



**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**  
**за скороченою процедурою: галсульфаза**

*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 р. в Державному реєстрі лікарських засобів лікарський засіб галсульфаза представлений таким торговельним найменуванням:<sup>1</sup>

НАГЛАЗИМ, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 5 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

**Виробник** - АндерсонБрекон (ЮК) Лімітед, Велика Британія; Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія.

<sup>1</sup><http://www.drflz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=1C1821822C2DDE30C22587760033E22B>

**Заявник** – БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

НАГЛАЗИМ.

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**  
Галсульфаза/Galsulfase.

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):** 1 мл розчину містить 1 мг галсульфази; 1 флакон містить 5 мг галсульфази.

**5) форма випуску:** концентрат для розчину для інфузій.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Як і у разі наявності інших лізосомальних генетичних порушень, вкрай важливо, особливо за тяжких форм, розпочинати лікування якомога раніше, до появи необоротних клінічних проявів захворювання.

Лікування Наглазимом слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу або іншими спадковими метаболічними захворюваннями. Наглазим слід вводити у відповідних клінічних умовах, за наявності реанімаційного обладнання для надання невідкладної медичної допомоги.

Рекомендована доза галсульфази становить 1 мг/кг маси тіла один раз на тиждень у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 4 годин.

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

РП UA/13183/01/01, термін дії - з 02.01.2019 по 02.01.2024.

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

Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси, ферменти. Код АТХ А16А В08.

**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 передбачає подання заяви. У листі зверненні МОЗ (від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) зазначено наступне показання: лікування пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу (далі - МПС VI типу).

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

Наглазим застосовують для довгострокової ферментної замісної терапії пацієнтів з підтвердженим діагнозом мукополісахаридозу VI типу (МПС VI; недостатність N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази; синдром Марото – Ламі).

**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 підпункту 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій (далі -

Порядок), МОЗ просить провести державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою щодо лікарського засобу галсульфаза за показанням лікування пацієнтів з МПС VI типу.

МПС VI типу включено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань<sup>2</sup>, 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)**

МПС VI типу – це лізосомне захворювання накопичення з прогресуючим ураженням багатьох систем, пов'язане з дефіцитом арилсульфатази В, що призводить до накопичення дерматансульфату. Захворювання передається аутосомно-рецесивним шляхом і викликається мутаціями в гені ARSB, розташованому в 5 хромосомі (5q13-5q14). Повідомлялося про понад 130 мутацій ARSB, які спричиняли відсутність або знижену активність арилсульфатази В (ASB або N-ацетилгалактозамін 4-сульфатази) та переривання деградації дерматансульфату та хондроїтинсульфату.

Захворювання має широкий спектр симптомів та може мати як повільно прогресуючий, так і швидко прогресуючий перебіг. Характерні скелетні дисплазії: низький зріст, множинний дизостоз і дегенеративне захворювання суглобів. Швидко прогресуючі форми можуть мати початок від народження, підвищення рівня глікозаміногліканів у сечі (зазвичай >100 мкг/мг креатиніну), важкий множинний дизостоз, низький зріст і смерть до 2-го або 3-го десятиліть. Більш повільно прогресуюча форма була описана як така, що має пізній початок, помірне підвищення рівня глікозаміногліканів (зазвичай <100 мкг/мг креатиніну), легкий множинний дизостоз зі смертю на 4-му або 5-му десятилітті. Інші клінічні ознаки можуть включати захворювання клапанів серця, зниження функції легень, гепатоспленомегалію, синусит, середній отит, втрату слуху, апное уві сні, помутніння рогівки, захворювання зап'ястного каналу, пахові або пупкові грижі. Хоча інтелектуальний дефіцит, як правило, відсутній при МПС VI типу, симптоми з боку центральної нервової системи можуть включати компресію шийного відділу хребта, спричинену нестабільністю шийного відділу хребта, потовщення мозкових оболонок та/або кістковий стеноз, гідроцефалію, атрофію зорового нерва та сліпоту<sup>3</sup>.

Відповідно до міжнародної класифікації ВООЗ МКХ-11 МПС VI типу має код 5C56.33 (5C56.3Y Other specified mucopolysaccharidosis)<sup>4</sup>.

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

<sup>3</sup>[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=24&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-6&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-6&title=Mucopolysaccharidosis%20type%206&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=24&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-6&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-6&title=Mucopolysaccharidosis%20type%206&search=Disease_Search_Simple)

<sup>4</sup><https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1596128696%2fms%2fother>

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet<sup>5</sup> 2010 року поширеність МПС VI типу становить від 1 з 43 261 до 1 на 1 505 160 живонароджених.

Як зазначається американською некомерційною організацією “Національне товариство мукополісахаридозів”<sup>6</sup> МПС VI типу є одним з найбільш рідкісних захворювань МПС. Достовірні дані про захворюваність доступні лише в тих районах, де проводилися епідеміологічні дослідження. Хоча це не доведено, може бути зв’язок з етнічною приналежністю. Поширеність МПС VI типу коливається від 1 з 12 739 живонароджених у Саудівській Аравії до 1 з 43 261 живонароджених серед турецьких іммігрантів, які проживають в Німеччині, до 1 з 5 мільйонів живонароджених у Південній Кореї. Поширеність МПС VI типу у Австралії становить 1 з 248 372 живонароджених, у Німеччині - 1 з 432 610 живонароджених, у Японії - 1 з 3 300 000 живонароджених, у Польщі - 1 з 7 500 000 живонароджених, у США - 1 з 2 000 000 живонароджених.

Відповідно даних Канадського товариства мукополісахаридозів і споріднених захворювань<sup>7</sup> підраховано, що приблизно 1 з 215 000 народжених страждає від МПС VI типу. Хоча МПС VI типу окремо зустрічається рідко, частота всіх захворювань МПС разом становить 1 на 25 000 народження, всі лізосомні захворювання накопичення разом зустрічаються приблизно в 1 на кожні 5000-7000 народжень.

За даними публікації *Francesca D’Avanzo et al., 2021*<sup>8</sup> поширеність МПС VI типу досить різноманітна серед різних груп населення і, за оцінками, коливається від 0,0132 на 100 000 живонароджених у Польщі до 7,85 на 100 000 живонароджених у Східній Саудівській Аравії. Однак у певних невеликих популяціях високі показники ендемії та спорідненості батьків можуть визначити збільшення поширеності до 20 на 100 000 живонароджених, як повідомляється у публікації *Costa-Motta et al., 2014* щодо маленького містечка на північному сході Бразилії. Якщо розглядати всі типи МПС, то МПС VI типу є найчастішим у Саудівській Аравії (46% усіх випадків МПС) та в Малайзії (40%), тоді як найнижча частота спостерігається у Польщі (1%) та Південній Кореї (1,4%). Проте, ймовірно, це недооцінені дані щодо поширеності, оскільки діагнози залежать від клінічного виявлення специфічних ознак і симптомів. Більш точну оцінку поширеності цього захворювання в різних країнах, ймовірно, можна було б отримати шляхом своєчасної ідентифікації пацієнтів з МПС VI типу шляхом застосування програм скринінгу новонароджених, які на даний момент ще знаходяться на пілотній фазі.

