup>63</sup>Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. Maarten Arends. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931248/>

Таблиця 6. Безпека агалсидази бета та агалсидази альфа за даними публікації *Wyatt et al., 2012*

	агалсидаз а бета n/N (%)	агалсидаз а альфа n/N (%)	агалсидаз а бета vs агалсидаза альфа Relative Risk (відносний ризик) (95% CI)	агалсидаза бета vs агалсидаза альфа Risk difference (відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)	значення “p”
Припинення лікування	4/127 (3)	3/91 (3)	0,96 (0,22; 4,17)	-0,001 (-0,05; 0,05)	немає даних
Несприятливі явища, пов'язані з лікуванням	0/127 (0)	0/91 (0)	не застосовується	не застосовується	не застосовується

Таблиця 7. Безпека агалсидази бета та агалсидази альфа за даними публікації *Linthorst et al., 2004*

	агалсидаз а бета n/N (%)	агалсидаз а альфа n/N (%)	агалсидаз а бета vs агалсидаза альфа Relative Risk (відносний ризик) (95% CI)	агалсидаза бета vs агалсидаза альфа Risk difference (відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)	значення “p”
Несприятливі явища, пов'язані з лікуванням	3/5 (60)	3/7 (43)	1,40 (0,46; 4,27)	0,17 (-0,39; 0,74)	немає даних
Озноб	3/5 (60)	3/7 (43)	1,40 (0,46; 4,27)	0,17 (-0,39; 0,74)	немає даних
Лихоманка	3/5 (60)	1/7 (14)	4,20 (0,60; 29,54)	0,46 (-0,04; 0,96)	немає даних
Наявність антитіл до агалсидази	3/5 (60)	4/7 (57)	1,05 (0,40; 2,75)	0,03 (-0,54; 0,59)	немає даних

Таблиця 8. Безпека агалсидази бета та агалсидази альфа за даними публікації *Smid et al., 2013*

	агалсидаз а бета n/N (%)	агалсидаз а альфа n/N (%)	агалсидаз а бета vs агалсидаза альфа Relative Risk	агалсидаза бета vs агалсидаза альфа Risk difference	значення “p”
--	--------------------------------	---------------------------------	---	--	-----------------

			(відносний ризик) (95% CI)	(відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)	
Реакції, пов'язані з інфузією	16/26 (62)	11/41 (27)	2,29 (1,27; 4,14)	NNH = 2 (1; 8)	немає даних
Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією	10/15 (67)	3/19 (16)	4,22 (1,41; 12,66)	NNH = 1 (1; 4)	0,004

Таблиця 9. Безпека агалсидази бета та агалсидази альфа за даними публікації *Vedder et al., 2008*

	агалсидаз а бета n/N (%)	агалсидаз а альфа n/N (%)	агалсидаз а бета vs агалсидаз а альфа Relative Risk (відносний ризик) (95% CI)	агалсидаз а бета vs агалсидаз а альфа Risk difference (відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)	значення "p"
Наявність антитіл до агалсидази в чоловіків протягом 6 місяців	8/10 (80)	4/10 (40)	2,00 (0,88; 4,54)	NNH = 2 (1; 124)	0,005
Наявність антитіл до агалсидази в чоловіків протягом 12 місяців	8/9 (89)	3/7 (43)	2,07 (0,86; 5,03)	NNH = 2 (1; 24)	<0,05
Наявність антитіл до агалсидази в жінок протягом 6 місяців	0/11 (0)	0/8 (0)	Не застосовується	Не застосовується	немає даних
Наявність антитіл до агалсидази в жінок протягом 12 місяців	0/9 (0)	0/7 (0)	Не застосовується	Не застосовується	немає даних



Таблиця 10. Безпека агалсидази бета та агалсидази альфа за даними публікації *Arends et al., 2018*

	агалсидаз а бета n/N (%)	агалсидаз а альфа n/N (%)	агалсидаз а бета vs агалсидаза альфа Relative Risk (відносний ризик) (95% CI)	агалсидаза бета vs агалсидаза альфа Risk difference (відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)	значення “p”
Наявність антитіл до агалсидази	22/42 (52)	11/39 (28)	1,86 (1,04; 3,31)	NNH = 4 (2; 28)	0,041

Як зазначено у досьє, проведений аналіз вказує на подібний профіль безпеки агалсидази бета та агалсидази альфа. У дослідженнях не спостерігалось відмінностей між порівнюваними втручаннями щодо більшості побічних явищ, за винятком реакцій, пов'язаних з інфузією, які виникали статистично достовірно частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета. Не було ніяких відмінностей між порівнюваними втручаннями щодо наявності антитіл до агалсидази у загальній популяції та у жінок.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом був проведений аналіз публікацій *Wyatt et al., 2012*<sup>64</sup>, *Linthorst et al., 2004*<sup>65</sup>, *Smid et al., 2013*<sup>66</sup>, *Vedder et al., 2008*<sup>67</sup>, *Arends et al., 2018*<sup>68</sup> за результатами якого встановлено, що у публікації *Wyatt et al., 2012* представлено результати багаточентрового лонгітюдного когортного дослідження (англ. *longitudinal cohort study*), яке було проведено в семи медичних центрах Англії та підтримувалось Національним інститутом досліджень охорони здоров'я в рамках програми оцінки медичних технологій (англ. *NIHR Health Technology Assessment programme*). Метою даного обсерваційного дослідження було визначити природний перебіг та оцінити ефективність і вартість ФЗТ і субстратної замісної терапії у пацієнтів (дорослих та дітей) із одним з лізосомальних захворювань (хвороба Гоше, хвороба Фабрі, мукополісахаридоз I та II типу, хвороба Помпе, хвороба Німана-Піка типу C). Методологічна якість публікації *Wyatt et al., 2012* не оцінювалась.

<sup>64</sup>Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543. doi: 10.3310/hta16390. PMID: 23089251.

<sup>65</sup>Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1589-95. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x. PMID: 15458455.

<sup>66</sup>Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab.* 2013 Feb;108(2):132-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.12.005. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23332169.

<sup>67</sup>Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJ, Groener JE, Aerts JM, Wanner C, Hollak CE. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab.* 2008 Jul;94(3):319-25. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.03.003. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424138.

<sup>68</sup>Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018 May;55(5):351-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29437868; PMCID: PMC5931248.

З публікації *Linthorst et al., 2004* та *Arends et al., 2018* у досьє результати були перенесені та інтерпретовані коректно.

У публікації *Vedder et al., 2008* інформація про наявність антитіл до агалсидази через 12 місяців лікування не знайдена. Антитіла після 6 місяців терапії були виявлені у 18 пацієнтів чоловічої статі (4/10 агалсидази альфа 0,2 мг/кг, 6/8 агалсидази бета 0,2 мг/кг і 8/10 агалсидази бета 1,0 мг/кг). Антитіла спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа 0,2 мг/кг ( $p = 0,005$ ).

Заявником був некоректно інтерпретований результат щодо тяжких реакцій, пов'язаних з інфузією у групі агалсидази альфа (3/19) з публікації *Smid et al., 2013*, так як у публікації зазначено, що тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, виникли у 3 (19%) з 15 пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа. Крім того, ймовірність розвитку тяжких реакцій, пов'язаних з інфузією, була значно вищою для пацієнтів, які отримували агалсидазу бета порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа: OR 10,7 (95% CI від 2,1 до 54,7;  $p=0,004$ ).

При проведенні оцінки методологічної якості досліджень, які описані у публікаціях *Linthorst et al., 2004*, *Smid et al., 2013*, *Vedder et al., 2008*, *Arends et al., 2018*, за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи уповноваженим органом методологічна якість всіх досліджень була оцінена як низька. Уповноважений орган зауважує, що представлені у досьє результати порівняльної безпеки агалсидази бета з агалсидазою альфа не були використані у фармакоеконічному аналізі.

**Опис порівняльної оцінки з безпеки агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією**

У досьє зазначено, що у РКД (публікації *Vanikazemi et al., 2007* та *Eng et al., 2001*) не було статистично значущих відмінностей між технологіями у частоті побічних ефектів, включаючи загальні побічні ефекти; побічні ефекти, що призвели до припинення терапії; побічні ефекти, що призвели до модифікації або тимчасового припинення інфузії лікарського засобу; загальні серйозні побічні явища/побічні реакції, пов'язані з лікуванням; серйозні побічні явища/побічні реакції, що призвели до припинення дослідження, і смерті.

У РКД *Eng et al., 2001* не було зареєстровано серйозних побічних ефектів в жодній групі. У РКД *Vanikazemi et al., 2007* статистично значуще вищу частоту побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, спостерігали в групі агалсидази бета, ніж у групі кращої підтримуючої терапії. Як зазначено у досьє, лише для 6% пацієнтів вважали ці події серйозними, а у 4% пацієнтів це призвело до припинення дослідження.

Таблиця 11. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії за даними РКД (публікація *Vanikazemi et al., 2007*)

	агалсидаза бета n/N (%)	краща підтримуюча терапія n/N (%)	агалсидаза бета vs краща підтримуюча	агалсидаза бета vs краща підтримуюча
--	----------------------------	--	---	---

<i>Banikazemi et al., 2007</i>			терапія Relative Risk (відносний ризик) (95% CI)	терапія Risk difference (відмінність ризиків) (95% CI) (RD/NNT)
Загальна кількість побічних реакцій	51/51 (100%)	30/31 (97%)	1,04 [0,96; 1,13]	0,03 [-0,05; 0,11]
Загальна кількість серйозних побічних реакцій	18/51 (35%)	10/31 (32%)	1,09 [0,58; 2,06]	0,03 [-0,18; 0,24]
Загальна кількість смертей	2/51 (4%)	1/31 (0%)	1,22 [0,11; 12,86]	0,01 [-0,07; 0,09]
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до тимчасової відміни лікування	21/51 (41%)	8/31 (26%)	1,60 [0,81; 3,15]	0,15 [-0,05; 0,36]
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до постійної відміни лікування	4/51 (8%)	1/31 (3%)	2,43 [0,28; 20,78]	0,05 [-0,05; 0,14]

Застосування агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією було пов'язане зі статистично достовірно вищим ризиком виникнення головного болю, інфекції верхніх дихальних шляхів, втоми, ознобу, болю в спині, анемії, парестезії, синців, шкірних захворювань, дисфункції нирок, пурпури.

Окремі випадки серйозних побічних явищ/побічних реакцій були рідкісними (вони не перевищували 4% у групі агалсидази бета), і їх частота була подібною до частоти, про яку повідомлялося в групі кращої підтримуючої терапії.

Будь-які побічні реакції, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 61% пацієнтів групи агалсидази бета та у 32% пацієнтів групи плацебо.

