



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

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

№ _____ На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: ідурсульфаз

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 25.07.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 25.07.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ЕЛАПРАЗА, концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл по 3 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Виробник – Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія.

Заявник – Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕЛАПРАЗА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ідурсульфаз/idursulfase

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

діюча речовина: idursulfase; 1 мл містить ідурсульфазу 2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідрофосфату гептагідрат, натрію дигідрофосфату моногідрат, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл по 3 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Препарат Елапраза застосовують під наглядом лікаря або медсестри, які добре обізнані у лікуванні мукополісахаридозу II типу або інших спадкових метаболічних порушень.

Препарат вводять в дозі 0,5 мг/кг маси тіла щотижня шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 3-годинного періоду, який можна поступово скорочувати до 1 години, якщо у пацієнта не спостерігають інфузійні реакції.

Кожен флакон з препаратом Елапраза призначений тільки для одноразового використання і містить 6 мг ідурсульфазу у 3 мл розчину. Препарат Елапраза призначений для внутрішньовенної інфузійної терапії і перед інфузійним застосуванням обов'язково розводиться у розчині натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %). Рекомендується вводити загальний об'єм інфузії, використовуючи лінійний фільтр з діаметром пор 0,2 мкм. Не слід вводити Елапразу за наявності інших препаратів в інфузійній трубці.

Невикористаний лікарський засіб або його залишки слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Можливість проведення інфузії вдома може бути розглянута для пацієнтів, які протягом декількох місяців отримували лікування в медичному закладі та мають достатній рівень переносимості до інфузій. Проведення інфузій вдома необхідно проводити під наглядом лікаря.

Пацієнти літнього віку

Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам віком понад 65 років відсутній.

Пацієнти з порушенням функції нирок чи печінки

Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок чи печінки відсутній.

Діти.

Препарат застосовують дітям та підліткам в однаковій з дорослими дозі 0,5 мг/кг маси тіла щотижня.

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

ЕЛАПРАЗА, реєстраційне посвідчення № UA/13360/01/01, термін дії з 21.03.2019 по 21.03.2024².

ЕЛАПРАЗА, реєстраційне посвідчення № UA/16972/01/01, термін дії з 08.10.2018 по 31.03.2023³.

ЕЛАПРАЗА, реєстраційне посвідчення № UA/17554/01/01, термін дії з 20.08.2019 по 31.03.2023⁴.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. Ідурсульфаз. Код АТХ А16А В09.

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

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ визначеним показанням для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є лікування пацієнтів з мукополісахаридозом II типу.

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

Препарат Елапраза показаний для тривалого лікування хворих з синдромом Хантера (мукополісахаридозом II типу).

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 листі зверненні МОЗ зазначено, що на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, МОЗ просить провести державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою щодо лікарського засобу ідурсульфаз для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом II типу (далі - МПС II типу).

МПС II типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

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)

² <http://www.drlz.com.ua>

³ <http://www.drlz.com.ua>

⁴ <http://www.drlz.com.ua>

в Європі становить 1/166 000. Прогноз дуже варіабельний. При важкій формі (60-80% випадків) тривалість життя помітно скорочується, смерть зазвичай настає до 25 років, часто в результаті серцево-респіраторних ускладнень. При легкій формі пацієнти можуть доживати до дорослого віку, іноді навіть більше 60 років.

За даними Канадського товариства мукополісахаридозів і споріднених захворювань¹⁰ поширеності МПС II типу становить від 1 із 100 000 до 1 із 150 000 чоловіків.

Згідно з Національним протоколом щодо діагностики та лікування мукополісахаридозів, який опублікований Національним управлінням охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de Santé, HAS) в липні 2016 року захворюваність на МПС II типу оцінюється в 1:80 000 хлопчиків. Дуже рідко були описані випадки МПС II типу у дівчат.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів з МПС II типу складає 27 осіб (4 дорослих пацієнти і 23 дітей).

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки¹¹ (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Відповідно до Концепції Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу для лікування пацієнтів з МПС II типу проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

¹⁰ <https://www.mpssociety.ca/what-is-hunter-syndrome/>

¹¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Мукополісахаридоз II типу”**, затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2015 №90¹².

Діагноз МПС II типу встановлюється на підставі виявлення недостатності активності відповідного лізосомного ферменту ідуронат-2-сульфатази у закладі охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з МПС II типу.

Специфічним методом лікуванням МПС II типу є призначення ферментної замісної терапії (ФЗТ) з використанням лікарського засобу ідурсульфаз. Метою ФЗТ є зменшення соматичних проявів захворювання. На даний момент не отримано достатньої кількості даних про вплив ФЗТ на симптоми ураження ЦНС. Це пов'язано з неможливістю лікарського засобу перетнути гематоенцефалічний бар'єр. Планування ФЗТ слід починати в момент постановки діагнозу, і воно повинно бути частиною комплексної програми лікування.

Критерії включення для проведення ФЗТ

1. Лабораторно підтверджена недостатність/відсутність активності лізосомного ферменту ідуронатсульфатази, визначеної в лейкоцитах з визначенням рівня принаймні ще одного іншого сульфатазного ферменту, з метою виключення множинної сульфатазної недостатності.

2. Вік пацієнта – до п'яти років незалежно від статі.

3. Вік пацієнта – п'ять років і старше, за умови відсутності симптомів зниження когнітивної функції та інших симптомів прогресуючого ураження центральної нервової системи на підставі дослідження інтелектуального розвитку пацієнта.

Критерії виключення (припинення) ФЗТ

1. Виражені симптоми ураження нервової системи з прогресуючим формуванням когнітивної недостатності.

2. Індивідуальна непереносимість ФЗТ (виражені алергічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу).

3. Наявність у пацієнта супутнього загрозливого для життя захворювання, при якому ФЗТ не вплине на прогноз (наприклад, онкологічне захворювання).

4. Зниження когнітивної функції у дітей з МПС II типу віком старше 5-ти років, підтвержене результатами дослідження інтелектуального розвитку пацієнта.

¹² <https://www.dec.gov.ua/mtd/mukopolisaharydozy/>

5. Наявність ознак прогресування захворювання, незважаючи на проведення ФЗТ.

6. Відмова батьків дитини/законного представника пацієнта або дитини, яка досягла віку 14 років, від проведення ФЗТ, рекомендованої лікуючим лікарем схеми дозування та графіку внутрішньовенних вливань, підтверджена письмово.

Оцінка ефективності ФЗТ проводиться не раніше, ніж через 6 місяців з моменту початку ФЗТ, без порушення призначеної схеми лікування та дози препарату, який застосовується.

Критеріями ефективності ФЗТ є:

- а) збільшення рухової активності (тест 6-хвилинної ходьби та збільшення об'єму пасивних рухів у суглобах / розмірів діапазонів рухів у суглобах);
- б) зменшення розмірів печінки та селезінки за даними УЗД або МРТ черевної порожнини;
- в) позитивна динаміка темпів фізичного розвитку (збільшення і нормалізація зросту та маси тіла хворого);
- г) нормалізація сну;
- д) зменшення екскреції глюкозаміногліканів в добовій сечі хворого (визначається двічі на рік).

Лікарський засіб ідурсульфаз не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹³).

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Європейські рекомендації для діагностики та мультидисциплінарного лікування рідкісного захворювання: Мукополісахаридоз II типу, 2011 рік (Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease, 2011)¹⁴.

Зазвичай для лікування МПС II типу використовується ФЗТ рекомбінантною ідуронат-2-сульфатазою (ідурсульфаз). Також застосовуються такі альтернативні методи лікування, як трансплантація стовбурових клітин з використанням пуповинної крові, кровотворних клітин периферичної крові або кісткового мозку, але, схоже, дані методи лікування мають обмежену клінічну користь для пацієнтів із МПС II типу і пов'язані з серйозним ризиком захворюваності та смертності. У багатьох центрах трансплантація стовбурових клітин більше не пропонується як терапія МПС II типу, хоча слід зазначити, що література містить упереджені дані через повідомлення про дуже погані результати у пацієнтів, які отримували лікування після початку значного когнітивного погіршення (*думка консенсусу*).