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 VI типу в Україні становить 8 осіб (2 дорослих та 6 дітей).

В Україні Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки,

<sup>5</sup>[https://www.orphanelsonet.org/consortium/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=24&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-6&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-6&title=Mucopolysaccharidosis%20type%206&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orphanelsonet.org/consortium/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=24&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-6&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-6&title=Mucopolysaccharidosis%20type%206&search=Disease_Search_Simple)

<sup>6</sup>[https://mpssociety.org/wp-content/uploads/2021/04/MPS\\_VI\\_Final\\_20201.pdf](https://mpssociety.org/wp-content/uploads/2021/04/MPS_VI_Final_20201.pdf)

<sup>7</sup>[https://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-VI-Booklet-English\\_compressed.pdf](https://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-VI-Booklet-English_compressed.pdf)

<sup>8</sup>Francesca D’Avanzo et al. Mucopolysaccharidosis Type VI, an Updated Overview of the Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(24), 13456; <https://doi.org/10.3390/ijms222413456>

затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р<sup>9</sup>, мета якої зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.

## **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 галсульфази для лікування пацієнтів з МПС VI 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, Trip Database.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>10</sup> наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ VI ТИПУ”, затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90<sup>11</sup>.

Лікування пацієнта із встановленим діагнозом МПС VI типу призначається після оцінки показань для проведення специфічного та неспецифічного лікування.

Призначення ферментної замісної терапії (далі - ФЗТ) при МПС VI типу здійснюється за даними початкової оцінки стану пацієнтів спеціалістами мультидисциплінарної команди.

Симптоматичне лікування призначається за необхідності. За наявності показань пацієнт направляється на консультацію до спеціалістів: ортопеда, фізіотерапевта, отоларинголога, кардіохірурга, нейрохірурга та ін.

Специфічним методом лікуванням МПС VI типу є ФЗТ з використанням лікарського засобу галсульфаза. Метою ФЗТ є зменшення соматичних проявів захворювання. Планування ФЗТ слід починати в момент постановки діагнозу, і воно повинно бути частиною комплексної програми лікування.

### Критерій включення для проведення ФЗТ

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

### Критерії виключення (припинення) ФЗТ

Наявність ознак прогресування захворювання, незважаючи на проведення ФЗТ.

<sup>9</sup><https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

<sup>10</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>11</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_90\\_ykpm\\_d\\_mpl\\_vi.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_90_ykpm_d_mpl_vi.pdf)

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

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

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

#### Критерії оцінки ефективності ФЗТ:

Визначенням ефективності лікування є зменшення або попередження прогресування активності хвороби, про що свідчить стабілізація клінічного стану, пов'язана зі зменшенням кількості та/або інтенсивності симптомів, які спостерігались на початку лікування.

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

Оцінка ефективності ФЗТ проводиться в НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України не рідше, ніж двічі на рік, та у закладі охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з МПС IV типу, де здійснюється проведення ФЗТ, під час проведення внутрішньовенних вливань.

#### *Критеріями ефективності ФЗТ є:*

- а) збільшення рухової активності (тест 6-хвилинної ходьби та збільшення об'єму пасивних рухів у суглобах/розміри 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 росту та маси тіла хворого);
- г) нормалізація сну;
- д) зменшення екскреції ГАГів в добовій сечі хворого (визначається двічі на рік).

До лікарських засобів забезпечення уніфікованого клінічного протоколу належить галсульфаза.

У чотирнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженому наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>12</sup> відсутній лікарській засіб галсульфаза.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн знайдено наступні рекомендації:

**1. Рекомендації щодо лікування лізосомних захворювань ферментною замісною терапією, Міністерство охорони здоров'я Малайзії, 2012 (Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia)<sup>13</sup>.**

#### Критерії для проведення ФЗТ

<sup>12</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn\\_1011\\_13.06.2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf)

<sup>13</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)

- Підтверджений діагноз МПС VI типу. Діагноз МПС VI типу був встановлений при виявленні специфічного дефіциту N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази (арилсульфатази В), вимірюного у лімфоцитах або фібробластах шкіри. Діагноз також може бути підтверджений наявністю мутацій гену N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази/арилсульфатази В, які, як відомо, призводять до серйозного дефіциту активності ферменту.
- Тяжкість захворювання. Пацієнт повинен мати мінімальний рівень тяжкості захворювання, щоб йому можна було проводити ФЗТ. Повинно бути присутнім принаймні одне або декілька з наступних:
  - 1) порушення дихання під час сну: пацієнти з частотою апное/гіпопное > 5 подій/годину загального сну або більше 2 важких епізодів десатурації (насичення киснем <80%) під час дослідження нічного сну;
  - 2) пацієнти з форсованою життєвою ємністю легень (далі - ФЖЄЛ) менше 80% від прогнозованого значення;
  - 3) дисфункція міокарда, про що свідчить зниження фракції викиду до менше ніж 56% (нормальний діапазон 56-78%) або зменшення фракційного скорочення до <25% (нормальний діапазон 25-46%);
  - 4) пацієнти з обмеженим діапазоном рухів у суглобах більше 10 градусів від норми в плечах, шиї, стегнах, колінах, ліктях або руках.

Пацієнти, які не відповідають вищезазначеним критеріям, повинні проходити щорічне систематичне обстеження, призначене для виявлення погіршення їх клінічного стану. Таким чином, вони можуть бути визначені як придатні для лікування ФЗТ пізніше.

#### Особливі обставини

- Гідроцефалія. На сьогоднішній день є обмежені дані про відповідь гідроцефалії на ФЗТ. Кожен випадок має бути розглянутий окремо. Загалом, ФЗТ буде рекомендована як додаткова терапія до операції, а не як альтернатива операції.
- Компресія спинного мозку. У деяких пацієнтів, які отримують ФЗТ, розвивається компресія спинного мозку. Хоча кожен випадок має бути розглянутий окремо, хірургічне втручання залишається кращим методом лікування цього ускладнення.

#### Критерії виключення для ФЗТ

- Пацієнти з іншим захворюванням, що загрожує життю, на прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ.
- Наявність тяжкого або незворотного ураження органу-мішені, яке навряд чи покращиться при ФЗТ.
- Пацієнти з ознаками значних труднощів у навчанні.
- Відмова пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, виконувати наступні вимоги: дотримуватись пожиттєвої щотижневої внутрішньовенної інфузійної терапії, як рекомендовано згідно з рекомендаціями ФЗТ, дотримуватись вимог щодо проходження регулярних процедур спостереження, оцінки та моніторингу стану пацієнта з метою оцінки ефективності лікування та ускладнень захворювання.