У дослідженні *Eng et al., 2001* серед побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, озноб і лихоманка статистично значно частіше спостерігалися в групі агалсидази бета, ніж у групі кращої підтримуючої терапії. Крім того, пацієнти в групі агалсидази бета повідомляли про значно більший скелетний біль серед побічних ефектів, не пов'язаних з лікуванням, ніж у групі кращої підтримуючої терапії. У більшості пацієнтів, які отримували лікування агалсидазою бета, утворилися антитіла до агалсидази, що може бути пов'язано з підвищеним ризиком побічних ефектів, особливо реакцій, пов'язаних з інфузією.

*Дані щодо порівняльної безпеки дослідження Eng et al., 2001 свідчать про відсутність суттєвих змін після 20 тижнів подвійного сліпого дослідження або через 6 місяців відкритого дослідження на ехокардіограмі, електрокардіограмі чи інших оцінок безпеки в обох групах порівняно з базовим рівнем. Інфузії загалом добре переносилися. Озноб та лихоманка були єдиними побічними явищами,*

пов'язаними з повторним лікуванням, які виникали значно частіше в групі агалсидази бета, ніж у групі плацебо під час подвійного сліпого дослідження ( $p=0,004$ ). Хоча автори дослідження не вважали скелетний біль пов'язаним з терапією, він був єдиною іншою побічною реакцією, яка виникала частіше серед пацієнтів, які отримували агалсидазу бета під час подвійно сліпої фази дослідження ( $p=0,02$ ). Під час засліпленої або відкритої фази дослідження у 34 (59 %) із 58 пацієнтів спостерігалися тимчасові реакції, пов'язані з інфузією, від легкого до помірного ступеня тяжкості. Зменшення швидкості інфузії, застосування профілактичних лікарських засобів або обидва заходи контролювали ці реакції. Один пацієнт мав позитивний шкірний тест на рекомбінантну альфа-галактозидазу А після 8 інфузій під час відкритої фази дослідження, і лікування було припинено.

Уповноважений орган зауважує, що результати порівняльної безпеки агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією, представлені у досьє, не були використані у фармакоеконічному аналізі.

Таким чином, профіль безпеки лікарського засобу агалсидаза бета є прийнятним. Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, розвивалися значно частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа (OR 10,7; 95% CI від 2,1 до 54,7;  $p=0,004$ ). Антитіла спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, ніж у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа ( $p=0,005$ ).

При порівнянні з кращою підтримуючою терапією будь-які побічні реакції спостерігалися з подібною частотою в групах агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії. Проте при терапії агалсидазою бета порівняно з кращою підтримуючою терапією частіше виникали побічні реакції, що призводять до коригування швидкості інфузії або тимчасового припинення інфузії (41% vs 26%), побічні реакції, що призводять до постійного припинення лікування (8% vs 3%) та побічні реакції, пов'язані з лікуванням (61% vs 32%). Озноб та лихоманка виникали значно частіше в групі агалсидази бета, ніж у групі плацебо під час подвійно сліпої фази клінічного дослідження ( $p=0,004$ ).

Уповноважений орган додатково зауважує, що з моменту реєстрації в Україні лікарських засобів агалсидаза бета та агалсидаза альфа до Департаменту фармаконагляду Державного експертного центру МОЗ України повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності після їх застосування в Україні від медичних працівників та пацієнтів не надходили. Від заявника ТОВ "Санofi-Авентіс Україна" отримано 23 повідомлення про випадки побічних реакцій після застосування лікарського засобу агалсидаза бета, один з них був зареєстрований в Україні. Всі випадки побічних реакцій за ступенем серйозності відносяться до серйозних.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб агалсидаза бета не включено до **п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)<sup>69</sup>.

<sup>69</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn\\_1102\\_16062023\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf)

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>70</sup> відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення пацієнтів із хворобою Фабрі.

Заявником було подано настанову **Хвороба Фабрі: Клінічна настанова, заснована на доказах** (Державний експертний центр МОЗ України, НДСЛ "Охматдит", перегляд 2021 року)<sup>71</sup>. Агалсидаза альфа і агалсидаза бета є рекомендованими лікарськими засобами для ФЗТ у хворих на хворобу Фабрі. Обидва лікарські засоби показали свою ефективність у зниженні рівня глоботріаозилцераміду в органах та тканинах у пацієнтів з хворобою Фабрі. У настанові зазначається, що ФЗТ з агалсидазою бета чи агалсидазою альфа має бути індивідуалізована залежно від стану пацієнта та його ризику розвитку побічних ефектів.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств іноземних країн заявником було подано наступне:

### **1. Протокол діагностики, оцінки та лікування хвороби Фабрі в Нідерландах, 2021 (Protocol of diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands)<sup>72</sup>.**

ФЗТ наразі є єдиною формою лікування хвороби Фабрі, доступною в Нідерландах. Доступні дві різні форми ФЗТ агалсидаза альфа, що виробляється у фібробластах людини та зареєстрована в дозі 0,2 мг/кг кожні два тижні, та агалсидаза бета, що виробляється в клітинах яєчників китайських хом'ячків та зареєстрована в дозі 1,0 мг/кг раз на два тижні. Спочатку звіти про ефективність обох рекомбінантних ферментних лікарських засобів були позитивними, демонструючи очищення запасного матеріалу в біоптатах серця та нирок і вказуючи на потенційний захист функції нирок і серця.

Останні дані свідчать, що нові клінічні події (такі як розвиток кінцевої стадії ниркової недостатності, інфаркт міокарда, фібриляція шлуночків або цереброваскулярні події) можуть виникати під час лікування замісною ферментною терапією. Чоловіча стать, класичний фенотип і збільшення віку на початку лікування є факторами ризику прогресування захворювання під час лікування ФЗТ. Іншими факторами ризику є зниження функції нирок, протеїнурія, гіпертрофія та фіброз серця, артеріальна гіпертензія та виникнення подій перед початком ФЗТ. Ранній початок ФЗТ, особливо у пацієнтів чоловічої статі з класичною хворобою Фабрі, може покращити результат лікування.

Не всі пацієнти з діагностованою хворобою Фабрі потребують лікування за допомогою ФЗТ, оскільки не у всіх пацієнтів з некласичною хворобою Фабрі та не у всіх пацієнок з класичною хворобою розвиваються симптоми. Тому ретельний моніторинг ознак ураження органів у цих пацієнтів є дуже важливим для оцінки необхідності лікування. Крім того, якщо прогресування захворювання відбувається незважаючи на ФЗТ, доцільно припинити лікування, коли не очікується подальшої користі. Для прийняття збалансованого рішення

<sup>70</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/)

<sup>71</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>72</sup><https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>

щодо початку або припинення ФЗТ у пацієнтів Фабрі необхідно проводити кожні два місяці засідання комісії з показань за участю мультидисциплінарної групи, яка включає кардіолога, нефролога, невролога, клінічного генетика та двох спеціалістів з метаболізму.

## **2. Настанова з лікування хвороби Фабрі Канади, 2017 (Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines)<sup>73</sup>.**

**Вибір ФЗТ і дози:** хоча стандартні дози агалсидази альфа (0,2 мг/кг) і агалсидази бета (1,0 мг/кг) відрізняються, дані Канадської ініціативи щодо хвороби Фабрі (Canadian Fabry Disease Initiative, CFDI) за 5 і 8 років показують, що результати терапії двома лікарськими засобами еквівалентні, а нещодавній метааналіз показав стабільність ниркових і серцевих параметрів у пацієнтів, які перейшли з агалсидази бета на агалсидазу альфа в період дефіциту лікарських засобів.

Крім того, немає доказів того, що один лікарський засіб слід розглядати як терапію порятунку, якщо є погана клінічна відповідь на інший лікарський засіб. Дані щодо змінених режимів дозування як засобу впливу на результати обмежені та неоднозначні. Дані від CFDI припускають, що може бути підвищений ризик подій для перших 6 місяців після заміни лікарського засобу, що свідчить про те, що оптимальним лікуванням було б не міняти ліки, якщо це можливо. Враховуючи відсутність даних, що підтверджують альтернативні дози та дозування, а також можливі ризики, пов'язані зі зміною лікарського засобу, міркування про зміну лікарського засобу, дози чи дозування найкраще проводити під час клінічних досліджень.

## **3. Рекомендації щодо початку та припинення ферментозамісної терапії у пацієнтів з хворобою Фабрі: консенсусний документ Європейської робочої групи Фабрі, 2015 (Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document)<sup>74</sup>.**

Для чоловіків з класичним фенотипом хвороби Фабрі було досягнуто консенсусу щодо того, що ФТЗ рекомендовано, як тільки з'являться ранні клінічні ознаки ураження нирок, серця або головного мозку, але її можна розглядати у пацієнтів віком  $\geq 16$  років за відсутності клінічних ознак або симптомів ураження органів. Жінок з класичним фенотипом хвороби Фабрі і чоловіків із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі слід лікувати, як тільки з'являться ранні клінічні ознаки ураження нирок, серця чи головного мозку. Можна розглянути лікування жінок із фенотипом з пізнім початком із ранніми клінічними ознаками, що відповідають хворобі Фабрі.

Було досягнуто консенсусу, що лікування не слід припиняти пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ  $< 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і тих, хто перебуває на діалізі або з когнітивним зниженням, але лікування необхідно ретельно розглядати на індивідуальній основі. У пацієнтів із термінальною стадією хвороби Фабрі або іншими супутніми захворюваннями можна розглянути можливість припинення ФЗТ, що призводить до очікуваної тривалості життя  $< 1$

<sup>73</sup><https://www.fabrycanada.com/content/uploads/Final-Can-FD-Treatment-Guidelines-2017Oct18.pdf>

<sup>74</sup><https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0253-6>

року. У пацієнтів із погіршенням когнітивних функцій з будь-якої причини або відсутністю відповіді протягом 1 року, коли єдиним показанням для проведення ФЗТ є невропатичний біль, можна розглянути припинення ФЗТ. Крім того, у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, без можливості трансплантації нирки, у поєднанні з розвинутою серцевою недостатністю (клас IV за NYHA) слід розглянути можливість припинення ФЗТ. Слід припинити проведення ФЗТ у пацієнтів, які не дотримуються режиму лікування або не відвідують регулярні консультації.

#### **4. Хвороба Фабрі: рекомендації з оцінки та лікування ураження багатьох органів, 2006 року (Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement)<sup>75</sup>.**

Міжнародна група фахівців, що спеціалізуються на хворобі Фабрі, запропонувала рекомендації щодо діагностування, оцінки та спостереження за пацієнтами із хворобою Фабрі, а також терапевтичні стратегії, включаючи ФЗТ та інші додаткові методи лікування з метою оптимізації результатів лікування пацієнтів. Лікування пацієнта та подальше спостереження повинні проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Фабрі або іншими спадковими метаболічними захворюваннями. Грунтуючись на сучасних даних, ФЗТ слід пропонувати кожному пацієнту чоловічої статі, незалежно від стадії ХХН.