Ферментна замісна терапія

¹³ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223498/>

Ідурсульфаз показана для тривалого лікування пацієнтів із МПС II. Ідурсульфазу слід вводити щотижня у дозі 0,5 мг/кг маси тіла шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 3 годин. Хоча в інформації про призначення препарату зазначено, що період інфузії можна поступово скоротити до 1 години, якщо не спостерігається побічних реакцій, пов'язаних з інфузією, істотне скорочення часу інфузії небажано, оскільки це може підвищити ризик розвитку реакцій пов'язаних з інфузією (*думка консенсусу*).

Рекомендації щодо початку та закінчення лікування. У багатьох пацієнтів із МПС II типу до віку 20 років розвиваються потенційно небезпечні для життя прояви захворювання, тому важливо своєчасне лікування. Взаємозв'язок між прогресуючим накопиченням глюкозаміногліканів і клінічними проявами при МПС II типу є вагомим аргументом для початку ФЗТ якомога раніше після встановлення діагнозу (*думка консенсусу*). Клінічні випробування ідурсульфазу продемонстрували клінічні переваги лікування у пацієнтів старше 5 років, але досвід застосування ФЗТ у дітей молодшого віку зростає. Деякі національні рекомендації рекомендують розпочинати ФЗТ всім пацієнтам з біохімічно підтвердженим діагнозом МПС II типу, включаючи тих, хто молодше 5 років.

Ідурсульфаз не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Таким чином, лікування не вплине на когнітивні та поведінкові прояви МПС II типу. Тим не менш, навіть для пацієнтів із прогресуючим захворюванням ФЗТ може значно покращити якість життя через покращення дихальної функції, зменшення проявів органомегалії та покращення рухливості суглобів. У деяких країнах рекомендується, щоб рішення про початок лікування пацієнтів старше 5 років, у яких уже є ознаки значних когнітивних порушень, приймав клініцист після обговорення з батьками дитини. Через гетерогенну природу МПС II типу та різну швидкість прогресування, є доцільним запропонувати ФЗТ всім пацієнтам протягом щонайменше 12-18 місяців, після чого має бути прийнято рішення щодо продовження лікування (*думка консенсусу*). Будь-які ознаки прогресування захворювання центральної нервової системи слід брати до уваги при формулюванні стратегії лікування (*думка консенсусу*).

ФЗТ не показана в період вагітності або годування груддю, або пацієнтам із запущеною формою захворювання, коли шансів на користь ФЗТ мало. Лікування слід припинити пацієнтам із загрозливими для життя побічними реакціями, пов'язаними з інфузією, які не контролюються антигістамінними препаратами та кортикостероїдами (*думка консенсусу*).

Трансплантація

На момент написання рекомендацій не проводилися контрольовані клінічні дослідження для оцінки ефектів трансплантації кісткового мозку, гемопоетичних стовбурових клітин або пуповинної крові у пацієнтів з МПС II типу.

Загалом трансплантація стовбурових клітин може мати певний сприятливий вплив на периферичні ознаки та симптоми МПС II типу. Однак зрозуміло, що такий підхід не зберігає і не покращує неврологічну функцію у пацієнтів із тяжкою формою МПС II типу, якщо вони вже мають ознаки неврологічного

погіршення. Довгострокові ефекти трансплантації кісткового мозку, гемопоетичних стовбурових клітин або пуповинної крові на неврологічну функцію у пацієнтів з більш легкою формою МПС II типу потребують подальшого вивчення.

Широкий спектр впливу МПС II типу на організм і тяжкість багатьох проявів означають, що більшість пацієнтів потребують значної медичної та хірургічної підтримки, навіть якщо вони отримують ФЗТ або пройшли трансплантацію стовбурових клітин. Ключовими аспектами мультидисциплінарної допомоги є лікування серцево-судинних, неврологічних, очних захворювань, лікування захворювань та аномалій ЛОР-органів, обструкції дихальних шляхів та захворювань опорно-рухового апарату.

2. Рекомендації щодо лікування лізосомальних хвороб накопичення шляхом ферментної замісної терапії в Малайзії, 2012 рік (Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy In Malaysia, 2012)¹⁵.

До схвалення у 2006 році рекомбінантної форми ідуронат-2-сульфатази (ідурсульфазу) у США та ЄС, лікування МПС II типу, як правило, було симптоматичним, включаючи ортопедичні, отоларингологічні, кардіологічні, респіраторні та нейрохірургічні втручання. На відміну від МПС I типу, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин не запобігає нейродегенерації та не рекомендована для лікування МПС II типу.

Критерії прийнятності для ФЗТ:

1. Підтверджений діагноз МПС II типу. Діагноз може бути підтверджений при відсутності або недостатності активності ідуронат-2-сульфатази в сироватці крові, лейкоцитах та/або фібробластах, а також за наявністю мутацій гена ідуронат-2-сульфатази, які, як відомо, призводять до серйозного дефіциту активності ферменту.

2. Тяжкість захворювання:

а) у пацієнта відсутні або незначні когнітивні порушення (IQ >70);

б) пацієнт повинен мати мінімальний рівень тяжкості захворювання, щоб бути розглянутим для проведення ФЗТ. Пацієнт повинен мати принаймні один або декілька проявів з наведених нижче:

- порушення дихання уві сні: у пацієнтів із частотою апное/гіпопное >5 випадків/годину загального часу сну або більш ніж 2 важкі епізоди десатурації (насичення киснем <80%) при дослідженні нічного сну;

- життєва ємність легень менше 80% від прогнозованого значення;

- дисфункція міокарда, про що свідчить зменшення фракції викиду <56% (нормальний діапазон 56-78%) або зменшення фракції скорочення <25% (нормальний діапазон 25-46%);

- обмеження діапазону рухів у суглобах більше ніж на 10 градусів від норми в плечах, шії, стегнах, колінах, руках.

¹⁵https://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

Пацієнти з незначними когнітивними порушеннями або без них, які не відповідають вищезазначеним критеріям, повинні перебувати під систематичним спостереженням із щорічними оцінками, спрямованими на виявлення погіршення клінічного стану. Таким чином, пізніше вони можуть бути розглянутими для проведення ФЗТ.

Критерії виключення: пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя тяжкого захворювання, на прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; наявність серйозного або необоротного ураження органів, яке навряд чи покращиться за допомогою ФЗТ; пацієнти зі значними труднощами в навчанні та/або прогресуючим нейропсихологічним погіршенням; відмова пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, дотримуватися щотижневої внутрішньовенної інфузійної терапії протягом усього життя, як рекомендовано комітетом ФЗТ та забезпечувати регулярне спостереження, моніторинг та оцінки стану пацієнта, рекомендованих комітетом ФЗТ, з метою оцінки ефективності лікування та ускладнень захворювання.

ФЗТ можна скасувати в будь-якій із наступних ситуацій: якщо у пацієнта розвивається прогресуюче неврологічне погіршення, що вказує на важку форму хвороби Хантера; якщо пацієнт не дотримується терапії, та не проходить регулярну оцінку стану; якщо у пацієнта розвиваються інші непов'язані захворювання/стани, що загрожують життю, або важкі захворювання/стани, які можуть скоротити його/її тривалість життя та якість життя, при яких він/вона не отримає користі від ФЗТ для лікування МПС II типу; якщо у пацієнта розвивається ускладнення, що загрожує життю, яке може поставити під загрозу ефективність або користь від продовження ФЗТ, включаючи серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, які неможливо попередити або контролювати за допомогою відповідної попередньої терапії та/або коригування швидкості інфузії; якщо у пацієнта розвиваються незворотні або серйозні, що загрожують життю ускладнення МПС II типу, подальша ФЗТ не принесе користі.

3. Національний протокол щодо діагностики та лікування мукополісахаридозів, Національне управління охорони здоров'я Франції, 2016 рік (Protocole National de Diagnostic et de Soins, PNDIS: Mucopolysaccharidoses, 2016).

Ферментна замісна терапія

Пацієнтам із діагнозом МПС II типу показаний прийом ідурсульфази, рекомендована доза становить 0,5 мг/кг/тиждень.