Дозування: Рекомендований режим дозування лікарським засобом галсульфаза становить 1 мг/кг на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії.

### Припинення ФЗТ

Лікування ФЗТ може бути відмінене в будь-якій із наступних ситуацій:

- Якщо у пацієнта розвивається прогресуюче неврологічне погіршення (neurological decline).
- Якщо пацієнт не дотримується курсу лікування, спостереження, процедури оцінки відповідно до рекомендацій застосування ФЗТ.
- Якщо у пацієнта розвиваються інші непов'язані захворювання/стани, що загрожують життю, або тяжкі захворювання/стани, які можуть скоротити тривалість та якість життя, при яких пацієнт не отримує користі від ФЗТ при лікуванні МПС VI 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, або реакції, пов'язані з антитілами, які неможливо запобігти або контролювати відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії.
- Якщо у пацієнта розвиваються незворотні або тяжкі ускладнення МПС VI типу, що загрожують життю, подальша ФЗТ не принесе користі (наприклад, серцева недостатність внаслідок тяжкої мітральної регургітації).

**2. Показання до аутологічної та алогенної трансплантації гемопоетичних клітин: рекомендації Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку, 2015** (Navneet S. Majhail at all., Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant xxx (2015) 1e7)<sup>14</sup>.

Американське товариство з трансплантації крові та кісткового мозку у відповідь на потребу, визначену пацієнтами, постачальниками, платниками та політиками, заснувало Робочу групу для формулювання консенсусних рекомендацій щодо клінічних показань для ТГСК, враховуючи доказові дані.

Для пацієнтів дитячого віку з мукополісахаридозом (МПС I типу і МПС VI типу) рекомендована алогенна ТГСК, не рекомендована аутологічна ТГСК.

**3. Мукополісахаридоз. Національний протокол діагностики та лікування Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2016 (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucopolysaccharidoses)<sup>15</sup>.**

В даний час доступні два специфічні методи лікування: ТГСК і ФЗТ. Вибір лікування залежить від типу МПС, фенотипу, віку та неврологічного стану пацієнта.

ТГСК ефективна переважно для МПС I типу. Внутрішньовенна ФЗТ рекомендована для лікування МПС I, II, IV, VI типів.

ТГСК найчастіше показана пацієнтам із тяжким МПС I типу (хвороба Гурлера). Для пацієнтів з МПС I типу, МПС II типу, МПС IV типу або навіть МПС VI типу показання можуть обговорюватися в кожному конкретному випадку, коли

<sup>14</sup>[https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Indications\\_for\\_Auto\\_and\\_All.pdf](https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Indications_for_Auto_and_All.pdf)

<sup>15</sup>[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds\\_-\\_mucopolysaccharidoses.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf)



діагноз поставлений дуже рано, навіть у неонатальному періоді, Комітетом з терапевтичної оцінки мукополісахаридозу (Comité d'Evaluation Thérapeutique des Mucopolysaccharidoses, CETMPS).

Галсульфаза показана пацієнтам з діагнозом МПС VI типу у дозі 1 мг/кг на тиждень.

**4. Рекомендації щодо ведення МПС VI типу: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі, 2019 рік** (Akyol, M.U., Alden, T.D., Amartino, H. et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet J Rare Dis 14, 118 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1080-y>)<sup>16</sup>.

Розробка цих рекомендацій була здійснена Керівним комітетом, до складу якого входили 26 міжнародних фахівців у галузі охорони здоров'я з різних дисциплін, хто має досвід ведення МПС VI типу, та представники пацієнтів. Метою програми була розробка керівництва щодо ведення двох типів МПС без нейрокогнітивних проявів, а саме МПС IVA типу та МПС VI типу.

Загалом було розроблено 93 рекомендації, які охоплюють п'ять сфер: загальні принципи управління; рекомендований регулярний моніторинг та оцінки; ФЗТ і трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; заходи для підтримки розладів дихання та сну; анестетики та хірургічні втручання. Після двох раундів голосування було досягнуто консенсусу щодо всіх заяв. Керівництво містить надійні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі, щодо ведення дорослих та педіатричних пацієнтів з МПС VI типу.

#### Рекомендації щодо галсульфузи

Пацієнтам із МПС VI типу рекомендується якнайшвидше розпочати довготривалу ФЗТ галсульфазою у дозі 1 мг/кг/тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії після підтвердженого діагнозу. Ступінь доказовості B (консенсус - 89%).

#### Рекомендації щодо ТГСК

Беручи до уваги ризику захворювання та смертності, пов'язані з цією процедурою, ТГСК може бути варіантом для пацієнтів з МПС VI типу, які мають відповідного спорідненого донора (або неспорідненого донора), або пересадку пуповинної крові. Ступінь доказовості: C (консенсус - 86%).

У зв'язку з ризиком смертності дуже важливо, щоб ТГСК проводився лише в установі з багатопрофільною командою, яка має досвід ведення пацієнтів з МПС VI типу. Ступінь доказовості: D (консенсус - 91%).

**5. Національні рекомендації щодо трансплантації гемопоетичних клітин Індійської ради медичних досліджень, 2021 (National Guidelines for Hematopoietic Cell Transplantation. Indian Council of Medical Research)**<sup>17</sup>.

Національні рекомендації щодо трансплантації гемопоетичних клітин були розроблені комітетом Індійської ради медичних досліджень, в яку входять лікарі-трансплантологи, клініцисти, патоморфологи та науковці. Метою рекомендацій є створення шаблону та допомога лікарям-трансплантологам та центрам з проведення трансплантології у формуванні власних протоколів і політики щодо проведення ТГСК. У рекомендаціях підкреслюється важливість типування

<sup>16</sup><https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1080-y>

<sup>17</sup>[https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload\\_documents/Nat\\_Guide\\_HCT.pdf](https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/Nat_Guide_HCT.pdf)

лейкоцитарного антигену людини для ТГСК, обробки та збереження стовбурових клітин, а також спостереження за пацієнтами після трансплантації. Рекомендації також містять показання до ТГСК як у дорослих, так і у дітей.

Для дітей та підлітків з МПС VI типу рекомендована алогенна ТГСК від сумісного спорідненого донора, добре підбраного неспорідненого донора (8/8, 10/10 або 9/10, якщо невідповідність є в DQB1), невідповідного альтернативного донора (пуповинна кров, гаплоідентичні та невідповідні неспоріднені донори) (клінічний варіант, рівень II).