#### **5. Рекомендації щодо лікування лізосомних захворювань ферментною замісною терапією, Міністерство охорони здоров'я Малайзії, 2012 року (Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia)<sup>76</sup>.**

Критерії для проведення ФЗТ

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

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

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

Захворювання нирок, пов'язані з хворобою Фабрі. Підтвердження за допомогою біопсії нирки рекомендується для надання інформації для медичного прогнозу, виключення інших причин нефропатії, демонстрації ознак вогнищового гломерулярного склерозу або фіброзу, у більшому ступені ніж очікуваних для віку, після виключення інших причин нефропатії і

<sup>75</sup><https://www.nature.com/articles/gim200691>

<sup>76</sup>[https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Perkhidmatan%20OnG%20&%20Ped/GEN\\_RARE%20DISEASE%20/2.\\_Guidelines\\_for\\_Treatment\\_of\\_Lysosomal\\_Storage\\_Diseases\\_by\\_Enzyme\\_Replacement\\_Therapy\\_in\\_Malaysia\\_.pdf](https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Perkhidmatan%20OnG%20&%20Ped/GEN_RARE%20DISEASE%20/2._Guidelines_for_Treatment_of_Lysosomal_Storage_Diseases_by_Enzyme_Replacement_Therapy_in_Malaysia_.pdf)

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

Захворювання серця, пов'язані з хворобою Фабрі: гіпертрофія лівого шлуночка, підтверджена даними МРТ серця або ехокардіограми, за відсутності гіпертонічної хвороби або інших причин. Якщо артеріальна гіпертензія наявна, її слід лікувати оптимальним чином протягом принаймні 6 місяців до подання заявки на ФТЗ відповідно до цього критерію, значна аритмія, що загрожує життю, або порушення провідності, клапанне ущільнення/недостатність. Ішемічна хвороба судин, пов'язана з хворобою Фабрі: інсульт або транзиторні ішемічні атаки (мінімум 3 задокументовані транзиторні ішемічні атаки (далі - ТІА) у віці менше 50 років без будь-якої іншої причини, документально підтверджене прогресування захворювання мікросудин білої речовини за допомогою МРТ без виявлення інших причин.

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

#### **6. 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>77</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. Для хлопчиків і дівчаток із симптомами невропатичного болю, патологічної альбумінурії (принаймні 3 мг/ммоль креатиніну), тяжкого ураження ШКТ і абдомінального болю чи ураження серця слід розглянути можливість застосування ФЗТ. На даний момент немає даних, які б підтверджували початок ФЗТ на підставі лише наявності ангіокератоми.

Для безсимптомних хлопчиків критерії початку ФЗТ наразі відповідають поточній Короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC), яка вказує на початок лікування у віці 7 або 8 років або старше, за відсутності даних щодо молодшої популяції. На даний момент немає даних, які б підтверджували ініціацію ФЗТ у безсимптомних дівчаток, але дівчаткам, гетерозиготним за хворобою Фабрі і віком від 7 років, слід запропонувати ХСІ-тестування (Х

<sup>77</sup><https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13546>



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

### **7. 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>78</sup>.**

Специфічні методи лікування хвороби Фабрі. В основі специфічного лікування лежить ФЗТ з застосуванням агалсидази альфа або агалсидази бета або мігаластату. Їх об'єднання не допускається. Початкове призначення специфічних методів лікування підлягає затвердженню координаційним довідковим центром щодо хвороби Фабрі або центром компетенції хвороби Фабрі. Станом на 15.11.2021 у Франції зареєстровані 2 орфанні лікарські засоби для лікування хвороби Фабрі: агалсидаза альфа 0,2 мг/кг кожні 2 тижні (показана пацієнтам віком від 7 років та старше) та агалсидаза бета 1 мг/кг кожні два тижні (показана пацієнтам віком від 8 років та старше). Показання. У гемізіготних пацієнтів чоловічої статі з класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ рекомендовано розпочинати з 18 років, навіть за відсутності симптомів. У гемізіготних пацієнтів чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі: початок специфічного лікування не буде систематичним до 35 років, але його потрібно буде обговорити і прийняти рішення, враховуючи оцінки мультидисциплінарної групи. Показання для початку конкретного лікування обов'язково повинні бути підтверджені координаційним довідковим центром щодо хвороби Фабрі або центром компетенції хвороби Фабрі. 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. Рекомендовано розглянути питання про специфічне лікування хлопчиків з класичним фенотипом хвороби Фабрі з 7-8 років. Безсимптомні хлопчики з класичним фенотипом захворювання можуть отримати користь від раннього початку специфічного лікування у віці від 7 до 8 років на основі таких критеріїв: наявність патогенного варіанту гена GLA, сімейний анамнез тяжких форм у хлопчиків, активність альфа-галактозидази А в периферичних лейкоцитах не визначається, luso-Gb3 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

<sup>78</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)

експресії мутантного алеля GLA ФЗТ не розпочинатимуть, але кожні 3–5 років необхідно проводити клінічний моніторинг. У дітей та підлітків із фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком немає показань для початку ФЗТ або мігаластатом.

#### **8. Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії для лікування хвороби Фабрі, 2022 року (HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease)<sup>79</sup>.**

Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії з діагностики та лікування хвороби Фабрі для дорослих. Діагноз хвороба Фабрі підтверджується лише тоді, коли продемонстровано дефіцит альфа-галактозидази А ( $\alpha$ -Gal A); виявлено патогенний варіант гена GLA. Генотипування у жінок має важливе значення, оскільки рівні ферментів у жінок-гетерозигот можуть бути в межах норми, навіть якщо пацієнти мають симптоми. Варіанти гена GLA невідомого значення у пацієнтів з ураженням одного органу є діагностичною проблемою. Якщо діагноз залишається невизначеним, наступне можна надавати для підтвердження патогенності: біопсія ураженого органу (наприклад, нирки чи серця) для демонстрації характерної картини накопичення за допомогою електронної мікроскопії; характерні ознаки кардіоміопатії при хворобі Фабрі на МРТ серця; ознаки накопичення Gb3 в сечі; рівні лізо-Gb3 у плазмі  $\geq 2,7$  нМ.

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

#### **9. 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>80</sup>.**

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

Рекомендації щодо початку специфічного лікування: У педіатрії найбільшою особливістю є момент, коли показано специфічне лікування. Метою специфічного лікування є досить ранній початок, щоб обмежити або запобігти незворотному пошкодженню тканин та звести до мінімуму симптоми захворювання, врівноважуючи ризик побічних ефектів та дискомфорт від медикаментозного лікування. Специфічні методи лікування в педіатрії для ФЗТ

<sup>79</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>80</sup><https://www.scielo.br/j/jbn/a/w4dPBHwvcPQRTbZHCz5QNLw/?format=pdf&lang=en>

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

Рекомендації для пацієнтів із симптомами: їм слід розпочинати ФЗТ незалежно від статі та навіть за наявності легких симптомів. Щодо показань для ураження нирок, то в педіатрії ці показання відрізняються від показань для дорослих. Таким чином, біопсія нирки може допомогти вирішити, чи розпочинати лікування у дітей, що може бути показано за наявності відкладень GL3 у нирковій тканині. Рекомендації для безсимптомних пацієнтів: У пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі, але при відсутності симптомів захворювання, показання до початку ФЗТ є предметом обговорення.

Хлопчикам із класичною мутацією ФЗТ показано з 7-8 років. Це показання ґрунтується на результатах біопсії нирок та дослідженнях відповіді на ФЗТ. Однак деякі автори, як і раніше, рекомендують починати ФЗТ у віці старше 16 років, в той час як інші розглядають можливість початку ФЗТ у безсимптомних хлопчиків з патогенним варіантом GLA, сімейним анамнезом тяжкого захворювання у чоловіків, невизначеною активністю альфа-галактозидази та lyso-GL3 в плазмі > 20 нмоль/л.

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

У безсимптомних дівчаток немає даних щодо початку ФЗТ. Однак, залежно від тяжкості мутації в сім'ї, прогресуючого збільшення лізо-GL3 у плазмі або зміщення інактивації X-хромосоми на користь експресії мутантного алеля гену GLA за результатом ХСІ-тестування, можна вважати показанням для початку ФЗТ. Знаючи, що залучення ниркової тканини може передувати підвищенню рівня lyso-GL3 в плазмі, гістологія нирок може бути ще більш раннім критерієм для ухвалення рішення про початок лікування у дівчат. Можливість початку ФЗТ у дітей з нефропатією ще до появи мікроальбумінурії була б ідеальною для запобігання більш вираженої ниркової недостатності в майбутньому. Для цього потрібна остаточна діагностика та наявність таких факторів, як підвищення рівня lyso-GL3 у плазмі, гломерулярна гіперфільтрація, відкладення GL3 у нирковій тканині або ознаки ранньої ниркової недостатності, оскільки очікується подоцитурия.

Рекомендації для пацієнтів із фенотипом з пізнім початком: пацієнти з фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком (атенуйовані або з пізнім початком), виявлені при неонатальному скринінгу або сімейному скринінгу, повинні

перебувати під наглядом та починати лікування за наявності будь-яких проявів захворювання, навіть незначних.

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

### **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 бета в досьє була оцінена із застосуванням двох методів фармакоекономічного аналізу: методу мінімізації витрат (cost minimization) при порівнянні з агалсидазою альфа та методу витрати-користь (cost-utility) в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування агалсидази бета у порівнянні з кращою підтримуючою терапією. Вибір методу мінімізації витрат заявник обґрунтував тим, що ефективність та безпека лікарських засобів агалсидаза бета та агалсидаза альфа є зіставною. Вибір методу витрати-користь у досьє обґрунтовується тим, що порівняно з кращою підтримуючою терапією ефективність лікарського засобу агалсидаза бета є вищою, а безпека порівнюваних медичних технологій є в цілому зіставною та без ознак того, що різниця у результаті є статистично значущою.

Оскільки лікарський засіб агалсидаза бета доступний на ринку у 2 формах випуску, 5 мг та 35 мг, для оптимізації стратегії використання препарату заявником було розглянуто залежність ціни від ваги пацієнта у різному віці. Кількість флаконів була заокруглена у більшу сторону, оскільки відкрита упаковка не підлягає зберіганню та не ділиться між пацієнтами. Для вибору оптимальної стратегії комбінування різних форм випуску лікарського засобу агалсидаза бета заявником було протестовано 2 можливі сценарії комбінування. В першому сценарії пріоритет віддавався упаковці по 5 мг, у другому - упаковці по 35 мг, другий сценарій моделювання виявився більш економічно ефективним та став основою для подальших розрахунків.

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-користь базуються на моделі Маркова з річними циклами та позитивним часовим горизонтом (54 роки). У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура фармакоекономічної моделі методом витрати-користь передбачає одинадцять станів: симптоми відсутні; акропарестезії, біль; симптоми наявні (гіпертрофія ЛШ, ХХН I-IV стадії, зміни білої мозкової речовини); термінальна стадія ХХН; серцево-судинні події; цереброваскулярні події; термінальна стадія ХХН + серцево-судинні події; термінальна стадія ХХН

+ цереброваскулярні події; серцево-судинні події + цереброваскулярні події; термінальна стадія ХХН + серцево-судинні події + цереброваскулярні події; смерть. Пацієнти розпочинають рух у межах моделі у віці 46 років, що відповідає середньому віку пацієнтів у дослідженні NCT00074984.