Ефективність ідурсульфази була підтверджена тестом 6-хвилинної ходьби, зменшенням об'єму селезінки та печінки, частотою респіраторних інфекцій та зниженням екскреції глюкозаміногліканів із сечею. З іншого боку, фермент не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, що перешкоджає його дії на рівні ЦНС, з прогресуючим загостренням неврологічних розладів, психічних розладів і розладів поведінки, які часто є важкими.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК)

Найчастіше ТГСК застосовується при тяжкій формі МПС I типу (хвороба Гурлера). При інших типах МПС (I, II, IV, VI) показання до ТГСК повинно обговорюватися в кожному окремому випадку на ранніх етапах діагностики Комітетом з терапевтичної оцінки МПС (Comité d'Evaluation Thérapeutique des Mucopolysaccharidoses, CETMPS).

ТГСК можна контролювати за допомогою ФЗТ, яку розпочинають після встановлення діагнозу перед ТГСК та продовжують до відновлення задовільної ферментативної активності.

4. Діагностика та спостереження за пацієнтами з синдромом Хантера в Іспанії: консенсус з використанням методу Delphi, 2018 рік (Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus, 2018)¹⁶.

Консультативна група з 5-ти експертів Іспанської робочої групи Hunter переглянула ключові дослідження, розробила анкету на основі модифікованого методу Delphi, надіслала анкету обраним експертам та переглянула відповіді. На основі результатів, ключових досліджень, клінічного досвіду експертна група розробила рекомендації щодо діагностики та спостереження за пацієнтами з МПС II типу, а також рекомендації щодо ФЗТ.

Рекомендації щодо ФЗТ після встановлення діагнозу:

- Своєчасна ФЗТ може змінити перебіг захворювання.
- Пацієнту та/або батькам чи особам, які здійснюють догляд, слід надати усну та письмову інформацію щодо наслідків ФЗТ, можливих ефектів та обставин, при виникненні яких її слід припинити.
- Розпочати ФЗТ варто пацієнтам із легким перебігом захворювання.
- Розпочати ФЗТ варто пацієнтам із тяжким фенотипом.
- Не починайте ФЗТ, якщо пацієнт має дуже тяжкі неврологічні захворювання, оскільки ФЗТ не покращить їх стан.
- Потрібно надавати генетичні консультації та проводити скринінг родичам пацієнтів, які ризикують бути носіями.

Рекомендації щодо ФЗТ під час спостереження:

- Не припиняйте ФЗТ у пацієнтів з легким перебігом захворювання.
- У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання необхідно періодично проводити оцінку ефективності ФЗТ.
- Референс-центри для дорослих повинні продовжувати догляд за пацієнтами.

Регіональні/національні комітети експертів повинні оцінювати показання щодо застосування ФЗТ та подальші заходи щодо застосування ФЗТ.

5. Консенсусна позиція щодо діагностики та лікування МПС II, Канада, 2022 (Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II, Canadian MPS Society, 2022)¹⁷.

Рекомендації щодо ферментно замісної терапії при МПС II типу

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024503/>

¹⁷ https://www.mppsociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-II.Consensus.d11.June11_compressed.pdf

Усі пацієнти з МПС II типу, які не мають неврологічних уражень, повинні лікуватися ФЗТ ідурсульфазою.

Пацієнти, яких на підставі аналізу мутацій та/або анамнезу родичів, які раніше хворіли, вважають такими, що мають тяжкий фенотип, можуть бути розглянуті для лікування ФЗТ в індивідуальному випадку. ФЗТ в цій групі можна розглядати на ранніх стадіях захворювання до початку серйозних неврологічних порушень. Необхідно чітко обговорити з родиною відсутність ефективності ФЗТ при захворюваннях ЦНС та очікування, що ФЗТ буде припинено, коли буде виявлено серйозне захворювання ЦНС.

Лікування слід починати якомога раніше при виявленні захворювання.

Доза ідурсульфазу повинна бути 0,5 мг/кг маси тіла, яку вводять внутрішньовенно щотижня.

Лікування повинно проводитися в медичних закладах та центрах з досвідом та знаннями щодо ведення пацієнтів з МПС II типу та ФЗТ або під їх пильним наглядом. Домашня інфузійна терапія може розглядатися через 3-6 місяців, якщо не було побічних реакцій, пов'язаних з інфузією.

Початку терапії має передувати ретельна базова оцінка та встановлення чітких цілей результату лікування з метою об'єктивної оцінки ефекту лікування.

Розпочати ФЗТ потрібно пацієнтам, якщо:

- документально підтверджено біохімічних діагноз МПС II типу;
- вік пацієнта до 5 років;
- пацієнт старше 5 років за рішенням клініциста, після обговорення з батьками, залежно від стадії захворювання.

ФЗТ протипоказана за таких обставин:

- важка форма або запущений МПС II типу, коли ФЗТ навряд чи допоможе;
- інші захворювання, що загрожують життю;
- вагітність та період годування груддю.

Критерії, при яких потрібно припинити ФЗТ:

- прогресування неврологічного або соматичного захворювання до такої міри, що за погодженням лікаря та батьків вважається, що воно більше не піддається ФЗТ (наприклад, встановлення гастростоми через нездатність ковтати та/або пацієнт у вегетативному стані);
- розвиток інфузійних реакцій, що загрожують життю та не піддаються стандартній терапії;
- наявність супутнього важкого діагнозу, при якому ФЗТ не матиме ефекту.

Хоча ФЗТ була основним методом лікування МПС II типу, наразі доступні або вивчаються інші методи лікування. Ці альтернативи вимагають подальшого вивчення для встановлення безпеки та ефективності, вони можуть мати певні перспективи при лікуванні ураження ЦНС при МПС II типу — потреби, яка в даний час незадоволена ФЗТ. До таких методів відносять ТГСК, інтратекальну ФЗТ та ФЗТ з химерними білками (fusion proteins).

Додатково уповноваженим органом з державної ОМТ було знайдено рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії за Програмою

“Ліки, що рятують життя” – мукополісахаридоз II типу, 2018 рік (Life Saving Drugs Program – Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) – Guidelines)¹⁸.

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо доступу до лікування МПС II типу у рамках програми “Ліки, що рятують життя” (далі – Програма).

Наразі лікування МПС II типу за державні кошти в рамках Програми проводиться одним препаратом – ідурсульфазою.

Пацієнт повинен відповідати умовам фінансування, щоб мати право на доступ до лікування МПС II типу за державні кошти у рамках Програми.

Згідно з вимогами пацієнт повинен: відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, що зазначені у даних рекомендаціях; брати участь в оцінці ефективності препарату шляхом періодичної оцінки згідно з даними рекомендаціями, або мати прийнятну причину не брати участь у періодичній оцінці; не страждати від будь-якого іншого захворювання, включаючи ускладнення або наслідки МПС II типу, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти зі значними труднощами в навчанні та/або нейропатичними захворюваннями, що вказують на важку форму МПС II типу; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або тяжкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; наявність іншого захворювання, від якого можна було б обґрунтовано очікувати, що це може поставити під загрозу ефективність ФЗТ.

Діагноз МПС II типу повинен бути підтверджений демонстрацією дефіциту активності ферменту ідуронат-2-сульфатази в лейкоцитах або виявленням мутації, що спричиняє захворювання.

Початкові критерії прийнятності. Пацієнт повинен мати принаймні одне з наступних ускладнень МПС II типу, щоб мати право на лікування ідурсульфазою:

- Порушення дихання уві сні: у пацієнтів із частотою апное/гіпопное >5 випадків/годину загального часу сну або більш ніж 2 важкі епізоди десатурації (насичення киснем <80%) при дослідженні нічного сну.
- Життєва ємність легень менше 80% від прогнозованого значення.
- Дисфункція міокарда, про що свідчить зменшення фракції викиду <56% (нормальний діапазон 56-78%) або зменшення фракції скорочення <25% (нормальний діапазон 25-46%).
- Обмеження діапазону рухів у суглобах більше ніж на 10 градусів від норми в плечах, шії, стегнах, колінах, руках.
- Лікування може бути надане немовлятам та дітям до 5 років, які ще не мають проявів симптомів, що відповідають іншим критеріям прийнятності, якщо був діагностований МПС II типу, наприклад, шляхом генотипування, з чітким прогнозом прогресу захворювання, або якщо на основі

¹⁸ <https://www.health.gov.au/resources/publications/lscp-mpsii-guidelines>

прогресування хвороби брата або сестри можна передбачити тяжке захворювання.