У даних рекомендаціях категорія “клінічний варіант” стосується показань, за якими результати невеликих когортних досліджень показують ефективність і прийнятну токсичність процедури ТГСК, але рандомізовані клінічні дослідження відсутні. Широкий діапазон доступних методів трансплантації в поєднанні з різними факторами пацієнтів, такими як вік і супутні захворювання, ускладнює інтерпретацію цих даних. Поточна інтерпретація наявних даних щодо показань, віднесених до цієї категорії, підтверджує, що ТГСК є цінним вибором для окремих пацієнтів після ретельного обговорення ризиків і переваг з пацієнтом, але потребує подальшої оцінки. Трансплантацію за показаннями, які віднесені до категорії “клінічний варіант” слід проводити в спеціалізованому центрі з відповідною інфраструктурою лікарями з великим досвідом проведення ТГСК.

Додатково було знайдено Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії Програма “Ліки, що рятують життя” - Мукополісахаридоз VI типу – Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2020 року (**Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type VI disease (MPS VI) through the Life Saving Drugs Program**)<sup>18</sup>.

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо отримання доступу до лікарського засобу галсульфаза для лікування МПС VI типу в рамках Програми “Ліки, що рятують життя” (далі - Програма).

Медикаментозне лікування за державні кошти в рамках Програми, доступне для пацієнтів з підтвердженим діагнозом МПС VI типу. Зараз існує один лікарський засіб, який можна отримати в рамках Програми для лікування МПС VI типу. Міжнародна непатентована назва цього лікарського засобу галсульфаза.

Максимальна доза галсульфази, яку можна отримати в рамках Програми, становить 1,0 мг/кг на тиждень.

Загальні кваліфікаційні вимоги: пацієнт повинен відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, як детально описано в документі; брати участь в оцінці ефективності лікарського засобу шляхом періодичної оцінки згідно з цими рекомендаціями, або мати прийнятну причину не приймати участі у періодичній оцінці; не страждати від будь-яких інших захворювань, включаючи ускладнення або наслідки МПС VI типу, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти зі значними труднощами в навчанні та/або неврологічними симптомами, пов'язаними із захворюванням, оскільки ці

<sup>18</sup><https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-vi-mps-vi-guidelines.pdf>

симптоми не підлягають лікуванню за допомогою ФЗТ; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або важкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; пацієнти з наявністю іншого захворювання, яке ставить під загрозу ефективність ФЗТ; пацієнти, які беруть участь в клінічних дослідженнях.

Діагноз МПС VI типу повинен бути підтверджений демонстрацією дефіциту арилсульфатази В в лейкоцитах за результатами аналізу, проведеним в акредитованій лабораторії, або у випадку обстеження братів і сестер пацієнта з діагнозом - виявлення 2 мутацій, що призводять до розвитку захворювання.

Дефіцит арилсульфатази В в лейкоцитах слід підтвердити за допомогою ферментного аналізу в культивованих фібробластах шкіри або виявленням захворювання, що спричиняє мутації в гені арилсульфатази В.

Початкові критерії прийнятності для лікування галсульфазою включають умови, що пацієнт повинен мати принаймні одне з наступних ускладнень МПС VI типу:

- порушення дихання уві сні: у пацієнтів із частотою апное/гіпопное >5 подій/годину загального часу сну або більше 2 серйозних епізодів десатурації (насичення киснем <80%) за період нічного сну;

- ФЖЄЛ менше ніж 80% від прогнозованого значення;

- дисфункція міокарда, про що свідчить зниження фракції викиду менше ніж 56% (нормальний діапазон 56–78%) або зниження фракційного скорочення до <25% (нормальний діапазон 25–46%);

- контрактура суглобів: у пацієнтів з обмеженим діапазоном рухів у суглобах більше ніж на 10 градусів від норми в плечах, шиї, стегнах, колінах, ліктях або руках;

- немовлята та діти віком до 5 років: заявки можуть бути подані для немовлят і дітей, які ще не мають симптомів МПС VI типу, що відповідають критеріям прийнятності (наприклад, діагноз встановлений шляхом генотипування), або передбачається тяжкий перебіг захворювання, враховуючи прогресування хвороби брата або сестри, які мають аналогічне захворювання.

Постійні критерії прийнятності: лікуючий лікар повинен щороку до 1 травня подавати окрему форму повторної заяви, якщо він бажає, щоб пацієнт продовжував отримувати лікування за державні кошти в рамках даної Програми. Форма повторної заяви має продемонструвати клінічне покращення стану пацієнта або стабілізацію стану пацієнта, а також повинні бути надані докази, що підтверджують постійне право на лікування МПС VI типу.

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не застосовується одна або декілька з наступних ситуацій: недотримання належним чином схеми лікування, ненадання даних, копій результатів тестування та електронної таблиці Excel для МПС VI типу, що підтверджують ефективність терапії; терапія не здатна полегшити або стабілізувати симптоми захворювання; пацієнт має серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким неможливо запобігти відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії; у пацієнта виникають значні труднощі з навчанням та/або неврологічні симптоми захворювання, оскільки ці симптоми не можна лікувати за допомогою ФЗТ; у

пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довготривалій прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який можна обґрунтовано очікувати, що поставить під загрозу відповідь на ФЗТ; умови, зазначені в критеріях виключення.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази, найкращої підтримуючої терапії та ТГСК, визначених у листі МОЗ від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 у якості компаратора для лікування МПС VI типу у дорослих та дітей був проведений у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database у двох стратегіях пошуку.

**Клінічне питання:** вивчити клінічну ефективність та безпеку галсульфази в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією для лікування МПС VI типу у дорослих та дітей.

**Досліджувана популяція** - дорослі та діти з МПС VI типу.

**Досліджуваний лікарський засіб** - галсульфаза.

**Компаратор** - найкраща підтримуюча терапія.

**Основні досліджувані результати** - 12-хвилинний тест ходьби, 3-хвилинний підйом по сходах, 6-хвилинний тест ходьби, функція дихання, функція серця, екскреція глікозаміногліканів із сечею, побічні реакції.

Пошук був проведений в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database. Роки публікацій з 2010 р. - 2022 р., пошук був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями.

**Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення ефективності та безпеки галсульфази для лікування МПС VI типу.

**Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, рандомізовані та нерандомізовані дослідження, відсутність представлених результатів, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

**Ключові слова пошуку:** Mucopolysaccharidosis VI, MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome, Galsulfase, Naglazyme, N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase, rhASB, enzyme replacement therapy. Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

За даними трьох баз даних було виявлено 7 публікацій. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 2 систематичні огляди *Brunelli et al., 2021*<sup>19</sup> та *El Dib and Pastores, 2009*<sup>20</sup>.

Метою систематичного огляду *Brunelli et al., 2021* було оцінити ефективність та безпеку лікування МПС VI типу за допомогою ФЗТ галсульфазою порівняно з іншими втручаннями або плацебо/без втручання.

<sup>19</sup>Brunelli MJunqueira, Atallah AN, da Silva EMK. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No.: CD009806. DOI: 10.1002/14651858.CD009806.pub3.