Результати фармакоеконічного аналізу методом мінімізації витрат при порівнянні агалсидази бета з агалсидазою альфа, а також методу витрати-користь із застосуванням моделі Маркова при порівнянні з кращою підтримуючою терапією за даними заявника наведено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати фармакоеконічного аналізу агалсидази бета за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> агалсидаза бета + краща підтримуюча терапія.</p> <p><i>Компаратори:</i></p> <p>1) агалсидаза альфа + краща підтримуюча терапія; 2) краща підтримуюча терапія.</p> <p>Модель мінімізації витрат та переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі та діти віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А).</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання аналізу методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою альфа) становить 1 рік та методом витрати-користь 54 роки порівняно з кращою підтримуючою терапією, враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 46 років (на основі даних Banikazemi et al., 2007<sup>81</sup> (дослідження NCT00074984)).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів при порівнянні з лікарським засобом агалсидаза альфа – 3%.</p> <p><i>Аналіз методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою альфа)</i></p> <p>Дані щодо ефективності: Клінічна ефективність для популяції пацієнтів чоловічої статі Germain et al, 2019<sup>82</sup>; для популяції пацієнтів жіночої статі Germain et al, 2019<sup>83</sup> для популяції дитячого віку Spada et al, 2018<sup>84</sup>.</p> <p>Дані щодо безпеки:</p>

<sup>81</sup> Maryam Banikazemi et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148.

<sup>82</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.

<sup>83</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>84</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.

		<p>Оцінка параметрів загальної та/або специфічної безпеки Wyatt et al, 2012<sup>85</sup>; Linthorst et al, 2004<sup>86</sup>; Smid et al, 2013<sup>87</sup>; Vedder et al, 2008<sup>88</sup>; Arends et al, 2018<sup>89</sup>.</p> <p><i>Аналіз методом витрати-користь (порівняно з кращою підтримуючою терапією)</i></p> <p>Дані щодо ефективності: Rombach et al., 2013a<sup>90</sup>, Banikazemi et al., 2007<sup>91</sup>, NICE committee papers “Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report”<sup>92</sup>, звіт HTA consulting “Analiza ekonomiczna. Agalzydaza beta (FABRAZYME®) w leczeniu choroby Fabry’ego”<sup>93</sup>.</p> <p>Дані щодо корисності: Rombach et al., 2013, звіт HTA consulting “Analiza ekonomiczna. Agalzydaza beta (FABRAZYME®) w leczeniu choroby Fabry’ego”.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 54-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <table border="1" data-bbox="608 730 1461 1070"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі</th> <th colspan="2">З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі</th> </tr> <tr> <th>Краща підтримуюча терапія</th> <th>Агалсидаза бета</th> <th>Краща підтримуюча терапія</th> <th>Агалсидаза бета</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYS</td> <td>16,61</td> <td>17,69</td> <td>16,60</td> <td>17,95</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>11,06</td> <td>15,31</td> <td>11,05</td> <td>15,56</td> </tr> </tbody> </table> <p>Агалсидаза бета порівняно з кращою підтримуючою терапією забезпечує для пацієнтів віком від 8 років з хворобою Фабрі з дисконтуванням без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі додаткові 1,08 LYS та 4,25 QALY, з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі – додаткові 1,35 LYS та 4,51 QALY.</p>		Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі		З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі		Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	LYS	16,61	17,69	16,60	17,95	QALY	11,06	15,31	11,05	15,56
	Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі			З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі																	
	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета																	
LYS	16,61	17,69	16,60	17,95																	
QALY	11,06	15,31	11,05	15,56																	
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <p><i>Аналіз методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою альфа)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на заявлений лікарський засіб (агалсидаза бета);</li> <li>• витрати на лікарський засіб порівняння (агалсидаза альфа).</li> </ul> <p><i>Аналіз методом витрати-користь (порівняно з кращою</i></p>																			

<sup>85</sup>Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543. doi: 10.3310/hta16390. PMID: 23089251.

<sup>86</sup>Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1589-95. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x. PMID: 15458455.

<sup>87</sup>Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab.* 2013 Feb;108(2):132-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.12.005. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23332169.

<sup>88</sup>Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJ, Groener JE, Aerts JM, Wanner C, Hollak CE. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab.* 2008 Jul;94(3):319-25. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.03.003. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424138.

<sup>89</sup>Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018 May;55(5):351-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29437868; PMCID: PMC5931248.

<sup>90</sup>Rombach, S.M., Hollak, C.E., Linthorst, G.E. et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 8, 29 (2013). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-29>

<sup>91</sup>Maryam Banikazemi et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):77-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148.

<sup>92</sup><https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers>

<sup>93</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/202/AW/202\\_AW\\_3\\_OT.4331.39.2018\\_Fabrazyme\\_AE\\_29.11.2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/202/AW/202_AW_3_OT.4331.39.2018_Fabrazyme_AE_29.11.2018.pdf)

		<p><i>підтримуючою терапією)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на заявлений лікарський засіб (агалсидаза бета);</li> <li>• витрати на кращу підтримуючу терапію (амбулаторна допомога (консультації лікарів, лабораторна та інструментальна діагностика), фармакологічне лікування (іАПФ/БРА, знеболюючі засоби, статини, бета-блокатори, антиагреганти, засоби, що впливають на перистальтику кишківника, блокатори H2-рецепторів), тарифи програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році, що передбачають тарифікацію за лікування тієї чи іншої патології, та/або ціни на препарати з відповідних державних реєстрів, що лежать в основі підходів лікування згідно з вітчизняними стандартами медичної допомоги/протоколами лікування (в тому числі медичні послуги)).</li> </ul> <p>Заявником запропонована до розгляду цінова пропозиція, яка відповідає останній закупівельній ціні із системи електронних закупівель Prozorro і становить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 316,50 грн за флакон 35 мг<sup>94</sup>,</li> <li>• 13 395,26 грн за флакон 5 мг<sup>95</sup>.</li> </ul> <p>Витрати на компаратор:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• агалсидаза альфа – ціна з Реєстру оптово-відпускних цін (39 135,56 грн за флакон 3,5 мг (наказ МОЗ України від 12.04.2018 № 708));</li> <li>• краща підтримуюча терапія – тарифи програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році, перелік граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 03 липня 2023 року (наказ МОЗ України від 05.07.2023 року № 1222), реєстр відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року (наказ МОЗ України від 28.02.2023 року № 408).</li> </ul> <p>Сукупні витрати на горизонт моделювання 54 роки з дисконтуванням 3%:</p> <table border="1" data-bbox="603 1570 1453 1854"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі</th> <th colspan="2">З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі</th> </tr> <tr> <th>Краща підтримуюча терапія</th> <th>Агалсидаза бета</th> <th>Краща підтримуюча терапія</th> <th>Агалсидаза бета</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Сукупні витрати, грн</td> <td>211 371,22</td> <td>81 805 685,36</td> <td>207 641,78</td> <td>82 995 600,03</td> </tr> <tr> <td>Різниця витрат, грн</td> <td colspan="2">81 594 314,14</td> <td colspan="2">82 787 958,25</td> </tr> </tbody> </table>		Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі		З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі		Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	Сукупні витрати, грн	211 371,22	81 805 685,36	207 641,78	82 995 600,03	Різниця витрат, грн	81 594 314,14		82 787 958,25	
	Без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі			З урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі																	
	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета	Краща підтримуюча терапія	Агалсидаза бета																	
Сукупні витрати, грн	211 371,22	81 805 685,36	207 641,78	82 995 600,03																	
Різниця витрат, грн	81 594 314,14		82 787 958,25																		
4	Результати	<i>Аналіз методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою</i>																			

<sup>94</sup>ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Агалсидаза бета 35 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 13.10.2021 №09/287-10/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012871-c>

<sup>95</sup>ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Агалсидаза бета 5 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 13.10.2021 №09/290-10/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012812-c>

		<p><i>альфа)</i>  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 – від 2 088 229,00 грн до 4 176 458,00 грн;</li> <li>• для дорослого – від 3 829 612,80 грн до 5 221 288,28 грн.</li> </ul> <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 – від 2 035 049,12 грн до 4 070 098,24 грн;</li> <li>• для дорослого – від 4 070 098,24 грн до 5 087 622,80 грн.</li> </ul> <p>Різниця витрат на застосування агалсидази бета порівняно із застосуванням агалсидази альфа на одного пацієнта дитячого віку залежно від статі, віку та маси тіла на річний курс лікування становить від -616 067,92 грн до 428 762,36 грн; на одного дорослого пацієнта – від -562 888,04 грн до 133 665,48 грн.</p> <p>Із використанням середніх показників маси тіла та необхідної кількості флаконів лікарських засобів витрати на одного пацієнта на річний курс лікування становлять:</p> <table border="1" data-bbox="608 949 1501 1077"> <thead> <tr> <th>Популяція</th> <th>Агалсидаза бета, грн</th> <th>Агалсидаза альфа, грн</th> <th>Різниця, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Діти</td> <td>2 997 538,79</td> <td>3 109 102,82</td> <td>-111 564,04</td> </tr> <tr> <td>Дорослі</td> <td>4 611 923,25</td> <td>4 748 447,95</td> <td>-136 524,70</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Аналіз методом витрати-користь (порівняно з кращою підтримуючою терапією)</i>  Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі – 19 201 515,50 грн/QALY;</li> <li>• з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі – 18 370 099,01 грн/QALY.</li> </ul> <p><i>Аналіз чутливості:</i>  <i>Аналіз методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою альфа)</i>  Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. Проведений аналіз чутливості включав аналіз зміни двох вхідних параметрів, а саме зміни ціни на агалсидазу альфа та агалсидазу бета до +/-25%.</p> <p><i>Аналіз методом витрати-користь (порівняно з кращою підтримуючою терапією)</i>  Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. Проведений аналіз чутливості включав аналіз зміни таких параметрів: початковий вік, початковий розподіл пацієнтів за станами, частка чоловіків, показники корисності, ефективність ФЗТ, ціна агалсидази бета, ставки дисконтування та ймовірності переходів між станами.</p> <p>За висновком заявника, найбільший вплив на показник ICER має вартість ФЗТ (ERT Cost) та показники корисності (utility rates) для станів хвороби Фабрі. Результати аналізу чутливості підтверджують висновок про те, що застосування агалсидази бета</p>	Популяція	Агалсидаза бета, грн	Агалсидаза альфа, грн	Різниця, грн	Діти	2 997 538,79	3 109 102,82	-111 564,04	Дорослі	4 611 923,25	4 748 447,95	-136 524,70
Популяція	Агалсидаза бета, грн	Агалсидаза альфа, грн	Різниця, грн											
Діти	2 997 538,79	3 109 102,82	-111 564,04											
Дорослі	4 611 923,25	4 748 447,95	-136 524,70											