Постійні критерії прийнятності. Лікуючий лікар повинен щороку до 1 травня подавати до Департаменту охорони здоров'я Австралії окрему форму повторної заяви, якщо він бажає, щоб пацієнт продовжував отримувати лікування за державні кошти в рамках Програми. Форма повторної заяви має продемонструвати клінічне поліпшення стану пацієнта або стабілізацію стану пацієнта, а також повинні бути надані докази, що підтверджують постійне право на лікування МПС II типу.

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не виникає одна або кілька з наступних ситуацій: недотримання лікування належним чином; ненадання даних, копій результатів тесту та електронної таблиці Excel пацієнта з МПС II типу, що підтверджують ефективність терапії; терапія не полегшує або не стабілізує початкові симптоми захворювання; у пацієнта є серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким неможливо запобігти шляхом відповідної терапії та/або коригування швидкості інфузії; у пацієнта з'являються значні труднощі з навчанням та/або невропатичні захворювання, що вказують на важку форму МПС II типу; у пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який може поставити під загрозу відповідь на ФЗТ; умови, що перераховані у критеріях виключення.

У листі уточненні МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ ідурсульфаз запропоновані наступні компаратори: ТГСК та найкраща підтримуюча терапія. Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено дві стратегії пошуку з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу порівняно з ТГСК та найкращою підтримуючою терапією.

Уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу та ТГСК для лікування пацієнтів з МПС II типу у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку ідурсульфазу для лікування МПС II типу (хвороби Хантера) у пацієнтів будь-якого віку.

Досліджувана популяція – пацієнти з МПС II типу.

Досліджуваний лікарський засіб – ідурсульфаз.

Компаратор – ТГСК.

Основні досліджувані результати – динаміка темпів фізичного розвитку (зріст, маса тіла); оцінка екскреції глюкозаміногліканів; оцінка змін магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, нейрокогнітивна оцінка.

Роки публікацій з 2010 року по 2022 рік, пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих

контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки ідурсульфазу порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС II типу. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** mucopolisaccharidosis type 2, mucopolisaccharidosis type II, MPS II type, Hunter syndrome, Iduronate-2-Sulfatase Deficiency, enzyme replacement therapy, ERT, idursulfase, Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT, transplantation. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку ідурсульфазу порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС II типу.

Для пошуку первинних джерел доказових даних (клінічних досліджень) порівняльної клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу (ФЗТ) та ТГСК для лікування пацієнтів з МПС II будь-якого віку були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії. За результатами проведеного пошуку було знайдено 18 публікацій. Після вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 2 публікації:

- *Kubaski, et al., 2017* “Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis type II”¹⁹;

- *Patel, et al., 2014* “Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell therapy on growth in patients with hunter syndrome”²⁰.

Метою ретроспективного дослідження було оцінити ефективність ТГСК та ФЗТ у пацієнтів з МПС II типу Японії, порівнюючи з даними пацієнтів з МПС II типу, яким була проведена ТГСК, за результатами 19 опублікованих досліджень (*Kubaski, et al., 2017*).

Дані про 146 пацієнтів, яким була проведена ТГСК були зібрані з 27 нових випадків (пацієнтів Японії, яким провели ТГСК з 2005 по 2012 рр.) і 119 пацієнтів, результати лікування яких були опубліковані між 1984 і 2016 роками. Ці пацієнти порівнювалися з 51 пацієнтом, яким проводили ФЗТ та з 15 нелікованими пацієнтами Японії. Середній вік при проведенні ТГСК становив 5,5 років. Необхідно зауважити, що при важкому фенотипі МПС II типу у пацієнта наявні когнітивні порушення, при ослабленому фенотипі когнітивні порушення відсутні, хоча деякі пацієнти можуть мати серйозні соматичні прояви.

Повсякденну життєдіяльність (ADL - Activity of daily living) оцінювали у **пацієнтів з важким фенотипом:** у 22 пацієнтів з ФЗТ+ТГСК, 35 пацієнтів з ФЗТ і порівнювали зі 142 контрольними особами відповідного віку за допомогою опитувальника ADL.

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673849/>

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061571/>

Рівні глікозаміногліканів (ГАГ) аналізували за допомогою рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії у зразках крові від пацієнтів, що отримували ФЗТ+ТГСК, ФЗТ та пацієнтів, які не отримували лікування, а також контрольної групи відповідного віку. Довгострокові результати МРТ були досліджені у 13 пацієнтів (6 з ФЗТ та 7 з ФЗТ+HSCT). Рівні ГАГ і показники ADL оцінювали за t-критерієм Стюдента на рівнях значущості 0,05.

Середні загальні показники **ADL** для пацієнтів із ослабленим фенотипом були порівняні між 2-ма групами та становили 55 ± 7 у пацієнтів з ФЗТ (n=20) та 58 у пацієнтів з ФЗТ+ТГСК (n=2), що пояснюється тим, що ADL істотно не змінюється у пацієнтів з ослабленим фенотипом, тому лікування не має істотного ефекту.

Показники ADL для пацієнтів із тяжким фенотипом були значно нижчими: 3 ± 3 для пацієнтів, які не отримували лікування (n=2), 15 ± 12 для пацієнтів, які отримували ФЗТ (n=36) і 28 ± 11 для пацієнтів, які отримували ФЗТ+ТГСК (n=22). Хоча обидва лікування дали вищі показники ADL, ніж два неліковані пацієнти, низька кількість нелікованих пацієнтів у дослідженні унеможливило статистичне порівняння між лікуванням і відсутністю лікування. Оскільки ADL змінюється залежно від віку, показники ADL були нормалізовані до контрольної групи відповідного віку. Це дозволило порівняти всіх пацієнтів, які отримували лікування, щоб отримати більш надійне статистичне порівняння двох методів лікування. Загальні нормалізовані показники були значно вищими у пацієнтів, які отримували ФЗТ+ТГСК ($p < 0,0005$) порівняно з лише ФЗТ ($51 \pm 21\%$ та $27 \pm 22\%$, відповідно). Показники у пацієнтів з ФЗТ+ТГСК були значно вищими, ніж у пацієнтів з ФЗТ, у всіх трьох областях (рух: $p < 0,00001$; рух та когнітивні функції: $p < 0,001$; когнітивні функції: $p < 0,05$; відповідно).

Рівні ГАГ вимірювали у 15 нелікованих пацієнтів з МПС II типу, у пацієнтів з ослабленим фенотипом (20 пацієнтів лікувались ФЗТ, 2 пацієнтам провели ФЗТ+ТГСК) та у пацієнтів з важким фенотипом (31 пацієнт лікувались ФЗТ, 20 пацієнтам провели ФЗТ+ТГСК) та в контрольних зразках (n=115, незмінені контрольні зразки).

У пацієнтів із тяжким фенотипом, які отримували ФЗТ+ТГСК були нижчі рівні дерматансульфату ($p < 0,0001$), ніж у тих, які отримували лише ФЗТ, однак при двох підходах до лікування залишалися все одно вищими, ніж рівні контрольної групи ($p < 0,0001$).

Рівні гепарансульфату HS-0S у пацієнтів, які отримували лікування, були також значно нижчими, ніж у пацієнтів, які не отримували лікування ($p < 0,0001$) незалежно від фенотипу. У пацієнтів із тяжким фенотипом, які отримували ФЗТ+ТГСК були нижчі рівні гепарансульфату HS-0S ($p < 0,005$), ніж у пацієнтів, які отримували лише ФЗТ. Рівні HS-0S у пацієнтів, які отримували лікування, не відрізнялися від контрольних, але залишалися значно вищими для пацієнтів, які отримували лише ФЗТ ($p < 0,0001$).