<sup>20</sup>Regina P El Dib, Gregory M Pastores. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3 459–468.

**Первинними кінцевими точками** були функціональні тести: 12-хвилинний тест ходьби, 3-хвилинний підйом по сходах, 6-хвилинний тест ходьби.

**Вторинними кінцевими точками** були: функція легень (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ); функція серця; зміна екскреції глікозаміногліканів із сечею; Z оцінки зросту та ваги; індекс нічного апное-гіпноное; якість життя (з використанням перевіреної системи оцінки, наприклад SF-36); рухливість суглоба (з використанням перевіреної системи оцінки, наприклад, діапазон руху суглоба, тести на міцність зчеплення та шипка); об'єм печінки та селезінки (вимірюється за допомогою ультразвукового дослідження або комп'ютерної томографії (КТ) черевної порожнини); аудіологічна оцінка (з використанням перевіреної системи оцінки, наприклад тестування чистого тону, реакція слухового стовбура мозку, отоакустична емісія); побічні реакції.

Пошук був проведений у Реєстрі випробувань вроджених помилок метаболізму групи мукополісахаридозу та генетичних розладів та у базах даних: CENTRAL, MEDLINE, LILACS, Journal of Inherited Metabolic Disease, Міжнародній платформі реєстрації клінічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я та ClinicalTrials.gov. Було виявлено 601 публікацій, з яких 578 було виключено. Для подальшої оцінки було отримано повні тексти 7 досліджень (23 посилання). Після подальшої детальної оцінки 6 досліджень (17 посилань) були виключені. Отже, у даний систематичний огляд було включено лише одне дослідження описане у публікації *Harmatz, 2006*<sup>21</sup> за участю пацієнтів, які отримували ФЗТ галсульфазою у дозі 1 мг/кг (рекомбінантна арилсульфатаза В людини) або плацебо протягом 24 тижнів.

Включене дослідження було рандомізованим, багатоцентровим, плацебо-контрольованим, подвійно-сліпим дослідженням фази III, яке оцінювало ефективність та безпеку галсульфази у пацієнтів з МПС VI типу. Автори систематичного огляду зазначають, що було проведено також 24-тижневе відкрите продовження дослідження, і всі учасники, які отримували плацебо протягом перших 24 тижнів, розпочали лікування розчином рекомбінантної N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази людини (рекомбінантної арилсульфатази В людини), однак ця фаза не була рандомізована, тому її результати не були включені в огляд *Brunelli et al., 2021*. За оцінкою авторів систематичного огляду достовірність доказів дослідження була оцінена як низька та дуже низька.

Всього було включено 39 пацієнтів віком від 5 до 20 років з біохімічним або генетичним підтвердженням діагнозу МПС VI типу, які могли ходити без сторонньої допомоги принаймні 5 метрів і не більше 270 метрів протягом перших 6 хвилин або не більше 400 метрів за тестом 12-хвилинної ходьби. Критеріями виключення були клінічно значуща компресія спинного мозку, стан здоров'я чи інша обставина, яка може перешкоджати дотриманню дослідження. Пацієнти були рандомізовані у дві групи: 19 у групі галсульфази (7 хлопчиків і 12 дівчат, середній вік 13,7 років); 20 у групі плацебо (6 хлопчиків і 14 дівчат, середній вік 10,7 років).

<sup>21</sup>Harmatz P, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. Journal of Pediatrics 2006;148(4):533-9.

Пацієнти були рандомізовані для отримання внутрішньовенних інфузій галсульфази 1,0 мг/кг або розчину плацебо протягом 24 тижнів, які вводили протягом чотирьох годин один раз на тиждень з 2,5% загальної дози, введеною протягом першої години, а решта протягом наступних трьох годин. Усім пацієнтам призначали премедикацію з димедролом 0,5 мг/кг або прометазином 0,15 мг/кг.

**12-хвилинний тест ходьби:** у пацієнтів групи галсульфази було збільшення відстані ходьби протягом перших 6 тижнів лікування, при цьому стійке стабільне покращення залишалося незмінним між 18-м і 24-м тижнем. На 24 тижні група галсульфази продемонструвала значне покращення порівняно з плацебо, mean difference (MD) 92,00 метри (95% CI від 12,0 до 172,0, P = 0,03) (докази дуже низької якості).

**3-хвилинний підйом по сходах:** покращення в групі галсульфази порівняно з плацебо було незначним, MD 5,70 сходинок за хвилину (95% CI від -0,10 до 11,50, P = 0,062) (докази дуже низької якості).

**6-хвилинний тест ходьби:** у дослідженні *Harmatz, 2006* було повідомлено, що на 24 тижні група галсульфази перевершувала групу плацебо (де жодних змін не спостерігалось) за показником дистанції, пройденої протягом 6 хвилин під час проведення 12-хвилинного тесту ходьби, MD 53,0 метра (95% CI від 16,0 до 90,0, P = 0,007) (докази дуже низької якості).

**ФЖЄЛ:** на 24 тижні не було суттєвої різниці в абсолютній зміні ФЖЄЛ для групи галсульфази порівняно з групою плацебо, MD -0,01 (95% CI від -0,08 до 0,06) (докази дуже низької якості).

**Максимальна довільна вентиляція (maximal voluntary ventilation, MVV):** результати не були статистично значущими, MD 1,90 (95% CI від -2,05 до 5,85).

**Зміна екскреції глікозаміногліканів з сечею:** результати показали значну різницю на користь групи галсульфази на 24 тижні, MD -227,00 (95% CI від -264,0 до -190,0) (докази низької якості).

За такими кінцевими точками як **ОФВ1** та **рухливість суглобів** у систематичному огляді *Brunelli et al., 2021* аналіз не проведено, оскільки в публікації *Harmatz, 2006* було зазначено лише про відсутність різниці між групами без представлення даних.

**Побічні реакції:** На 24 тижні не спостерігалось істотних відмінностей щодо:

- смертності (нуль в будь-якій групі);
- побічні явища, пов'язані з прийомом лікарського засобу - RR 1,93 (95% CI від 0,89 до 4,17);
- серйозні побічні явища - RR 0,79 (95% CI від 0,20 до 3,07);
- тяжкі побічні явища - RR 1,05 (95% CI від 0,31 до 3,62);
- побічні явища під час інфузії - RR 1,45 (95% CI від 0,75 до 2,80);
- побічні явища, пов'язані з прийомом лікарського засобу під час інфузії - RR 2,63 (95% CI від 0,99 до 6,98).

Не було представлено результатів в систематичному огляді за наступними кінцевими точками: загальна ємність легень, функція серця, Z оцінки зросту та ваги, індекс нічного апное-гіпопное, якість життя, об'єм печінки та селезінки, аудіологічна оцінка, оскільки результати відсутні у включеному РКД.