		є витратною технологією.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Заявником було зроблено припущення при проведенні розрахунків</p> <p><i>Аналіз методом мінімізації витрат (порівняно з агалсидазою альфа)</i></p> <p>1. Враховуючи той факт, що досліджувані препарати є зіставними щодо ефективності, профілю безпеки, мають однаковий спосіб введення та режим дозування, приймається гіпотеза, що прямі та непрямі витрати є ідентичними, не враховуючи безпосередню вартість лікарських засобів.</p> <p>2. Оскільки дані щодо відмінності ваги пацієнтів з хворобою Фабрі та загальної популяції відсутні, для розрахунку використовувались дані Державної служби статистики України<sup>96</sup> щодо середньої ваги громадян залежно від статі та віку для пацієнтів старше 18 років та дані щодо середніх показників фізичного розвитку дітей для пацієнтів від 8 до 17 років<sup>97</sup>.</p> <p>3. Оскільки лікарський засіб агалсидаза бета доступний на ринку у двох формах випуску – 5 мг та 35 мг, для оптимізації стратегії використання лікарського засобу було розглянуто залежність ціни від ваги пацієнта у різному віці. Кількість флаконів була заокруглена у більшу сторону, оскільки відкрита упаковка не підлягає зберіганню та не ділиться між пацієнтами.</p> <p>4. Для вибору оптимальної стратегії комбінування різних форм випуску лікарського засобу агалсидаза бета було протестовано два можливі сценарії комбінування. В першому сценарії пріоритет віддавався упаковці по 5 мг, у другому – упаковці по 35 мг. Оскільки другий сценарій моделювання виявився більш економічно ефективним, він став основою для подальших розрахунків.</p> <p><i>Аналіз методом витрати-користь (порівняно з кращою підтримуючою терапією)</i></p> <p>1. Моделювання перебігу хвороби Фабрі в економічному аналізі здійснено насамперед на основі Rombach et al., 2013a. У цій статті була представлена марківська модель de novo, заснована на даних голландських пацієнтів із хворобою Фабрі щодо ймовірностей переходу між станами та показників корисності – на результатах проспективно-ретроспективного дослідження Rombach et al., 2013b<sup>98</sup>.</p> <p>2. З огляду на те, що за результатами порівняльного аналізу було встановлено, безпека агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії є в цілому зіставною та без ознак статистичної значущості, параметри безпеки у фармакоеконічній моделі не було враховано.</p> <p>3. Джерелом даних щодо первинного розподілу пацієнтів за станами здоров'я є звіт HTA consulting “Analiza ekonomiczna. Agalzydaza beta (FABRAZYME®) w leczeniu choroby Fabry’ego”.</p> <p>4. Відповідно до структури моделі передбачається, що розвиток ускладнень є поступовим – максимум одне нове ускладнення на</p>

<sup>96</sup> [https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2020/zb/07/zb\\_cdhd\\_20.pdf](https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/07/zb_cdhd_20.pdf)

<sup>97</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1694-13#Text>

<sup>98</sup> Rombach, S.M., Smid, B.E., Bouwman, M.G. et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 8, 47 (2013). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-47>

		<p>стадію: пацієнти зі стану з одним ускладненням можуть прогресувати до стану з двома ускладненнями, з якого вони можуть прогресувати до стану з трьома ускладненнями (це найважчий стан). Для кожного стану передбачена можливість залишитися в поточному стані, або ж прогресувати до наступного стану. Регресія не передбачена.</p> <p>5. Перехід до стану смерті врахований в моделі з точки зору природнього перебігу/смертності/мультиплікаторів смертності – смертність моделюється окремо від заданих станів. Вплив лікування на смертність визначений для станів: “термінальна стадія ХХН”, “серцево-судинні події”, “цереброваскулярні події”.</p> <p>6. Структура моделі відрізняється від моделі в Rombach et al., 2013, зокрема тим, що регресія захворювання (тобто зворотній перехід) не передбачена через не врахування додаткового стану “трансплантація нирки” (аргументацією щодо не включення в модель цього стану є результати аналізу кількості проведених трансплантацій в Україні, що свідчать про те, що теоретичний вплив врахування стану “трансплантація нирки” на показник ICER є незначним). В моделі використані ймовірності переходів зі стану “серцево-судинні події” в стан “термінальна стадія ХХН” та зі стану “цереброваскулярні події” в стани “термінальна стадія ХХН” та “серцево-судинні події” (згідно з Rombach et al., 2013), однак ці переходи не є “зворотніми”, оскільки стани “термінальна стадія ХХН”, “серцево-судинні події” та “цереброваскулярні події” відображають ускладнення зіставного рівня тяжкості.</p>
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника методом мінімізації витрат середні витрати на рік застосування агалсидази бета для одного пацієнта віком до 18 років є на 111 564,04 грн нижчими порівняно із лікуванням агалсидазою альфа, для одного пацієнта старше 18 років – нижчими на 136 524,70 грн.

За розрахунками заявника методом витрати-користь застосування агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією забезпечує додаткові 4,25 QALY без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі та 4,51 QALY з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі. Протягом 54-річного часового горизонту додаткові витрати при застосуванні агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією становлять 81 594 314,14 грн без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі та 82 787 958,25 з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні агалсидази бета для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі становить 19 201 515,50 грн/QALY без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі та 18 370 099,01 грн/QALY з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі.

*Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку*

граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>99</sup>.

Додатково звертаємо увагу, що остання закупівельна ціна агалсидази бета дозуванням 35 мг на основі якої було розраховано заявлену цінову пропозицію є на 5,5-6,8% вищою за ціни у референтних країнах (у Республіці Польща, Словацькій Республіці, Угорщині) відповідно до даних останніх доступних реєстрів та курсу НБУ станом на 01.09.2023.

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

1. Звертаємо увагу, що відповідно до даних останнього завершеного тендеру з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015–33600000-6 Фармацевтична продукція (Агалсидаза альфа 1 мг/мл по 3,5 мл)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 19.11.2021 №09/388-11/2021 (<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-003683-b>) ціна за флакон лікарського засобу агалсидаза альфа становить 38 403,00 грн. Використання ціни із останнього завершеного тендеру в аналізі методом мінімізації витрат призведе до того, що відповідно до розрахунків заявника середні витрати на рік застосування агалсидази альфа для одного пацієнта віком до 18 років знизяться на 58 197,82 грн, а для одного дорослого пацієнта - знизяться на 88 883,95 грн. Таким чином, витрати на застосування агалсидази бета будуть нижчими порівняно із застосуванням агалсидази альфа на 53 366,21 грн на рік лікування однієї дитини та 47 640,75 грн на рік лікування одного дорослого.

2. У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY у проведеному заявником аналізі методом витрати-користь (порівняно з кращою підтримуючою терапією) були взяті з Rombach et al., 2013 (для стану “симптоми відсутні”) та звіту HTA consulting “Analiza ekonomiczna. Agalzydaza beta (FABRAZYME®) w leczeniu choroby Fabry’ego” (всі інші стани моделі). Варто зауважити, що при застосуванні ФЗТ показник корисності стану “симптоми наявні” (0,893) є вищим за показник корисності стану “симптоми відсутні” (0,874). Зважаючи на відсутність альтернативних показників корисності, уповноважений орган приймає такий підхід.

3. Заявник не включає у фармакоекономічний аналіз витрати на лікування побічних реакцій. При порівнянні агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією заявник вказує, що результати аналізу безпеки показують, що в РКД повідомлялось про високу частоту загальних побічних ефектів у пацієнтів, які отримували лікування агалсидазою бета, хоча їх частота була подібною до тієї, про яку повідомлялося в групі кращої підтримуючої терапії. Додатково заявник вказує, що більшість побічних ефектів стосувалися явищ, які скоріше відображають типові симптоми хвороби Фабрі (наприклад, біль, нудота,

<sup>99</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

аритмія, порушення функції нирок) або можуть бути наслідком симптоматичного лікування пацієнтів.

Проте, відповідно до аналізу безпеки при терапії агалсидазою бета порівняно з кращою підтримуючою терапією частіше виникали побічні реакції, що призводять до коригування швидкості інфузії або тимчасового припинення інфузії (41% vs 26%), побічні реакції, що призводять до постійного припинення лікування (8% vs 3%) та побічні реакції, пов'язані з лікуванням (61% vs 32%). Озноб та лихоманка виникали значно частіше в групі агалсидази бета, ніж у групі плацебо під час подвійно сліпої фази клінічного дослідження ( $p=0,004$ ). Таким чином, включення витрат на лікування побічних реакцій може призвести до збільшення витрат на агалсидазу бета та збільшення показника ICER для агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією.

При порівнянні агалсидази бета з агалсидазою альфа заявником зазначається, що оскільки спосіб введення, частота призначення, тип та поширеність побічних реакцій у порівнюваних препаратів є співставною, досліджувалась лише різниця у безпосередній вартості препаратів. Проте відповідно до порівняльного аналізу безпеки тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, розвивалися значно частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа (OR 10,7; 95% CI від 2,1 до 54,7;  $p=0,004$ ). Відповідно, включення витрат на лікування побічних реакцій, призвело б до збільшення витрат на агалсидазу бета та можливої зміни висновку за результатами проведеного аналізу щодо менш витратного лікарського засобу.

4. Варто зазначити, що заявником було використано підхід до розрахунків, що передбачає врахування середньої маси тіла дорослих пацієнтів та необхідної кількості флаконів на основі значень середньої маси тіла, що залежить від діапазону віку пацієнта. При використанні у розрахунках підходу до стандартизованого значення маси тіла пацієнта (вага дитини – 30 кг, дорослого – 70 кг) та ціни за флакон лікарського засобу агалсидаза альфа із останнього завершеного тендеру витрати на рік лікування (26 введень) однієї дитини лікарським засобом агалсидаза бета є на 91 273,00 грн вищими за лікування агалсидазою альфа (вартість лікування агалсидазою бета становить 2 088 229,00 грн, агалсидазою альфа – 1 996 956,00 грн); витрати на рік лікування (26 введень) одного дорослого пацієнта вагою 70 кг агалсидазою бета є на 182 546,00 грн вищими за лікування агалсидазою альфа (вартість лікування агалсидазою бета становить 4 176 458,00 грн, агалсидазою альфа – 3 993 912,00 грн).

Крім того, заявником було некоректно обрано підхід до усереднення витрат на агалсидазу альфа та агалсидазу бета, оскільки було усереднено витрати між віковими групами, що мають різні діапазони (наприклад, групи 18-19 років та 20-29 років усереднювати некоректно, оскільки при розрахунку витрат на кожен рік окремо, група 20-29 років матиме більший вплив на результат усереднення). Тому результати усереднення є некоректними, оскільки економічно доцільний варіант лікування відрізняється для кожної вікової групи і залежить від віку і ваги пацієнта, а висновок за результатами

застосування методу мінімізації витрат щодо менш витратної опції лікування є невизначеним.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа на підставі прямих медичних незмодельованих витрат.