У пацієнтів із тяжким фенотипом, які отримували ФЗТ+ТГСК рівні моносульфатованого кератансульфату (mono-KS) були нижчі ($p < 0,005$), ніж у

тих, хто отримував лише ФЗТ. Рівні моносультатованого кератансульфату (mono-KS) у пацієнтів, які отримували лікування (ФЗТ або ФЗТ+ТГСК), залишалися вищими, ніж рівні контрольної групи ($p < 0,0001$).

Результати МРТ головного мозку з інтервалом принаймні 2 роки були доступні для 13 пацієнтів (6 отримували ФЗТ та 7 – ФЗТ+ТГСК). Серед 3-х пацієнтів з ослабленим фенотипом, які отримували ФЗТ 7, 8 та 9 років та 3-х пацієнтів з важким фенотипом, які отримували ФЗТ понад 5 років, ураження головного мозку або погіршилися, або не покращилися з часом. На відміну від пацієнтів, які отримували ФЗТ, у пацієнтів, які отримували ТГСК, були або стабілізація, або покращення ураження головного мозку з часом.

Щодо виживаності після ТГСК, то жоден із 27 пацієнтів Японії не помер від ускладнень, пов'язаних з трансплантацією, хоча у 3-х з цих пацієнтів (11%) була гостра реакція трансплантат проти господаря. Серед 119 пацієнтів, результати лікування яких були опубліковані між 1984 і 2016 роками, 9 померло, що призвело до 8% смертності.

За висновком авторів публікації поліпшення неврологічних результатів для пацієнтів старшого віку з МПС II типу, які отримували ТГСК, є незначними, проте кращими ніж у пацієнтів, які отримували ФЗТ. Результати можуть бути значно покращені, якщо ТГСК проводити в більш ранньому віці.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *Kubaski, et al., 2017* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 3: Cohort studies²¹). За результатами оцінки встановлено, що методологічна якість публікації *Kubaski, et al., 2017* є низькою.

Метою іншого ретроспективного дослідження було оцінити терапевтичний ефект ФЗТ або ТГСК на ріст пацієнтів з МПС II типу порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, та здоровими пацієнтами у контрольних групах, скоригованих за віком (*Patel, et al., 2014*).

Авторами було проаналізовано клінічні дані 44 японських пацієнтів чоловічої статі з МПС II типу, які почали лікування у 8 років або раніше (26 отримували ФЗТ, 12 – ТГСК, 6 - спочатку, а згодом мали ТГСК). ФЗТ призначали у дозі 1 мг/кг щотижня. Для участі в цьому дослідженні були обрані пацієнти, які мали ТГСК і мали підтвержене приживлення донорських клітин.

Середній вік появи симптомів становив 24 ± 20 місяців, а середній вік на момент встановлення діагнозу становив 37 ± 21 місяць. Середній вік на момент початку ФЗТ становив $4,49 \pm 2,35$ року, середній вік на момент проведення ТГСК становив $4,68 \pm 1,63$ років. З 44 пацієнтів, включених у дослідження, 35 мали важкий фенотип МПС II типу, 9 мали ослаблений фенотип.

При оцінці зросту обидва види лікування (ФЗТ та ТГСК) продемонстрували подібний ефект за кривими росту для пацієнтів з МПС II типу, динамікою маси тіла у пацієнтів, динамікою зміни ІМТ.

²¹ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

За висновком авторів публікації ФЗТ і ТГСК забезпечують порівняльний вплив на зростання пацієнтів із МПС II типу, ТГСК може бути рекомендованим варіантом лікування на ранній стадії захворювання, враховуючи ураження мозку та серця у таких пацієнтів.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації Patel, et al., 2014 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 3: Cohort studies²²). За результатами оцінки встановлено, що ретроспективне дослідження представлене у публікації Patel, et al., 2014 не відповідає більшості критеріям та має істотні недоліки пов'язані з ключовими аспектами дизайну дослідження, отже, методологічна якість публікації Patel, et al., 2014 є низькою.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу та найкращої підтримуючої терапії для лікування пацієнтів з МПС II типу проведений у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку ідурсульфазу для лікування МПС II типу (хвороби Хантера) у пацієнтів будь-якого віку.

Досліджувана популяція – пацієнти з МПС II типу.

Досліджуваний лікарський засіб – ідурсульфаз.

Компаратор – найкраща підтримуюча терапія.

Основні досліджувані результати – тест 6-хвилинної ходьби та оцінка об'єму пасивних рухів у суглобах/розмірів діапазонів рухів у суглобах; динаміка темпів фізичного розвитку (зріст, маса тіла); оцінка розмірів печінки та селезінки; оцінка екскреції глікозаміногліканів.

Роки публікацій з 2010 року по 2022 рік, пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки ідурсульфазу порівняно з найкращою підтримуючою терапією/плацебо для лікування пацієнтів з МПС II типу. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, клінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** mucopolisaccharidosis type 2, mucopolisaccharidosis type II, MPS II type, Hunter syndrome, Iduronate-2-Sulfatase Deficiency, enzyme replacement therapy, ERT, idursulfase, best supportive care, best supportive therapy, placebo. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

За даними трьох баз було виявлено 7 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано один систематичний огляд *Edina S. et al., 2016*²³.

²² <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

²³ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008185.pub4/full>

Метою даного систематичного огляду була оцінка ефективності та безпеки ФЗТ ідурсульфазою порівняно з іншими втручаннями, плацебо або відсутністю терапії, для лікування МПС II типу (Edina S. et al., 2016, Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 2(2):CD008185, doi: 10.1002/14651858.CD008185.pub4).

Публікація Edina S. et al., 2016 є оновленням Кокранівського огляду, який вперше був опублікований у 2011, а згодом у 2014 році. Дата останнього пошуку в реєстрі випробувань Кокранівської групи з кістозного фіброзу та генетичних розладів щодо вроджених помилок метаболізму: 23 листопада 2015 р.

Критеріями включення до даного систематичного огляду були рандомізовані та квазірандомізовані контрольовані клінічні дослідження паралельного або перехресного дизайну, які досліджували застосування ФЗТ ідурсульфазою в будь-якій дозі протягом щонайменше одного місяця порівняно з відсутністю втручання, або плацебо, або іншими втручаннями (наприклад, поведінкові стратегії, трансплантація) у пацієнтів з МПС II типу (синдромом Хантера) будь-якого віку та будь-якого ступеня тяжкості захворювання. Діагноз повинен бути встановлений за допомогою ферментного аналізу в лейкоцитах, фібробластах або плазмі з використанням субстратів, специфічних для ідуронат-2-сульфатази.

Первинні кінцеві точки ефективності: z-показник зросту та ваги, тест 6-хвилинної ходьби. **Вторинні кінцеві точки ефективності:** оцінка функції легень: об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), будь-який інший показник оцінки функції легень; індекс нічного апное-гіпноє (apnoea-hypopnoea index, АНІ); індекс маси лівого шлуночка; оцінка рухливості суглобів; оцінка розмірів печінки та селезінки за даними МРТ черевної порожнини; якість життя; оцінка болю; рівень госпіталізацій; ресурси, необхідні для підтримки догляду вдома; зміни екскреції глікозаміногліканів із сечею; оцінка розвитку; аудіологічна оцінка; вік на момент смерті; побічні реакції (ПР) і токсичність лікування.

В результаті пошуку було виявлено 202 цитати. Після детальнішого вивчення назв і абстрактів цих посилань усі дослідження, крім восьми, були виключені з подальшого аналізу. Після перевірки всіх досліджень, було включено лише **одне дослідження (Muenzer et al., 2006)**, яке відповідало всім критеріям включення даного систематичного огляду.

Синтез даних. Для дихотомічних змінних автори розраховували співвідношення ризиків (risk ratio, RR) і 95% довірчі інтервали (confidence intervals, CIs). Для постійних результатів розраховано середню різницю (mean difference, MD) і 95% CI. У включеному дослідженні повідомлялося про стандартні помилки (standard errors, SE); автори перетворили їх у стандартні відхилення (standard deviations, SD) ($SD = SE \times \sqrt{n}$).