Автори систематичного огляду не впевнені, чи є галсульфаза більш ефективною у порівнянні з плацебо для лікування пацієнтів з МПС VI типу, за 12-хвилинним тестом ходьби або 3-хвилинним підйомом сходами, оскільки достовірність доказів була оцінена як дуже низька. Автори систематичного огляду виявили, що галсульфаза може знижувати рівень глікозаміногліканів у сечі. Також автори систематичного огляду не впевнені, чи є якісь відмінності між групами лікування щодо серцевої чи легеневої функцій, об'єму печінки чи селезінки, нічного апное-гіпопное, зросту та ваги, якості життя та побічних ефектів. Необхідні подальші дослідження для отримати інформації про довгострокову ефективність та безпеку ФЗТ галсульфазою.

Отже, результати представленого систематичного огляду *Brunelli et al., 2021* засновані на даних одного 24-тижневого рандомізованого, багаточентрового, плацебо-контрольованого, подвійно-сліпого дослідженням фази III. Галсульфаза порівняно з плацебо продемонструвала покращення за 12-хвилинним тестом ходьби, MD 92,00 метри (95% CI від 12,0 до 172,0, P = 0,03). На 24 тижні група галсульфази перевершувала групу плацебо за показником дистанції, пройденої протягом 6 хвилин під час 12-хвилинного тесту ходьби, MD 53,0 метра (95% CI від 16,0 до 90,0, P = 0,007). Також спостерігалось покращення за кількістю підйомів по сходах під час 3-хвилинного підйому по сходах, MD 5,7 (95% CI від -0,10 до 11,50, P = 0,062) у групі галсульфази порівняно з плацебо, але різниця не була статистично значущою. Докази за вказаними точками дуже низької якості. Результати показали значну різницю на користь групи галсульфази у зміні екскреції глікозаміногліканів у сечі, MD -227,00 (95% CI від -264,0 до -190,0) (докази низької якості). Не спостерігалось відмінностей при застосуванні галсульфази та плацебо за наступними клінічними точками: ОФВ1, ФЖЄЛ, рухливість суглобів. Не спостерігалось істотних відмінностей щодо виникнення побічних явищ при лікуванні галсульфазою та плацебо.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *Brunelli et al., 2021* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses<sup>22</sup>). В систематичному огляді *Brunelli et al., 2021* чітко визначене клінічне питання; в публікації зазначені критерії/виключення; наведена інформація щодо пошуку, відбору та вилучення даних; представлено характеристики включеного та виключених досліджень. Методологічна якість включеного дослідження оцінена, використовуючи інструмент оцінки ризику Cochrane та повідомлена належним чином. Зазначені джерела підтримки, про конфлікт інтересів не зазначено. Таким чином, публікація *Brunelli et al., 2021* відповідає більшості критеріїв оцінки SIGN та має високу методологічну якість.

Метою іншого систематичного огляду *El Dib and Pastores, 2009* була оцінка ефективності та безпеки галсульфази порівняно з плацебо/без втручання при лікування пацієнтів із МПС VI типу. До систематичного огляду *El Dib and Pastores, 2009* було включено 2 дослідження (3 публікації): одноцентрове рандомізоване,

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

подвійно-сліпе фази I/II дослідження галсульфази у дозі 1,0 мг /кг порівняно з дозою 0,2 мг/кг, яку вводили протягом 48 тижнів 7 дітям із МПС VI типу (публікації *Harmatz 2004/Harmatz 2005*) та багатоцентрове, рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III, в якому вивчали ефективність та безпеку галсульфази у дозі 1,0 мг /кг порівняно з плацебо протягом 24 тижнів при лікуванні 39 пацієнтів з МПС VI типу (публікація *Harmatz, 2006*). Результати вказаних досліджень не були узагальнені авторами публікації за допомогою проведення мета-аналізу, оскільки порівнювані втручання були різними. Також автори систематичного огляду зазначають, що оскільки кількість включених досліджень була невеликою, то, ймовірно, не буде знайдено жодної статистично значущої різниці у результатах.

За висновками авторів систематичного огляду *El Dib and Pastores, 2009* існують деякі докази на підтримку застосування галсульфази при лікуванні МПС VI типу. Проте через низьку кількість включених досліджень автори систематичного огляду не змогли проаналізувати їх належним чином. Систематичний огляд підкреслює необхідність продовження досліджень щодо застосування ФЗТ МПС VI типу.

Також був проведений пошук джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази для лікування МПС VI типу у дорослих та дітей порівняно з ТГСК в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database. За результатами проведеного пошуку у відкритому доступі не було виявлено вторинних та первинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази порівняно з ТГСК для лікування МПС VI типу у дорослих та дітей.

Однак під час пошуку була знайдена публікація *S. Turbeville et al., 2011<sup>23</sup>*, в якій представлені клінічні результати пацієнтів МПС VI типу після ТГСК. Аналіз, представлений в даній публікації, був здійснений з використанням сукупних даних, зібраних Центром міжнародних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR), з метою визначення ймовірності загальної виживаності та частоти захворюваності пацієнтів із МПС VI типу після алогенної ТГСК. В даній аналіз було включено 45 пацієнтів, які пройшли ТГСК та подали дані до CIBMTR між 1982 і 2007 роками.

Основними результатами були: загальна виживаність, відновлення нейтрофілів, визначене як час до досягнення абсолютної кількості нейтрофілів  $\geq 500$  нейтрофілів/мл протягом 3 послідовних днів, частота гострої реакції трансплантат проти господаря (далі - РТПГ) 2-4 ступеня, частота хронічної РТПГ.

Загалом було включено 45 пацієнтів з МПС VI типу, які отримали алогенну ТГСК. Середній вік пацієнтів на момент трансплантації становив 5 років (діапазон 1-22 роки). Тридцять дев'ять пацієнтів (87%) на момент трансплантації були у віці від 0 до 9 років. Кістковий мозок був трансплантатом у 31 пацієнта (74%), пуповинна кров - у 10 пацієнтів (24%) і периферична кров у 1 пацієнта (2%). Двадцять сім (60%) пацієнтів отримали ТГСК від неспорідненого донора, а 15 (33%) пацієнтів - від спорідненого донора.

<sup>23</sup>S. Turbeville et al. Clinical Outcomes following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011 Feb; 102(2): 111–115. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.09.010



**Загальна виживаність:** Ймовірність виживаності (95% СІ) становила 78% (65-89%) через 100 днів, 66% (52-79%) через 1 рік і залишалася 66% (52-79%) через 3 роки після трансплантації. Хоча розмір вибірки був обмеженим, рік трансплантації не вплинув на рівень виживаності. Через відносно невелику кількість пацієнтів рівень виживаності до 1995 року був чисельно, але незначно вищим, ніж після 1995 року. Найпоширенішими причинами смерті були інфекція (44%) та органна недостатність (31%).