Заявником було представлено три сценарії переходу цільової когорти пацієнтів до застосування агалсидази бета. Перший сценарій передбачає забезпечення пацієнтів агалсидазою бета (75%) та агалсидазою альфа (25%) (базовий сценарій, що відповідає поточному розподілу на основі фактичної кількості придбаних за кошти державного бюджету лікарських засобів). Другий сценарій передбачає швидкий перехід пацієнтів з агалсидази альфа (0%) на застосування агалсидази бета (100%) (сценарій швидкого переходу). Третій сценарій передбачає повільний перехід пацієнтів з агалсидази альфа на застосування агалсидази бета протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів (сценарій повільного переходу).

Оскільки значення, отримані за результатами сценарію повільного переходу, знаходяться у межах значень сценарію швидкого переходу, у висновку уповноваженого органу представлено результати виключно сценарію швидкого переходу з агалсидази альфа на агалсидазу бета у порівнянні із базовим сценарієм, який відповідає діючому розподілу пацієнтів, що застосовують агалсидазу альфа та агалсидазу бета.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом агалсидаза бета, розрахована заявником на підставі даних з опублікованого висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою для лікарського засобу агалсидаза бета<sup>100</sup> з використанням підходу екстраполяції показників темпу приросту пацієнтів із хворобою Фабрі за даними країн Східної Європи (Польщі, Угорщини та Латвії за 2018-2020 рр.).

Заявником було використано припущення, що віковий розподіл пацієнтів відповідав статистичним даним Державної служби статистики України<sup>101</sup>. Крім того, заявником були використані дані Державної служби статистики України для визначення ваги пацієнтів кожної вікової групи для подальшого розрахунку вартості лікування з огляду на те, що дозування препаратів залежить від віку пацієнтів. Заявником було використано підхід вибору оптимальної стратегії комбінування різних форм випуску лікарського засобу агалсидаза бета, у якому перевага віддавалась дозуванню 35 мг, оскільки даний сценарій виявився більш економічно ефективним та став основою для подальших розрахунків, відповідно до результатів аналізу методом мінімізації витрат, що представлені вище.

Заявником було зазначено, що проведений аналіз впливу на показники бюджету містить велику кількість припущень та може відрізнятися від реальних

<sup>100</sup><https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi%CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoju-proceduroyu-agalsydaza-beta.pdf>

<sup>101</sup> [https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu\\_u/ds.htm](https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm)

показників, оскільки дані щодо реальної кількості пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні є обмеженими, а також зважаючи на відсутність даних щодо статеві-вікового розподілу популяції пацієнтів із хворобою Фабрі.

Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета порівняно із агалсидазою альфа за даними заявника наведено у таблиці 13.

Таблиця 13. Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета порівняно із агалсидазою альфа для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі

	Рік				
	1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом - агалсидазою бета	17	17	18	18	19
Базовий сценарій – кількість пацієнтів, які використовують агалсидазу альфа	4	4	4	4	4
Базовий сценарій – кількість пацієнтів, які використовують агалсидазу бета	13	13	14	14	15
Сценарій швидкого переходу – кількість пацієнтів, яким планується використовувати агалсидазу альфа	0	0	0	0	0
Сценарій швидкого переходу – кількість пацієнтів, яким планується використовувати агалсидазу бета	17	17	18	18	19
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Базовий сценарій – витрати у схемі лікування, грн</b>	76 762 843,04	76 762 843,04	81 287 577,80	81 287 577,80	86 160 589,32

• з них витрати на агалсидазу бета, грн	57 429 876,40	57 429 876,40	61 954 611,16	61 954 611,16	66 827 622,68
• з них витрати на агалсидазу альфа, грн	19 332 966,64	19 332 966,64	19 332 966,64	19 332 966,64	19 332 966,64
<b>Сценарій швидкого переходу – витрати при повному переході на агалсидазу бета, грн</b>	75 530 247,00	75 530 247,00	80 401 826,96	80 401 826,96	85 274 838,48
• з них витрати на агалсидазу бета, грн	75 530 247,00	75 530 247,00	80 401 826,96	80 401 826,96	85 274 838,48
<b>Вплив на бюджет, грн</b>	-1 232 596,04	-1 232 596,04	-885 750,84	-885 750,84	-885 750,84

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні показав, що при повному переході на агалсидазу бета вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде середнім (буде знаходитись у діапазоні від 38 млн до 100 млн грн).

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років за результатами розрахунків базового сценарію із використанням припущення, що розподіл пацієнтів на лікування агалсидазою альфа та агалсидазою бета у наступні 5 років відповідатиме поточному розподілу, становитимуть 402 261 431,00 грн, а для сценарію швидкого переходу, тобто повного переходу усієї когорти на застосування агалсидази бета – 397 138 986,40 грн.

Заощадження при переході з базового сценарію (поточного розподілу) на сценарій повного переходу на застосування агалсидази бета для усієї когорти пацієнтів за розрахунками заявника коливаються від 885 750,84 грн до 1 232 596,04 грн на один рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу агалсидаза бета може призвести до сукупних заощаджень у розмірі 5 122 444,60 грн за 5 років.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета порівняно із агалсидазою альфа: за припущенням заявника стартова когорта пацієнтів, яка становила 16 пацієнтів, включала наступний розподіл пацієнтів за віком та статтю - одного пацієнта віком 8 років (чоловічої статі), одного пацієнта 17 років (жіночої статі), двох пацієнтів віком 20 років (чоловічої статі), чотири пацієнти віком 30 років (три пацієнти жіночої статі та один пацієнт чоловічої статі), вісім пацієнтів 40 років (чотири пацієнти жіночої статі та чотири пацієнти чоловічої статі).

Заявником було зроблено припущення, що чотири пацієнти, які застосовують агалсидазу альфа у базовому сценарії (25% від когорти відповідно до фактичних закупівель) розподіляються наступним чином: один пацієнт 17 років (жіночої статі) та три пацієнти 40 років (два - чоловічої статі і один

жіночої статі). Крім того, відповідно до розрахованого приросту цільової популяції до аналізу було включено три пацієнти віком 30 років чоловічої статі.

Варто зазначити, що оскільки витрати на лікарські засоби залежать від віку та ваги пацієнтів, такі припущення мають великий вплив на результати розрахунків, тому результати аналізу впливу на бюджет агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа слід інтерпретувати з обережністю.

Заявником також було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією (як ситуація за відсутності доступу пацієнтів до ФЗТ) на підставі прямих медичних змодельованих витрат, враховуючи залежність прямих медичних витрат від визначених станів перебігу хвороби Фабрі.

Звертаємо увагу, що різниця між витратами на агалсидазу бета за результатами аналізу впливу на показники бюджету для агалсидази бета порівняно із агалсидазою альфа та при порівнянні агалсидази бета із кращою підтримуючою терапією зумовлена різними підходами до розрахунку витрат, оскільки у першому випадку було використано підхід із застосуванням незмодельованих витрат, а у даному випадку витрати були змодельовані, тобто враховувалась смертність пацієнтів, витрати на кожен стан та ймовірності переходів між станами, а також додатково було використано припущення, представлені нижче.

Когорта пацієнтів, для якої розрахований вплив на бюджет передбачає, що початковий вік пацієнтів у перший рік аналізу становить 46 років<sup>102</sup>, частка чоловіків становить 46%<sup>103</sup>, початкова частка пацієнтів, що використовують кращу підтримуючу терапію становить 80%, а 20% пацієнтів починають лікування агалсидазою бета у перший рік прогнозу зі поступовим збільшенням кількості пацієнтів, що переходять на застосування агалсидази бета, на 20% щорічно у сценарії 2.

Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета порівняно із агалсидазою альфа за даними заявника наведено у таблиці 14.

Таблиця 14. Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі

	Прогноз				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом агалсидазою бета	17	17	18	17	18

<sup>102</sup> Maryam Banikazemi et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148.

<sup>103</sup> [https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2022/zb/06/roz\\_nas22.pdf](https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2022/zb/06/roz_nas22.pdf)



Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують кращу підтримуючу терапію	17	17	18	17	18
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати агалсидазу бета	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують кращу підтримуючу терапію	14	10	7	3	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати агалсидазу бета	3	7	11	14	18
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу агалсидази бета, грн	146 609	152 845	158 221	162 743	166 761
Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом агалсидаза бета, грн*	15 680 539	31 986 322	48 773 781	65 906 335	83 301 137
Додатковий вплив на бюджет, грн	15 533 930	31 833 477	48 615 560	65 743 592	83 134 376

\*витрати виключно на заявлений лікарський засіб були виділені заявником некоректно, тому не були представлені у висновку та не порівнювались зі шкалою впливу на бюджет в Україні

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування за результатами розрахунків заявника сценарію 1 (використання кращої підтримуючої терапії) становитимуть 787 179 грн, а для сценарію 2 (поступового 20%-переходу на агалсидазу бета, тобто повного переходу усієї когорти на застосування агалсидази бета протягом 5 років) – 245 648 114 грн.

Додаткові витрати при переході зі сценарію 1 на сценарій 2 для усієї когорти пацієнтів коливаються від 15 533 930 грн до 83 134 376 грн на один рік, при цьому повний перехід з кращої підтримуючої терапії на застосування лікарського засобу агалсидаза бета могла б призвести до додаткових витрат у розмірі 244 860 935 грн за 5 років за умов відповідності реальній клінічній практиці в Україні.

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

1) за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією заявником були представлені дисконтовані витрати. Згідно з рекомендаціями Настанови та міжнародними рекомендаціями ISPOR щодо аналізу впливу на бюджет, цей аналіз не передбачає дисконтування (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012». Використання недисконтованих значень призведе до того, що вплив на бюджет буде більшим;

2) витрати, представлені у аналізі впливу на бюджет агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією, були розраховані на популяцію - 17 та 18 пацієнтів на 4 та 5 рік аналізу, відповідно до таблиці, представлені заявником, хоча розрахована заявником популяція є змінною та поступово збільшується протягом 5 років прогнозу (18 і 19 пацієнтів на 4 та 5 рік відповідно). Крім того, під час розрахунку витрат на пацієнтів, що застосовують виключно кращу підтримуючу терапію, базова кількість пацієнтів, з яких вираховувалась частка жінок, становила 16 пацієнтів, а частка чоловіків вираховувалась із загальної кількості 17 пацієнтів, тоді як для популяції пацієнтів, що застосовують агалсидазу бета, частки чоловіків та жінок вираховувались із кількості 17 пацієнтів. Коректне врахування кількості пацієнтів призведе до того, що вплив на бюджет буде більшим;

3) відповідно до розрахунків, представлених у фармакоеконімічній моделі, частка пацієнтів, що застосовують кращу підтримуючу терапію, як у сценарії 1, так і у сценарії 2, завжди становить 80%, хоча сценарій 1 передбачає, що 100% пацієнтів застосовують кращу підтримуючу терапію, а сценарій 2 - 20% щорічного переходу на заявлений лікарський засіб передбачає, що частка пацієнтів, які застосовують виключно кращу підтримуючу терапію буде зменшуватись на 20% щороку.