Включене дослідження Muenzer et al., 2006 було багатоцентровим, багатонаціональним, подвійним сліпим, рандомізованим, плацебо-

контрольованим, 53-тижневим дослідженням 2/3 фази ефективності та безпеки ідурсульфазу в дозі 0,5 мг/кг, яку вводили щотижня або кожні 2 тижня у пацієнтів з МПС II типу.

Дане дослідження проходило за участі 96 пацієнтів з МПС II типу. Біохімічні докази МПС II типу включали задокументований дефіцит активності ферменту ідуронат-2-сульфатази, менший або рівний 10% від нижньої межі нормального діапазону, виміряного в плазмі крові, фіброблестах або лейкоцитах. Усі пацієнти повинні були пройти тестування легеневої функції та мати ФЖЄЛ менше 80% від прогнозованої. Ті особи, які мали трахеотомію або які отримали трансплантацію кісткового мозку чи пуповинної крові, були виключені з дослідження.

96 учасників дослідження були рандомізовані на три групи і в залежності від групи отримували плацебо (n=32), ідурсульфазу в дозі 0,5 мг/кг щотижня (n=32) або ідурсульфазу в дозі 0,5 мг/кг кожні 2 тижні (n=32). Інфузії проводили протягом трьох годин. Усі пацієнти були чоловіками у віці від 4,9 до 30,9 років. Середній вік (SD) учасників цього дослідження становив 13,1 року (1,22), 14,4 року (1,20) і 15,1 року (1,11) для груп плацебо, ідурсульфазу кожні 2 тижні та ідурсульфазу щотижня відповідно. Майже 45% учасників дослідження були віком від 5 до 11 років, а 25% – 19 років і старше. Не було істотної різниці у розподілі за віком між трьома групами.

Ризик упередженості у включеному дослідженні оцінювався за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості Cochrane. Авторами систематичного огляду, було визначено, що дослідження є хорошої якості.

Результати за первинними клінічними точками

Тест 6-хвилинної ходьби

Після 53 тижнів лікування пацієнти в групі щотижневого прийому ідурсульфазу продемонстрували значне покращення основного результату порівняно з плацебо: середня різниця у відстані пройденій за 6 хвилин порівняно з початковим рівнем склала MD 37,00 (95% СІ від 6,52 до 67,48). Група ідурсульфазу кожні 2 тижні також продемонструвала покращення, проте результат не мав статистично значущої різниці порівняно з плацебо, MD 23,00 (95% СІ від -4,49 до 50,49).

Результати за вторинними кінцевими точками

Форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ)

Повідомлялося про зміни порівняно з початковим рівнем у % прогнозованої ФЖЄЛ та абсолютної ФЖЄЛ. Через 53 тижні не було статистично значущої різниці в % прогнозованої ФЖЄЛ між групою щотижневого прийому ідурсульфазу та групою плацебо, MD 2,70 (95% СІ від -2,12 до 7,52) або в групі ідурсульфазу кожні 2 тижні порівняно з групою плацебо, MD -0,75 (95% СІ від -4,98 до 3,49).

Абсолютна ФЖЄЛ значно підвищилася порівняно з початковим рівнем у групі щотижневого прийому порівняно з плацебо, MD 0,16 (95% СІ від 0,05 до 0,27) через 53 тижні. Не спостерігалось жодної різниці в абсолютній ФЖЄЛ між

групою ідурсульфази кожні 2 тижні та плацебо, MD 0,01 (95% CI від -0,07 до 0,09).

Оцінка рухливості суглобів

У включеному до систематичного огляду дослідженні визначали зміни діапазону при пасивному русі суглоба. Автори даного дослідження повідомили, що не було суттєвих відмінностей між групами лікування, але результати не були опубліковані.

Оцінка розмірів печінки та селезінки

Через 53 тижні в популяції ІТТ об'єм печінки статистично значущо змінився в обох групах лікування ідурсульфазою (щотижня та кожні 2 тижні) порівняно з плацебо, MD -24,50 (95% CI від -28,94 до -20,06) і MD -23,20 (95% CI від -27,78 до -18,62) відповідно.

Через 53 тижнів у популяції ІТТ об'єм селезінки значно зменшився в обох групах лікування ідурсульфазою порівняно з плацебо: MD -32,30 (95% CI від -41,79 до -22,81) у групі щотижня; MD -27,00 (95% CI від -37,35 до -16,65) у групі ідурсульфази кожні 2 тижні.

Зміни екскреції глікозаміногліканів із сечею

Рівень глікозаміногліканів у сечі знизився у пацієнтів, які отримували обидва режими дозування ідурсульфази і не змінився суттєво у пацієнтів, які отримували плацебо. На 53-му тижні зміни рівнів глікозаміногліканів у групах ідурсульфази (щотижня та кожні 2 тижні) суттєво відрізнялися від змін у групі плацебо, MD -207,40 (95% CI від -284,85 до -129,95) і MD -173,20 (95% CI від -240 до -105,56) відповідно.

Вік на момент смерті

Під час дослідження сталося дві смерті. У 24-річного чоловіка в групі щотижневого прийому ідурсульфази розвинулася легенева інфекція, дихальна недостатність і зупинка серця через п'ять днів після першої інфузії, а через сім днів у нього сталася летальна зупинка серця. У другого учасника, шестирічного хлопчика, який був рандомізований до групи плацебо, розвинулася стрептококова пневмонія і через вісім днів сталась легенева кровотеча з летальною зупинкою серця. Дослідник не вважав жодну смерть пов'язаною з досліджуваним препаратом.

Інші результати

Комбінована оцінка (ФЖЄЛ + тест 6-хвилинної ходьби)

Кінцевою точкою ефективності у включеному дослідженні була різниця між початковим рівнем та через 53 тижня дослідження в двокомпонентній комбінованій оцінці, яка поєднувала % прогнозовної ФЖЄЛ як показник дихальної функції та оцінку за 6-хвилинним тестом ходьби як показник функціональної здатності. Двокомпонентний зведений бал групи ідурсульфази щотижня був значно вищим, ніж у групі плацебо, MD 18,96 (95% CI від 6,28 до 31,64). Меншу різницю було виявлено для ідурсульфази кожні 2 тижні порівняно з групою плацебо, MD 12,86 (95% CI від 0,77 до 24,95). Автори первинного дослідження, повідомили, що результати між двома групами лікування

ідурсульфазою істотно не відрізнялися (різниця в лікуванні становила $10,84 \pm 7,11$, $P = 0,1329$).

Побічні реакції (ПР) і токсичність лікування

Жоден учасник не вийшов із дослідження через ПР. Частота ПР була подібною у групах лікування в рамках включеного дослідження. ПР, про які найчастіше повідомлялося під час дослідження (з частотою принаймні 9% порівняно з плацебо в будь-якій групі лікування ідурсульфазою), включали головний біль, назофарингіт, біль у животі, артралгію та свербіж. Більшість побічних ефектів були легкого або середнього ступеня тяжкості в усіх групах.

Серед ПР, які, можливо, були пов'язані з лікуванням ідурсульфазою, найпоширеніші були реакції пов'язані з інфузією. ПР, пов'язана з інфузією, була визначена як така, що виникає протягом доби після початку інфузійної терапії, і дослідник оцінив, що реакція можливо або ймовірно пов'язана з дослідним препаратом. Однакова кількість учасників у кожній групі лікування мали одну або кілька ПР, пов'язаних з інфузією, під час дослідження, RR 1,05 (95% СІ від 0,74 до 1,48) у групі щотижневого прийому ідурсульфазу порівняно з плацебо та RR 1,05 (95% СІ від 0,74 до 1,48) у групі ідурсульфазу кожні 2 тижні. Частота ПР, пов'язаних з інфузією, була максимальною між 4-м та 12-м тижнями та зменшувалася в усіх трьох групах після цього. ПР, пов'язані з інфузією, про які повідомлялося в групі плацебо, були подібними за природою та тяжкістю до тих реакцій, які виникали у пацієнтів у групах, які отримували ідурсульфазу. Жоден учасник не вийшов із дослідження через ПР, пов'язані з інфузією.