**Відновлення нейтрофілів:** Інформація про відновлення абсолютної кількості нейтрофілів була доступна для 33 пацієнтів. Кумулятивна частота одужання (95% СІ) через 28 і 35 днів становила 88% (75-97%) і 91% (79-98%), відповідно.

**Гостра та хронічна РТПГ:** Була доступна інформація для 34 пацієнтів, у яких розвинулася гостра РТПГ 2-4 ступеня (n=15), 3-4 ступеня (n=34) та хронічна РТПГ (n=19). Кумулятивна частота (95% СІ) гострої РТПГ 2-4 ступеня і 3-4 ступеня за 100 днів становила 36% (21-53%) і 21% (9-36%), відповідно. Органи, які найчастіше були уражені при розвитку РТПГ: шкіра (93%), печінка (73%) і кишківник (47%). Сукупна частота хронічної РТПГ через 2 роки становила 17% (6%-33%).

За висновками авторів публікації серед 45 пацієнтів з МПС VI типу, які отримали аlogenну ТГСК протягом 25 років, гостра РТПГ виникла у 44% пацієнтів. Ймовірність виживаності (95% СІ) становила 78% (65-89%) через 100 днів та 66% (52-79%) - через 1 і 3 роки. Хоча дані аналізу обмежені, вони можуть допомогти клініцистам оцінити відносні ризики та переваги доступних методів лікування.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *S. Turbeville et al., 2011* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 3: Cohort studies<sup>24</sup>). За результатами оцінки встановлено, що методологічна якість публікації *S. Turbeville et al., 2011* є низькою.

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій 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 медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

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

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу галсульфази для лікування пацієнтів із МПС VI типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на галсульфазу з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22), що представлено у таблиці 1.

Кількість пацієнтів із МПС VI типу у 2022 році, що потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 8 осіб, серед яких 2 особи >18 років та 6 осіб <18 років. 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 галсульфаза є НПТ та ТГСК. Проте відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою галсульфаза є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС VI типу, нині галсульфаза 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.

Хоча відповідно до рекомендацій Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку 2015 року, консенсусних рекомендацій 2019 року та Національних рекомендацій щодо трансплантації гемопоетичних клітин Індійської ради медичних досліджень 2021 року ТГСК може бути варіантом для пацієнтів з МПС VI типу, які мають відповідного спорідненого донора (або неспорідненого донора), однак за результатами пошуку вторинних та первинних джерел інформації у відкритому доступі не було знайдено даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази та ТГСК.

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 річний курс застосування галсульфази для лікування пацієнтів із мукополісахаридозом VI типу на одного пацієнта

Параметри	Галсульфаза
Склад діючих речовин	1 мл розчину містить 1 мг галсульфази; 1 флакон містить 5 мг галсульфази
Форма випуску та дозування	концентрат для розчину для інфузій

Схема застосування	1 мг/кг маси тіла один раз на тиждень	
Кратність введення в рік	52	
Ціна за 1 флакон, грн*	36 162,51 <sup>25</sup>	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на 1 введення	14	6
Витрати на 1 введення, грн	506 275,14	216 975,06
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	26 326 307,28	11 282 703,12

\*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 за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель.

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ галсульфаза необхідно 14 флаконів для одного дорослого пацієнта та 6 флаконів для однієї дитини, що у вартісному вимірі (52 ведення) становить 26 326 975,06 грн та 11 282 703,12 грн на рік лікування відповідно.

Відповідно до інструкції для медичного застосування, концентрат для розчину для інфузій галсульфази необхідно вводити у дозуванні 1 мг/кг один раз на тиждень у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 4 годин. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування галсульфазою за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, становить 8 осіб, серед яких 2 особи >18 років та 6 осіб <18 років. Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів галсульфазою (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).

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

	1 рік	
<b>Кількість пацієнтів</b>		
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22)	8	
● дорослі	2	2

<sup>25</sup>закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 05.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-002669-b>

• діти	6	6
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>		
	<b>Стандартизований підхід</b>	<b>Індивідуалізований підхід</b>
Витрати на галсульфазу та вплив на бюджет, грн	120 348 833,28	124 109 734,32
• дорослі	52 652 614,56	45 130 812,48
• діти	67 696 218,72	78 978 921,84

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали що витрати на закупівлю галсульфази на курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2021-11-05-002669-b), що становить 36 162,51 грн, становлять 26 326 307,28 грн для дорослого пацієнта та 11 282 703,12 грн для дитини, для лікування когорти пацієнтів (2 дорослих і 6 дітей) за стандартизованим підходом становлять 120 348 833,28 грн, за індивідуалізованим - 124 109 734,32 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу галсульфаза 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 закупівлі галсульфази, вплив на бюджет на 1 рік при обох підходах буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), але меншим 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 перелік відшкодувань референтних країнах та країнах 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 галсульфаза в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Албанія <sup>26</sup>	відсутня	
Білорусь <sup>27</sup>	відсутня	
Болгарія <sup>28</sup>	2 543,38 лев**	39 533,79 грн
Боснія і Герцеговина <sup>29</sup>	відсутня	
Греція <sup>30</sup>	відсутня	
Естонія <sup>31</sup>	відсутня	

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

<sup>27</sup> [https://www.rceth.by/Refbank/reestr\\_drurregprice/results](https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drurregprice/results)

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

<sup>29</sup> [http://www.fmoh.gov.ba/images/federalno\\_ministarstvo\\_zdravstva/preporucujemo/Odluka\\_o\\_listi\\_lijekova\\_2021.pdf](http://www.fmoh.gov.ba/images/federalno_ministarstvo_zdravstva/preporucujemo/Odluka_o_listi_lijekova_2021.pdf)

<sup>30</sup> <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihsh-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

<sup>31</sup> [https://www.riigiteataja.ee/aktiisa/1160/6202/2003/SOM\\_09062022\\_m48lisa.pdf](https://www.riigiteataja.ee/aktiisa/1160/6202/2003/SOM_09062022_m48lisa.pdf)

Латвійська Республіка <sup>32</sup>	відсутня	
Литва <sup>33</sup>	відсутня	
Молдова <sup>34</sup>	відсутня	
Північна Македонія <sup>35</sup>	відсутня	
Республіка Польща <sup>36</sup>	відсутня	
Румунія <sup>37</sup>	відсутня	
Сербія <sup>38</sup>	відсутня	
Словацька Республіка <sup>39</sup>	відсутня	
Словенія <sup>40</sup>	1 216, 61 євро	36 987,01 грн
Угорщина <sup>41</sup>	відсутня	
Хорватія <sup>42</sup>	10 350,06 кун	41 779,05 грн
Чеська Республіка <sup>43</sup>	відсутня	
Чорногорія <sup>44</sup>	відсутня	

\*за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022<sup>45</sup>

\*\*ціна з реєстру граничних цін

Отже, ціни на галсульфазу знайдено лише у переліках 3-х з 19 країн і ціна за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 36 162,51 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи у гривневому еквіваленті.