Отже, вплив на бюджет щодо витрат на лікарський засіб агалсидаза бета є середнім, проте повний перехід на агалсидазу бета порівняно із агалсидазою альфа може призвести до сукупних заощаджень у розмірі 5 122 444,60 грн за 5 років, а в порівнянні з витратами на використання кращої підтримуючої терапії встановлено додаткові витрати. Щодо можливості повного переведення всіх пацієнтів на агалсидазу бета, уповноважений орган звертає увагу, що клінічні фахівці Центру орфанних захворювань НДСЛ "ОХМАТДИТ" у своєму листі 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 іншу молекулу у разі непереносимості іншої.

Також варто зазначити, що враховуючи вищезазначені фактори, що мають вплив на результати аналізу впливу на показники бюджету, зокрема невизначеність ваги відповідно до вікового розподілу цільової популяції, а також методологічні помилки та неточності розрахунків, результати аналізу впливу на бюджет агалсидази бета слід інтерпретувати з обережністю.

**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 розрахунку потреби заявником були використані дані щодо кількості пацієнтів з хворобою Фабрі, представлені у висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета від 26.09.2022 та опублікованому на сайті ДЕЦ МОЗ України та використано підхід екстраполяції показників темпу приросту/тенденції пацієнтів із хворобою Фабрі за даними країн Східної Європи (Польща та Латвія). Уповноважений орган приймає представлену заявником у досьє кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, проте зауважує, що у зв'язку з поліморфізмом клінічних ознак захворювання первинна діагностика хвороби Фабрі є ускладненою і кількість пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні може бути більшою.

Компараторами для агалсидази бета у досьє було обрано агалсидазу альфа, що є коректним та кращу підтримуючу терапію, що є прийнятним та припускає відсутність доступу пацієнтів з хворобою Фабрі до ФЗТ у разі виключення лікарських засобів для ФЗТ з переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

Результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з агалсидазою альфа у досьє було представлено за даними 3 систематичних оглядів літератури *Germain et al., 2019 (чоловіки)*, *Germain et al., 2019 (жінки)*, *Spada et al., 2019*. Заявник на запит уповноваженого органу не надав повнотекстові публікації з описом методології проведення зазначених оглядів літератури, а також підтвердження того, що вищевказані публікації є систематичними оглядами, відповідно оцінка методологічної якості даних не була проведена. Хоча у досьє і представлені результати для більше ніж 10 клінічних точок, про які згадано вище у висновку, проте необхідно зважати, що це результати, які були отримані у пацієнтів на початку лікування агалсидазою альфа (або агалсидазою бета) та відповідно через 2,5-130 місяців (залежно від дослідження) лікування агалсидазою альфа (або агалсидазою бета). У досьє з систематичних оглядів літератури наведені результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа за сурогатними точками (GL-3 у плазмі, lyso-GL-3 плазми, GL-3 у сечі, гіпертрофія лівого шлуночка, товщини стінок серця) та такою клінічною кінцевою точкою як якість життя, проте необхідно зауважити, що це порівняння результатів пацієнтів із хворобою Фабрі при включенні у дослідження (на початковому рівні) та через 12 місяців лікування. У систематичних оглядах літератури результати клінічних досліджень не представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваного лікарського засобу (агалсидази бета) у порівнянні з агалсидазою альфа (наприклад,

співвідношення шансів, різниця ризиків, відношення ризиків, співвідношення/коефіцієнт ризиків, стандартизована середня різниця, зважена середня різниця).

За результатами проведених систематичних оглядів літератури автори публікацій *Germain et al., 2019*<sup>104</sup>, *Germain et al., 2019*<sup>105</sup>, *Spada et al., 2019*<sup>106</sup> роблять висновки, що ФЗТ може забезпечити клінічні переваги щодо деяких клінічних результатів і систем органів у чоловіків, щодо рівнів GL-3 і серцевих результатів у жінок та може покращити якість життя у жінок та дітей.

Зважаючи на вищезазначене, твердження заявника, що не було знайдено тотальної переважаючої ефективності одного з лікарських засобів над іншим за всіма чи більшістю клінічних точок та когорт (чоловіки, діти, жінки) може бути прийнятим. Не дивлячись на велику кількість публікацій, що були включені у огляди літератури, багато клінічних точок оцінювались за наявності повідомлень про випадок або інших досліджень з подібним пріоритетом та методологією. Як показав масив досліджень і звітів, результати часто є неоднозначними, з різною статистичною значущістю, методологією, якістю, вибіркою, тривалістю, датою проведення тощо.

Клінічні переваги застосування агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією представлено у досьє коректно за даними 3 РКД та 4 нерандомізованих досліджень.

Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією продемонстрована щодо часу до першої клінічної події (ниркової, серцевої, цереброваскулярної або смерті) в ІТТ популяції, однак різниця не була статистично значущою (HR 0,47; 95% СІ від 0,21 до 1,03; p=0,06). Спостерігалася статистично значуща перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події (ниркової, серцевої, цереброваскулярної або смерті) у РР-популяції (HR 0,39; 95% СІ від 0,16 до 0,93; p=0,034). Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події зберігалась у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції з початковою розрахунковою ШКФ >55 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (HR 0,19; 95% СІ від 0,05 до 0,82; p=0,025) та у пацієнтів з початковим рівнем креатиніну ≤132,6 мкмоль/л (≤1,5 мг/дл) (HR 0,25; 95% СІ від 0,07 до 0,90; p=0,034).

Агалсидаза бета мала статистично значущу перевагу над кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів без мікросудинних ендотеліальних відкладень Gb3 в зразках біопсії нирки (p<0,001), серця (p<0,001), шкіри (p<0,001), а також композитного результату для мікроваскулярних ендотеліальних відкладень Gb3 (p<0,001).

Якість життя пацієнтів групи агалсидази бета статистично значно покращилася через 20 тижнів терапії порівняно з вихідним рівнем у двох розділах опитувальника SF-36 (домен фізична роль та емоційна роль), тоді як

<sup>104</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100454. eCollection 2019 Jun.

<sup>105</sup>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. Dominique P Germain et al. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):224-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.007. Epub 2018 Sep 27.

<sup>106</sup>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. Spada M et al. Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):212-223. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.007. Epub 2018 Apr 26.

пацієнти групи кращої підтримуючої терапії мали покращення у домені фізичній ролі та домені болю, проте детальні числові дані у публікації *Eng et al., 2001* не наведені, тому оцінити відносні ефекти терапії неможливо.

Результати порівняльної безпеки агалсидази бета з агалсидазою альфа у досє представлені за даними 5 публікацій *Wyatt et al., 2012, Linthorst et al., 2004, Smid et al., 2013, Vedder et al., 2008, Arends et al., 2018*. Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, розвивалися значно частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа (OR 10,7; 95% CI від 2,1 до 54,7;  $p=0,004$ ). Антитіла спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, ніж у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа ( $p=0,005$ ). При проведенні фармакоеконічного аналізу дані щодо порівняльної безпеки агалсидази бета з агалсидазою альфа не були використані.

При порівнянні з кращою підтримуючою терапією будь-які побічні реакції спостерігалися з подібною частотою в групах агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії. Проте при терапії агалсидазою бета порівняно з кращою підтримуючою терапією частіше виникали побічні реакції, що призводять до коригування швидкості інфузії або тимчасового припинення інфузії (41% vs 26%), побічні реакції, що призводять до постійного припинення лікування (8% vs 3%) та побічні реакції, пов'язані з лікуванням (61% vs 32%). Озноб та лихоманка виникали значно частіше в групі агалсидази бета, ніж у групі плацебо під час подвійно сліпої фази клінічного дослідження ( $p=0,004$ ). При проведенні фармакоеконічного аналізу дані щодо порівняльної безпеки агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією не були використані.

Результат проведеного фармакоеконічного аналізу, наданого заявником, свідчить про те, що за методом мінімізації витрат середні витрати на рік застосування агалсидази бета є нижчими порівняно із лікуванням агалсидазою альфа як для дорослих, так і для дітей. Проте за результатами оцінки було встановлено, що заявником було некоректно обрано ціну для лікарського засобу порівняння агалсидази альфа та підхід до усереднення витрат на агалсидазу альфа та агалсидазу бета, тому результати усереднення є некоректними. Економічно доцільний варіант лікування відрізняється для кожної вікової групи і залежить від віку і ваги пацієнта, тому результат аналізу мінімізації витрат щодо менш витратної опції лікування є невизначеним.

За розрахунками заявника методом витрати-користь застосування агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією має додану користь, проте є більш витратним. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані у підпунктах 3 та 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом державної ОМТ було встановлено, що перехід всіх пацієнтів з агалсидази альфа на агалсидазу бета може призвести до заощаджень у розмірі від 885 750,84 грн до 1 232 596,04 грн на один рік, проте такі розрахунки були здійснені заявником при використанні ціни на агалсидазу альфа, що є вищою за останню закупівельну

ціну, тому є некоректними. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні показав, що при повному переході з агалсидази альфа на агалсидазу бета вплив на бюджет агалсидази бета з першого по п'ятий рік буде середнім (буде знаходитись у діапазоні від 38 млн до 100 млн грн). Варто зазначити, що оскільки витрати на лікарські засоби залежать від віку та ваги пацієнтів, такі припущення мають великий вплив на результати розрахунків, тому результати аналізу впливу на бюджет агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа слід інтерпретувати з обережністю.

За результатами порівняння агалсидази бета із кращою підтримуючою терапією було встановлено, що витрати при застосуванні агалсидази бета є більшими, ніж при застосуванні кращої підтримуючої терапії, що є коректним. Відповідно до розрахунків заявника, сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування за результатами розрахунків сценарію 1 (використання кращої підтримуючої терапії) становитимуть 787 179 грн, а для сценарію 2 (поступового 20%-переходу, тобто повного переходу усієї когорти на застосування агалсидази бета протягом 5 років) – 245 648 114 грн. Додаткові витрати при переході з сценарію 1 на сценарій 2 коливаються від 15 533 930 грн до 83 134 376 грн на один рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу агалсидаза бета призведе до додаткових витрат у розмірі 244 860 935 грн за 5 років. Зважаючи на невизначеність ваги відповідно до вікового розподілу цільової популяції, а також методологічні помилки та неточності розрахунків, результати аналізу впливу на бюджет агалсидази бета слід інтерпретувати з обережністю.

**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 (пролонгації) 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 Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, проведено державну ОМТ для лікарського засобу агалсидаза бета, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій за показанням довготривале ферментозамісне лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А) щодо можливості включення лікарського засобу агалсидаза бета до 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”.