49 серйозних ПР виникли у 26 учасників під час дослідження: дев'ять учасників у групі плацебо зазнали загалом 18 серйозних ПР; вісім учасників групи ідурсульфазу кожні 2 тижні мали загалом 18 серйозних ПР, RR 1,00 (95% СІ від 0,65 до 1,54); і дев'ять учасників у групі щотижневого прийому ідурсульфазу зазнали загалом 13 серйозних ПР, RR 0,72 (95% СІ від 0,43 до 1,21). Більшість серйозних ПР вважалися не пов'язаними із досліджуваним препаратом, хоча у трьох учасників спостерігалися серйозні ПР, які дослідники вважали ймовірно або можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом.

Дослідники виявили антитіла IgG до ідурсульфазу у 15 пацієнтів (46,9%) у групі щотижневого прийому ідурсульфазу та у 15 пацієнтів (46,9%) у групі ідурсульфазу кожні 2 тижні. У двох учасників (по одному з кожної групи активного лікування) виявлено антитіла IgM. Найвища поширеність антитіл IgG спостерігалася на 27-му тижні дослідження, коли 44,4% учасників, які отримували ідурсульфазу, були позитивними на антитіла. Через 53 тижні 31,7% учасників у групах ідурсульфазу залишалися позитивними на антитіла. Не було зв'язку з наявністю антитіл і розвитком ПР.

Результати за визначеними у систематичному огляді первинною кінцевою точкою z-показник зросту та ваги та вторинними кінцевими точками – ОФВ1, АНІ, індекс маси лівого шлуночка, якість життя, оцінка болю, рівень госпіталізацій, ресурси, необхідні для підтримки догляду вдома, оцінка

розвитку, аудіологічна оцінка – не були представлені, оскільки автори первинного дослідження не оцінювали дані результати.

За висновком авторів систематичного огляду зазначається, що поточні докази щодо клінічної ефективності ідурсульфазі порівняно з плацебо є обмеженими. Рандомізоване клінічне дослідження, що включене до систематичного огляду, є загалом високої якості, проте у ньому не було описано важливих результатів, визначених при проведенні систематичного огляду. Було продемонстровано, що ФЗТ ідурсульфазою ефективна за оцінкою функціональної здатності (відстань, пройдена за шість хвилин і форсована життєва ємність), об'ємів печінки та селезінки та екскреції глікозаміногліканів у пацієнтів з МПС II типу.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено оцінку методологічної якості публікації Edina S. et al., 2016 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁴. У систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення представлені у публікації. Пошук досліджень проведено більше ніж у двох базах (PubMed, Кокранівський реєстр випробувань кістозного фіброзу та генетичних розладів, EMBASE, LILACS), мовних обмежень не було. Відбір досліджень, які відповідали критеріям включення до огляду, проводило два автори, які незалежно опрацювали результати пошуку. Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом подальшого обговорення з третім автором. Виключені дослідження перераховані, представлено характеристики включеного дослідження. Методологічна якість включеного дослідження оцінена за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості Cochrane та повідомлена належним чином. Оскільки до систематичного огляду включено лише одне дослідження, оцінка гетерогенності не проводилась. У систематичному огляді не проведено оцінку упередженості звітності, не представлено діаграму воронки (funnel plot), так як для даного аналізу включено недостатню кількість досліджень (менше 10). У публікації надано інформацію щодо джерел підтримки.

Таким чином, публікація Edina S. et al., 2016 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено високу методологічну якість.

Отже, результати представленого систематичного огляду засновані на даних одного плацебо контрольованого рандомізованого 53-тижневого дослідження. Ідурсульфаз в дозі 0,5 мг/кг 1 раз на тиждень продемонструвала клінічні переваги порівняно з плацебо за оцінкою середньої різниці у відстані пройденій за 6 хвилин порівняно з початковим рівнем, MD 37,00 (95% СІ від 6,52 до 67,48). Не було статистично значущої різниці в % прогнозованої ФЖЕЛ між групою щотижневого прийому ідурсульфазі та групою плацебо, MD 2,70 (95% СІ від -2,12 до 7,52), проте абсолютна ФЖЕЛ значно підвищилася, MD 0,16 (95%

²⁴ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

СІ від 0,05 до 0,27). Об'єм печінки та селезінки були суттєво знижені порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, що отримували ідурсульфазу щотижнево порівняно з плацебо, MD -24,50 (95% СІ від -28,94 до -20,06) та MD -32,30 (95% СІ від -41,79 до -22,81) відповідно. Рівень глікозаміногліканів у групі ідурсульфазу щотижня суттєво знизився порівняно з групою плацебо, MD -207,40 (95% СІ від -284,85 до -129,95). Жоден учасник не вийшов із дослідження через ПР. ПР, про які найчастіше повідомлялося під час дослідження, включали головний біль, назофарингіт, біль у животі, артралгію та свербіж. Більшість побічних ефектів були легкого або середнього ступеня тяжкості в усіх групах. Серед ПР, які, можливо, були пов'язані з лікуванням ідурсульфазою, найпоширеніші були реакції пов'язані з інфузією, RR 1,05 (95% СІ від 0,74 до 1,48) у групі щотижневого прийому ідурсульфазу порівняно з плацебо. Уповноваженим органом з державної ОМТ не представлено результати за визначеною клінічною точкою динаміка темпів фізичного розвитку (зріст, маса тіла), оскільки у включеному до систематичного огляду дослідженні не проводилась оцінка за даною клінічною точкою.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

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

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу ідурсульфазу для лікування мукополісахаридозу II типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичну технологію з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22), що представлено у таблиці 1. Кількість пацієнтів з мукополісахаридозом II типу, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 27 осіб. Розрахунки було

проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а вага дитини - 30 кг.

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ ідурсульфаз є НПТ та ТГСК. Проте відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою ідурсульфаз є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС II типу, нині ідурсульфаз включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 та відповідно забезпечується пацієнтам в Україні.

Згідно міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн (2011, 2012, 2016, 2022) трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може застосовуватися в окремих випадках, проте доказових даних щодо ефективності недостатньо, тому даний метод не рекомендований для лікування МПС II типу.

У зв'язку із вищезазначеним, аналіз впливу на показники бюджету проведено виключно для "діючого сценарію" (застосування специфічного лікування), а НПТ та ТГСК не розглядалися як медичні технології порівняння для проведення аналізу впливу на показники бюджету.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на курс застосування ідурсульфазу для лікування пацієнтів із мукополісахаридозом II типу

Параметр	Ідурсульфаз	
	Дорослі	Діти
Склад діючих речовин	1 мл містить ідурсульфазу 2 мг	
Форма випуску та дозування	концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл по 3 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці	
Схема застосування	0,5 мг/кг маси тіла	
Кратність введення в рік	52	
Ціна за 1 флакон/пляшку, грн*	71 956,00 ²⁵	
Кількість флаконів на 1 введення**	6	3
Витрати на 1 введення, грн	431 736,00	215 868,00
Витрати на пацієнта на 1	22 450 272,00	11 225 136,00

²⁵закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 23.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-04-007744-b>

рік, грн		
----------	--	--

*відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro

**розрахунки було проведено з урахуванням, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг

Згідно з інструкцією для медичного застосування доза лікарського засобу ідурсульфазу як для дорослих, так і для дітей, становить 0,5 мг/кг маси тіла щотижня шляхом внутрішньовенної інфузії. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів ідурсульфазою (таблиця 2). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг, вага дитини - 30 кг) та за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта із додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22).

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

	1 рік	
Кількість пацієнтів		
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22)	27	
● в т.ч. дорослих	4	
● в т.ч дітей	23	
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн		
	Стандартизований підхід	Індивідуалізований підхід
Витрати на ідурсульфазу та вплив на бюджет, грн	347 979 216,00	355 462 640,00
● в т.ч. для дорослих, грн	89 801 088,00	86 059 376,00
● в т.ч для дітей, грн	258 178 128,00	269 403 264,00

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю ідурсульфазу на річний курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2021-11-04-007744-b), що становить 71 956,00 грн, становлять 22 450 272,00 грн для дорослого та 11 225 136,00 грн для дитини. Витрати на закупівлю ідурсульфазу

для лікування когорти пацієнтів (27 осіб) за усередненими значеннями ваги пацієнтів - 347 979 216,00 грн. За умови використання індивідуальних даних щодо ваги пацієнтів витрати на закупівлю ідурсульфазу на річний курс лікування когорти пацієнтів становлять 355 462 640,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет ідурсульфазу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при застосуванні ідурсульфазу, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та буде вдвічі більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.07.2022 (таблиця 3).

