



**ЗАЯВА**  
**на проведення державної оцінки медичних технологій**

**1) Інформація про заявника:**

**1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника:**

Адрієн Деламар-Дебутвіль

**2) місцезнаходження (місце проживання):**

01033, Україна, Київ, Жилянська 48-50А

**3) номер телефону (телефаксу):**

тел.+38443542000, факс +380443542001

**4) адреса електронної пошти:**

[kateryna.kovalchuk@sanofi.com](mailto:kateryna.kovalchuk@sanofi.com)

**1<sup>-1</sup>. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу.**

*Виробництво кінцевого продукту (fill/finish), контроль серії/випробування, первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії:*

Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія.

**2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:**

**1) торговельна назва лікарського засобу:**

Фабразим®

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

Agalsidase beta

**3) 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 (E 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат

**4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів):**

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

**5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:**

Реєстраційне посвідчення: UA/10306/01/01. Термін державної реєстрації: необмежений з 28.11.2019.

**6) фармакологічна дія лікарського засобу:**

Основним принципом ферментозамісної терапії 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.

**7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:**

Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. Код АТХ А16А В04.



**8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:**

Довготривале ферментозамісне лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (код за МКХ E75.2).

**9) 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).

**10) спосіб застосування:**

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 препарату в домашніх умовах доза препарату та швидкість інфузії повинні залишатися незмінними; пацієнту не можна змінювати їх самостійно, без нагляду медичного працівника. Необхідна доза препарату Фабразим® визначається відносно ваги пацієнта та представлена у таблиці 1 Дос'є (ст.5).

**11) 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:**

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>1</sup>. Згідно із наказом<sup>2</sup> 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", Агалсидазу бета включено до номенклатури лікарських засобів за напрямом "Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання".

**3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу:**

**1) опис захворювання (стану):**

Хвороба Фабрі<sup>3</sup> (номер у базі даних ОМІМ 301500) – це лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями в гені GLA та успадковується за Х-зчепленим типом. Значне зниження або повна відсутність активності ферменту  $\alpha$ -галактозидази А ( $\alpha$ -Gal A, EC 3.2.1.22) призводить до прогресуючого накопичення гліколіпідів, у першу чергу глоботріаозилцераміду (GL-3, Gb3) та його дисцильованої форми, глоботріаозилсфінгозину (lyso-GL-3), в плазмі крові та у багатьох видах клітин у всьому організмі. До їхнього числа входять і ті, які є особливо важливими для патогенезу захворювання (наприклад, ендотеліальні клітини судин, подоцити, кардіоміоцити, клітини гладеньких м'язів артерій) та інші види клітин у нирках, нервовій системі та інших органах.

<sup>1</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

<sup>2</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1723282-21#n194>

<sup>3</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)



ХФ, як мультисистемному захворюванню, притаманний значний клінічний поліморфізм з широким спектром між- та внутрішньосімейної мінливості симптомів. Співвідношення фенотипів 1 (класичний) та 2 (пізній початок) складає 1 до 7. Залежно від фенотипових ознак виділяють різні варіанти ХФ. **Тип 1:** класичний - ранній початок (переважно в дитинстві), мультиорганність ураження з типовими симптомами та ускладненнями, обумовлений класичними мутаціями, які мають 100% патогенність. **Тип 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, 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.

При класичній ХФ перші симптоми, в тому числі хронічний невропатичний біль та епізодичні тяжкі больові кризи, звичайно виникають у дитинстві. Крім цього, іншими частими ранніми проявами хвороби є гіпогідроз, порушення з боку шкіри (ангіокератоми), шлунково-кишкові (ШК) розлади (здуття живота, діарея, біль у животі) та характерне безсимптомне помутніння рогівки (воронкоподібна кератопатія). Приховане ураження нирок може виникнути в молодому віці, включаючи альбумінурію (визначальна ознака хронічної хвороби нирок [ХХН]) та гломерулосклероз.

## **2) цільова когорта пацієнтів:**

Дорослі та діти віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Критерії діагнозу хвороби Фабрі: Чоловіки: 1) активність лізосомної гідролази  $\alpha$ -GAL A в лейкоцитах  $\leq 5\%$  від середнього показника норми; 2) мутація в гені GLA. Жінки: мутація в гені GLA.

## **3) роль лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу:**

Комплексне та своєчасне лікування дорослих пацієнтів з ХФ має бути спрямоване на запобігання подальшого прогресування до необоротного ураження тканин та органної недостатності. Комплекс медичних заходів має включати ФЗТ і допоміжну терапію для зменшення симптомів, які виникають внаслідок ураження тканин, та запобігання неспецифічному прогресуванню ураження тканин. Застосування рекомбінантного ензиму (rh- $\beta$ Galactosidase A) зменшує тяжкість симптомів та уповільнює прогресування ХФ за рахунок внутрішньоклітинного кліренсу Gb3 і є позитивним. Аргументовані свідчення щодо переваг одного з препаратів, клінічної ефективності, доцільності заміни лікарського засобу на альтернативний, перегляду схеми прийому та дози відсутні. Однак, у разі досягнення терапевтичних цілей при використанні адекватної дози лікарського засобу та за відсутності побічних реакцій зміна одного препарату на інший при ФЗТ не виправдана<sup>4</sup>.

## **4) перелік (номенклатура) або документ, до якого запропоновано включити заявлений ЛЗ. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений ЛЗ:**

Пропонується включити Фабразим<sup>®</sup> до номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетні кошти, за напрямом "Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання".

Генеральний директор ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» (найменування посади уповноваженої особи заявника)	_____ (підпис)
23.12.2022 р.	

<sup>4</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)

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)

Підписувач: Деламар-Дебутвіль Адрієн П'єр Жан Аурельєн 3050331877; посада: Генеральний директор;

Належність до Юридичної особи: ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "САНОФІ-АВЕНТИС УКРАЇНА";

Код юридичної особи в ЄДР: 35648623;

Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 4FD4BFDE9E1BAF3A04000000C631000065680000;

Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП ТОВ "ДЕПОЗИТ САЙН";

Тип носія особистого ключа: Захищений;

Тип підпису: Кваліфікований;

Сертифікат: Кваліфікований;

Час та дата підпису: 15:12 23.12.2022;

Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

0440818606984746



ПРОТОКОЛ ПОГОДЖЕННЯ КОРИСТУВАЧА kateryna.kovalchuk@sanofi.com

0440818606984746



Назва групи: Група 1

Виконана дія: Підписано

Виконано користувачем(ами):

Користувач: adrien.delamare-deboutteville@sanofi.com. Дата: 15:12 23.12.2022