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

Результати порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з агалсидазою альфа у досьє було представлено за даними 3 систематичних оглядів літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки), Spada et al., 2019, за результатами яких не було знайдено переважаючої ефективності одного з лікарських засобів над іншим за всіма чи більшістю клінічних точок та когорт (чоловіки, діти, жінки) та зроблені авторами висновки для ферментозамісної терапії загалом, а саме ферментозамісна терапія може забезпечити клінічні переваги щодо деяких клінічних результатів і систем органів у чоловіків, щодо рівнів GL-3 і серцевих результатів у жінок та може покращити якість життя у жінок та дітей. Не дивлячись на велику кількість публікацій, що були включені у огляди літератури, багато клінічних точок оцінювались за наявності повідомлень про випадок або інших досліджень з подібним пріоритетом та методологією. Як показав масив досліджень і звітів, результати часто є неоднозначними, з різною статистичною значущістю, методологією, якістю, вибіркою, тривалістю, датою проведення тощо.

Результати подвійно сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження (публікація Vanikazemi et al., 2007), яке проводилось за участю 82 пацієнтів віком від 16 років з хворобою Фабрі, продемонстрували, що кількості випадків ниркової, серцевої або цереброваскулярної події або смерті, була значно нижча у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо (зниження ризику у 53 % усіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, тобто аналіз ІТТ популяції ( $p=0,0577$ ), зниження ризику у 61 % пацієнтів, які виконали умови протоколу та завершили дослідження, тобто РР аналіз ( $p=0,0341$ )). Перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події (ниркова, серцева або цереброваскулярна подія або смерть) зберігалась у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції з початковою розрахунковою ШКФ  $>55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,025$ ) та у пацієнтів з початковим рівнем креатиніну  $\leq 132,6$  мкмоль/л ( $\leq 1,5$  мг/дл) ( $p=0,034$ ). Агалсидаза бета мала статистично значущу перевагу над кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів без мікросудинних ендотеліальних відкладень Gb3 в зразках біопсії нирки ( $p<0,001$ ), серця ( $p<0,001$ ), шкіри ( $p<0,001$ ), а також композитного результату для мікроваскулярних ендотеліальних відкладень Gb3 ( $p<0,001$ ) (Eng et al., 2001).

Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією, розвивалися значно частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа (OR 10,7; 95% CI від 2,1 до 54,7;  $p=0,004$ ) (Smid et al., 2013). Антитіла спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета, ніж у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа ( $p=0,005$ ) (Vedder et al., 2008).

При порівнянні з кращою підтримуючою терапією будь-які побічні реакції спостерігалися з подібною частотою в групах агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії. Проте при терапії агалсидазою бета порівняно з кращою підтримуючою терапією частіше виникали побічні реакції, що призводять до коригування швидкості інфузії або тимчасового припинення інфузії (41% vs 26%), побічні реакції, що призводять до постійного припинення лікування (8% vs 3%) та побічні реакції, пов'язані з лікуванням (61% vs 32%) (Vanikazemi et al., 2007). Озноб та лихоманка виникали значно частіше в групі агалсидази бета, ніж у групі плацебо під час подвійно сліпої фази клінічного дослідження ( $p=0,004$ ) (Eng et al., 2001).

Уповноважений орган зазначає, що з моменту реєстрації в Україні лікарських засобів агалсидаза бета та агалсидаза альфа до Департаменту фармаконагляду Державного експертного центру МОЗ України повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності після їх застосування в Україні від медичних працівників та пацієнтів не надходили. Від заявника ТОВ "Санофі-Авентіс Україна" отримано 23 повідомлення про випадки побічних реакцій після застосування лікарського засобу агалсидаза бета, один з них був зареєстрований в Україні. Всі випадки побічних реакцій за ступенем серйозності відносяться до серйозних.

Відповідно до проведеного заявником фармакоеконічного аналізу за методом витрати-користь було встановлено, що значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні агалсидази бета для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі порівняно із кращою підтримуючою терапією становить 19 201 515,50 грн/QALY без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі та 18 370 099,01 грн/QALY з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте варто зауважити, що з огляду на встановлені уповноваженим органом фактори, про що зазначено вище, результат отриманого показника ICER може збільшитись.

За розрахунками заявника методом мінімізації витрат середні витрати на рік застосування агалсидази бета для одного пацієнта віком до 18 років є на 111 564,04 грн нижчими порівняно із лікуванням агалсидазою альфа, для одного пацієнта старше 18 років – нижчими на 136 524,70 грн. Проте за результатами оцінки було встановлено, що заявником було некоректно обрано ціну для лікарського засобу порівняння агалсидази альфа та підхід до усереднення витрат на агалсидазу альфа та агалсидазу бета, тому результати усереднення є некоректними. Економічно доцільний варіант лікування відрізняється для кожної вікової групи і залежить від віку і ваги пацієнта, тому результат аналізу мінімізації витрат щодо менш витратної опції лікування є невизначеним.

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що витрати при застосуванні агалсидази бета є більшими, ніж при застосуванні кращої



підтримуючої терапії. Відповідно до розрахунків заявника, додаткові витрати при переході зі сценарію 1 на сценарій 2 (поступового переходу на застосування агалсидази бета для усієї когорти пацієнтів) коливаються від 15 533 930 грн до 83 134 376 грн на один рік, при цьому повний перехід протягом 5 років на застосування лікарського засобу агалсидаза бета призведе до додаткових витрат у розмірі 244 860 935 грн за 5 років.

При порівнянні агалсидази бета з агалсидазою альфа було встановлено, що перехід всіх пацієнтів з агалсидази альфа на агалсидазу бета може призвести до заощаджень у розмірі від 885 750,84 грн до 1 232 596,04 грн на один рік за розрахунками заявника. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні показав, що при повному переході з агалсидази альфа на агалсидазу бета вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде середнім (буде знаходитись у діапазоні від 38 млн до 100 млн грн).

Зважаючи на невизначеність ваги відповідно до вікового розподілу цільової популяції, а також методологічні помилки та неточності розрахунків, результати аналізу впливу на бюджет агалсидази бета слід інтерпретувати з обережністю.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу агалсидаза бета до 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” для лікування пацієнтів у якості довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А) було встановлено:

- наявність рекомендацій щодо застосування ФЗТ - агалсидази бета та агалсидази альфа для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі (консенсусний документ Європейської робочої групи Фабрі, Канада, Нідерланди, Франція, Ірландія, Бразилія (2006-2022 рр.));

- за результатами порівняльної клінічної ефективності у пацієнтів з хворобою Фабрі (старше 16 років) спостерігалася статистично значуща перевага агалсидази бета над кращою підтримуючою терапією щодо часу до першої клінічної події (ниркової, серцевої, цереброваскулярної або смерті) у РР-популяції (HR 0,39; 95% CI від 0,16 до 0,93;  $p=0,034$ , перевага зберігалася у підгрупах пацієнтів ІТТ популяції з початковою розрахунковою ШКФ  $>55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,025$ ) та у пацієнтів з початковим рівнем креатиніну  $\leq 132,6$  мкмоль/л ( $\leq 1,5$  мг/дл) ( $p=0,034$ )). Агалсидаза бета мала статистично значущу перевагу над кращою підтримуючою терапією щодо відсотка пацієнтів без мікросудинних ендотеліальних відкладень Gb3 в зразках біопсії нирки ( $p<0,001$ ), серця ( $p<0,001$ ), шкіри ( $p<0,001$ ), а також композитного результату для мікроваскулярних ендотеліальних відкладень Gb3 ( $p<0,001$ ));

- за результатами порівняльної безпеки при лікуванні пацієнтів з хворобою Фабрі (старше 16 років) будь-які побічні реакції спостерігалися з подібною частотою в групах агалсидази бета та кращої підтримуючої терапії. Проте при

терапії агалсидазою бета порівняно з кращою підтримуючою терапією частіше виникали побічні реакції, що призводять до коригування швидкості інфузії або тимчасового припинення інфузії (41% vs 26%), побічні реакції, що призводять до постійного припинення лікування (8% vs 3%) та побічні реакції, пов'язані з лікуванням (61% vs 32%);

- якість доказових даних (порівняно з кращою підтримуючою терапією - висока, прийнятна);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією показали, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (19 201 515,50 грн/QALY без урахування зміни ймовірностей переходів між станами в часі та 18 370 099,01 грн/QALY з урахуванням зміни ймовірностей переходів між станами в часі);

- аналіз впливу на показники бюджету показав, що встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років з кращої підтримуючої терапії на терапію агалсидазою бета та може коливатися від 15 533 930 грн до 83 134 376 грн на один рік;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (хворобу Фабрі внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування (затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Громадської спілки «Орфанні захворювання України», станом на червень 2023 року в Україні діагностовано 25 особи з діагнозом хвороба Фабрі, в Україні отримують лікування 18 осіб; за даними клінічних фахівців Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «ОХМАТДИТ» станом на 1 вересня 2023 року в Україні діагноз хвороба Фабрі встановлено 25 особам, 22 особи отримують лікування, із них 13 пацієнтів отримують агалсидазу бета, а 9 пацієнтів – агалсидазу альфа);

- заявлена теоретична потреба в лікарському засобі агалсидаза бета відповідно до інформації з досьє на 2023 рік становитиме 17 осіб з хворобою Фабрі, проте реальна кількість пацієнтів, які потребують ФЗТ є вищою;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу агалсидаза бета відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано продовжити забезпечення доступу пацієнтів з хворобою Фабрі до агалсидази бета та продовжити закупівлю за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком «Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання» виключно з урахуванням наступних умов.

Оскільки застосування агалсидази бета має додану клінічну користь для пацієнтів із підтвердженою хворобою Фабрі базуючись на композитних кінцевих точках, обмежені дані порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з з

кращою підтримуючою терапією у педіатричних пацієнтів, а витрати за заявленою ціною на агалсидазу бета є неефективними у порівнянні з кращою підтримуючою терапією, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу агалсидаза бета для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі, для зниження ціни до економічно доцільного рівня. Рекомендовано продовжити накопичення даних про ефективність лікарського засобу шляхом збору та моніторингу реальних даних щодо кількості пацієнтів та показників ефективності та безпеки лікування із подальшим аналізом за визначений період.

Для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу агалсидази бета порівняно із кращою підтримуючою терапією ціна лікарського засобу агалсидаза бета має знизитись не менш ніж на 97,9% від заявленої цінової пропозиції до рівня 276,43 грн та 1 657,44 грн за упаковку 5 мг та 35 мг відповідно (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на 96,6% від заявленої цінової пропозиції до рівня 460,52 грн та 2 761,21 грн за упаковку 5 мг та 35 мг відповідно (для досягнення порогу готовності платити на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн). Проте водночас, враховуючи встановлені уповноваженим органом фактори, що описані вище, доцільним є розгляд вищого відсотка знижки.

Крім того рекомендована розробка та затвердження галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України (клінічних протоколів та/або стандартів медичної допомоги) для лікування хвороби Фабрі з описом критеріїв початку та припинення ферментозамісної терапії та режиму моніторингу стану пацієнтів та ефективності терапії.

#### **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.