Таблиця 3. Ціни на лікарський засіб ідурсульфазу у референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за флакон	Ціна в еквіваленті*
Албанія ²⁶	інформація недоступна	
Білорусь ²⁷	відсутня	
Болгарія ²⁸	4 677,68 болгарських лев	72 708,84 грн
Боснія і Герцеговина ²⁹	відсутня	
Греція ³⁰	2 079,64 євро	63 224,59 грн
Естонія ³¹	відсутня	
Латвійська Республіка ³²	відсутня	
Литва ³³	відсутня	
Молдова ³⁴	відсутня	
Північна Македонія ³⁵	відсутня	
Республіка Польща ³⁶	10 464,31 злотих	67 876,75 грн
Румунія ³⁷	12 201,27 румунських лей	74 987,79 грн
Сербія ³⁸	відсутня	

²⁶ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

²⁷ https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drureregprice/results

²⁸ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

²⁹ <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

³⁰ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-menswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³¹ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³² <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³³ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaiigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

³⁴ <http://www.cnam.md/?page=157&>

³⁵ https://fzo-org-mk.translate.goog/sifarnik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

³⁷ <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

³⁸ <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

Словацька Республіка ³⁹	2 087,77 євро	63 471,76 грн
Словенія ⁴⁰	2 530,20 євро	76 922,38 грн
Угорщина ⁴¹	відсутня	
Хорватія ⁴²	20 405,51 хорватських кун	82 368,88 грн
Чеська Республіка ⁴³	62 672,74 чеських крон	77 012,26 грн
Чорногорія ⁴⁴	відсутня	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022⁴⁵

Отже, ціна ідурсульфазу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України», що становить 71 956,00 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, проте вищою за ціну у Польщі на 5,7%, Словаччині на 11,8% та Греції на 12,1%.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

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

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

Станом на 25.07.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та листа уточнення від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу ідурсульфазу для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом II типу. Відповідно

³⁹ <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

⁴⁰ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴¹ http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴² <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

⁴³ <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴⁴ https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20ljekova%20decembar%202022_g.pdf

⁴⁵ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.07.2022&period=daily>

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

Державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу ідурсульфаз для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом II типу проведена на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

За результатом аналізу галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України встановлено, що за даними Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Мукополісахаридоз II типу” (затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2015 №90) єдиним методом лікування мукополісахаридозу II типу є застосування ферментної замісної терапії - ідурсульфазою. В результаті аналізу міжнародних третинних джерел, встановлено що ферментна замісна терапія ідурсульфазою у дозі 0,5 мг/кг щотижня рекомендована для лікування мукополісахаридозу II типу за даними Європейських рекомендацій (2011 рік), рекомендацій щодо лікування лізосомальних хвороб накопичення шляхом ферментної замісної терапії в Малайзії (2012 рік), за протоколом щодо діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного управління охорони здоров'я Франції, (2016 рік), консенсусних рекомендацій в Іспанії (2018 року) та рекомендацій Канадського товариства мукополісахаридозів (2022 рік).

За міжнародними клінічними настановами та настановами наукових товариств інших країн (2011, 2012, 2016, 2022) трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може застосовуватися в окремих випадках, проте доказових даних щодо ефективності недостатньо, тому даний метод не рекомендований для лікування мукополісахаридозу II типу. При оцінці порівняльної клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу та ТГСК не було знайдено вторинних джерел доказових даних. За результатами пошуку первинних джерел доказових даних було знайдено та проаналізовано 2 ретроспективні дослідження (*Kubaski, et al., 2017, Patel, et al., 2014*). Оскільки дані дослідження є низької методологічної якості, отримані результати потрібно інтерпретувати з обережністю.

Додатково було знайдено та проаналізовано документ Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2018 року, в якому зазначені умови та вимоги для отримання лікування ідурсульфазою пацієнтам з мукополісахаридозом II типу у рамках Програми “Ліки, що рятують життя”. У рекомендаціях описані початкові критерії прийнятності, постійні критерії прийнятності та критерії припинення ферментної замісної терапії.

За результатами пошуку вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ідурсульфазу та найкращої підтримуючої терапії для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом II типу представлено та проаналізовано Кокрейнівський систематичний огляд *Edina S.*

et al., 2016 (високої методологічної якості). Результати систематичного огляду засновані на даних одного плацебо контрольованого рандомізованого 53-тижневого дослідження. Ідурсульфаз в дозі 0,5 мг/кг 1 раз на тиждень продемонструвала клінічні переваги порівняно з плацебо за оцінкою середньої різниці у відстані пройденій за 6 хвилин порівняно з початковим рівнем, MD 37,00 (95% CI від 6,52 до 67,48). Не було статистично значущої різниці в % прогнозованої форсованої життєвої ємності легень між групою щотижневого прийому ідурсульфазу та групою плацебо, MD 2,70 (95% CI від -2,12 до 7,52), проте абсолютна форсована життєва ємність легень значно підвищилася, MD 0,16 (95% CI від 0,05 до 0,27). Об'єм печінки та селезінки були суттєво знижені порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, що отримували ідурсульфазу щотижнево порівняно з плацебо, MD -24,50 (95% CI від -28,94 до -20,06) та MD -32,30 (95% CI від -41,79 до -22,81) відповідно. Рівень глікозаміногліканів у групі ідурсульфазу суттєво знизився порівняно з групою плацебо, MD -207,40 (95% CI від -284,85 до -129,95). Жоден учасник не вийшов із дослідження через побічні реакції. Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося під час дослідження, включали головний біль, назофарингіт, біль у животі, артралгію та свербіж. Більшість побічних ефектів були легкого або середнього ступеня тяжкості в усіх групах. Серед побічних реакцій, які, можливо, були пов'язані з лікуванням ідурсульфазом, найпоширеніші були реакції пов'язані з інфузією, RR 1,05 (95% CI від 0,74 до 1,48) у групі щотижневого прийому ідурсульфазу порівняно з плацебо.

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю ідурсульфазу на річний курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro становлять 22 450 272,00 грн для дорослого та 11 225 136,00 грн для дитини. Витрати на закупівлю ідурсульфазу у рамках діючого сценарію для лікування когорти пацієнтів (23 дитини та 4 дорослих) за стандартизованим підходом становлять 347 979 216,00 грн, за індивідуалізованим - 355 462 640,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет ідурсульфазу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при застосуванні ідурсульфазу, вплив на бюджет на 1 рік при обох підходах до розрахунків буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та буде вдвічі більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, мукополісахаридоз II типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216. Відповідно до положень Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні)

захворювання, на 2021-2026 роки, яка була схвалена за розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р, Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів. Ведення пацієнтів з мукополісахаридозом II типу передбачає лікування ферментною замісною терапією при умові відповідності критеріям початку терапії та критеріям оцінки ефективності ферментної замісної терапії. Ідурсульфазу включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року №216.

Отже, на основі вищезазначеного та з урахуванням Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р, рекомендовано продовжити забезпечення застосування специфічного лікування ідурсульфазою пацієнтів з МПС II типу. У зв'язку з великими витратами бюджетних коштів та перевищенням вдвічі рекомендованого порогового значення ступеня фінансової доступності обов'язковим є врахування критеріїв для призначення та припинення ферментної замісної терапії та постійний моніторинг зі збором реальних клінічних даних для оцінки ефективності терапії за участі мультидисциплінарної команди фахівців.

Також важливими аспектами у сфері охорони здоров'я є організація роботи щодо виявлення носіїв, генетичного консультування та пренатальної діагностики з метою виявлення ризику народження дітей з мукополісахаридозом.

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.