**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**

<sup>32</sup>[https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti?utm\\_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com.ua%2F](https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti?utm_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com.ua%2F)

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

<sup>34</sup><http://www.cnam.md/?page=157&>

<sup>35</sup>[https://fzo-org-mk.translate.google/siframik-lekovi-pzz?\\_x\\_tr\\_sl=mk&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://fzo-org-mk.translate.google/siframik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc)

<sup>36</sup><https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczyczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

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

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

<sup>39</sup><https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202207>

<sup>40</sup>[https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/seznami/SFE/Cene/cene\\_20220601.pdf](https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/seznami/SFE/Cene/cene_20220601.pdf)

<sup>41</sup>[http://www.neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalak/gyogyszer\\_segedszkoz\\_gyogyfurdo\\_tamogatas/egeszsegugyi\\_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges\\_PUPHA.html](http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

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

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

<sup>44</sup>[https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder\\_13/Lista%20ljekova%20decembar%202022\\_g.pdf](https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20ljekova%20decembar%202022_g.pdf)

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

**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 МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу галсульфаза для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу. Відповідно до п. 22 Порядку висновків уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу галсульфаза за показанням лікування пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу була проведена за зверненням МОЗ України відповідно до підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу галсульфаза у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб галсульфаза наявний в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ VI ТИПУ", затвердженому наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90.

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел доказових даних знайдені рекомендації щодо лікування мукополісахаридозу VI типу, в яких зазначено, що для лікування таких пацієнтів рекомендовано застосовувати ферментну замісну терапію галсульфазою (роки публікацій - 2012, 2016, 2019 рр.). Також були знайдені третинні джерела, в яких зазначено, що при мукополісахаридозі VI типу ТГСК може бути варіантом лікування (роки публікацій - 2015, 2019, 2021 рр.), однак у зв'язку з ризиком смертності дуже важливо, щоб ТГСК проводилася лише в установі з багатопрофільною командою, яка має досвід ведення пацієнтів з МПС VI типу.

Додатково було знайдено та проаналізовано документ Департаменту охорони здоров'я Австралії, 2020 року, в якому зазначені умови та вимоги для отримання доступу галсульфази для лікування мукополісахаридозу VI типу у рамках Програми "Ліки, що рятують життя". В рекомендаціях описані початкові критерії прийнятності, постійні критерії прийнятності та критерії припинення ФЗТ.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази та найкращої підтримуючої терапії при лікуванні мукополісахаридозу VI типу проаналізовано систематичний огляд *Brunelli et al., 2021* (високої методологічної якості). Результати огляду *Brunelli et al., 2021* засновані на даних одного 24-тижневого рандомізованого, багатоцентрового, плацебо-контрольованого, подвійно-сліпого дослідженням фази III. Галсульфаза порівняно з плацебо продемонструвала покращення за 12-хвилинним тестом ходьби, MD 92,00 метри (95% CI від 12,0 до 172,0, P = 0,03). На

24 тижні група галсульфази перевершувала групу плацебо за показником дистанції, пройденої протягом 6 хвилин під час 12-хвилинного тесту ходьби, MD 53,0 метра (95% CI від 16,0 до 90,0,  $P = 0,007$ ). Також спостерігалось покращення за кількістю підйомів по сходах під час 3-хвилинного підйому по сходах, MD 5,7 (95% CI від -0,10 до 11,50,  $P = 0,062$ ) у групі галсульфази порівняно з плацебо, але різниця не була статистично значущою. Докази за вказаними точками дуже низької якості. Результати показали значну різницю на користь групи галсульфази у зміні екскреції глікозаміногліканів у сечі, MD -227,00 (95% CI від -264,0 до -190,0) (докази низької якості). Не спостерігалось відмінностей при застосуванні галсульфази та плацебо за наступними клінічними точками: ОФВ1, ФЖЄЛ, рухливість суглобів. Не спостерігалось істотних відмінностей щодо виникнення побічних явищ при лікуванні галсульфазою та плацебо.

За результатами проведеного пошуку не було виявлено вторинних та первинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки галсульфази з ТГСК для лікування мукополісахаридозу VI типу у дорослих та дітей. Однак була знайдена публікація *S. Turbeville et al., 2011*, в якій представлені клінічні результати пацієнтів з МПС VI типу після ТГСК. У даному дослідженні не було порівняння між застосуванням ферментної замісної терапії та ТГСК при лікуванні МПС VI типу. За період між 1982 і 2007 роками 45 пацієнтів з МПС VI типу отримали аlogenну ТГСК. Ймовірність виживаності (95% CI) становила 78% (65-89%) через 100 днів та 66% (52-79%) - через 1 і 3 роки. Таким чином, існує невеликий досвід застосування ТГСК для лікування таких пацієнтів. Враховуючи рекомендації третинних джерел, в яких зазначено, що ТГСК може бути варіантом лікування пацієнтів з МПС VI типу, необхідно, щоб ТГСК проводилася лише в установі з багатопрофільною командою, яка має досвід ведення пацієнтів з МПС VI типу з індивідуальним підходом до пацієнтів.

Результати аналізу впливу на показники бюджету галсульфази у рамках діючого сценарію для лікування когорти пацієнтів (2 дорослих і 6 дітей) за стандартизованим підходом становлять 120 348 833,28 грн, за індивідуалізованим - 124 109 734,32 грн. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування галсульфази для лікування мукополісахаридозу VI типу на одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, становлять 26 326 307,28 грн для дорослого пацієнта та 11 282 703,12 грн на одну дитину.

Змодельований вплив на бюджет галсульфази 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 закупівлі галсульфази, вплив на бюджет на 1 рік при обох підходах до розрахунків буде великим (більше 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що галсульфаза порівняно з плацебо у пацієнтів із мукополісахаридозом VI типу протягом 24 тижнів покращила результати за 12-хвилинним тестом ходьби, тестом 3-хвилинного підйому по сходах, однак докази

дуже низької якості. Результати показували значну різницю на користь групи галсульфази порівняно з плацебо у зміні екскреції глікозаміногліканів у сечі. Не спостерігалось відмінностей при застосуванні галсульфази та плацебо за наступними клінічними точками: ОФВ1, ФЖЄЛ, рухливість суглобів. Не спостерігалось істотних відмінностей щодо виникнення побічних явищ при лікуванні галсульфазою та плацебо.

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу України та рекомендацій міжнародних наукових товариств ведення пацієнтів із мукополісахаридозом VI типу передбачає лікування ферментною замісною терапією при умові відповідності критеріям початку терапії та критеріям оцінки ефективності ферментної замісної терапії.

Галсульфаза 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.

Мукополісахаридоз VI типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778.

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 галсульфазою пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу. У зв'язку з великими витратами бюджетних коштів 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 висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.