



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

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: алглюкозидаза альфа

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. Надані у висновку дані є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 09.07.2025.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа за показанням лікування пацієнтів з хворобою Помпе була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 6 пункту 8 (листи МОЗ України від 05.05.2025 № 25/14470/2-25 та від 22.05.2022 №25/16688/2-25) Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 із змінами.

У 2022 році уповноваженим органом було проведено ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа за тим же показанням –

лікування пацієнтів з хворобою Помпе (висновок уповноваженого органу від 26.09.2022¹).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 09.07.2025 у Державному реєстрі лікарських засобів²:

МІОЗИМ, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці.

Виробник - Джензайм Фландерс, Бельгія; Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія.

Заявник - Санофі Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

МІОЗИМ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Алглюкозидаза альфа/Alglucosidase alfa

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

1 флакон містить 50 мг алглюкозидази альфа; після розчинення в 1 мл розчину буде міститися 5 мг алглюкозидази альфа; після розведення концентрату концентрація розчину варіює від 0,5 мг до 4 мг/мл.

5) форма випуску:

порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування препаратом Міозим слід здійснювати під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Помпе чи інших спадкових метаболічних або нейром'язових хвороб.

Рекомендована схема прийому алглюкозидази альфа становить 20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні. Слід постійно оцінювати реакцію пацієнтів на лікування, враховуючи всебічну оцінку всіх клінічних проявів хвороби. Міозим необхідно розчинити у воді для ін'єкцій, потім розвести у 9 мг/мл (0,9%) розчину натрію хлориду і після цього застосовувати для внутрішньовенних інфузій.

Препарат можна застосовувати у педіатричній практиці.

Немає спеціальних рекомендацій щодо застосування препарату Міозим дітям, підліткам, дорослим та пацієнтам літнього віку.

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

¹<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/3.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi%CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu-alglyukozydaza-alfa.pdf>

²<http://www.drlz.com.ua/>

МІОЗИМ, реєстраційне посвідчення: UA/11618/01/01, термін дії РП з необмежений з 03.11.2016³.

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

Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти.
Код АТХ А16А В07.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з хворобою Помпе.

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

Тривала ферментозамісна терапія (далі - ФЗТ) пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Помпе (дефіцит кислої альфа-глюкозидази). Міозим призначають дорослим та дітям будь-якого віку.

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

Хвороба Помпе (E74.0) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216⁴. Згідно з Концепцією розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, однією зі стратегічних цілей є забезпечення справедливого доступу до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування⁵.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Хвороба Помпе (OMIM232300, синоніми: порушення накопичення глікогену типу II, глікогеноз типу II, дефіцит кислої альфа-глюкозидази) — рідкісне (орфанне) спадкове захворювання, яке належить до лізосомальних

³<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=Alglucosidase%20alfa>

⁴<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

⁵Розпорядженням КМУ 377-р від 28.04.2021 р. «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

хвороб накопичення. В основі патогенезу хвороби Помпе лежить зниження активності (або цілковита її відсутність) ферменту лізосом — кислої α-глюкозидази (GAA), що бере участь у розщепленні глікогену. Через низьку активність ферменту GAA нерозщеплений глікоген накопичується у лізосомах різних клітин, переважно у скелетних м'язах і міокарді, що призводить до механічної руйнації та загибелі міоцитів⁶.

Дослідники описали три типи хвороби Помпе, які відрізняються за тяжкістю та віком, у якому вони проявляються. Ці типи відомі як класична інфантильна форма, некласична інфантильна форма та пізня форма (таблиця 1)⁷.

Таблиця 1. Типи хвороби Помпе

Тип хвороби Помпе	Клінічні симптоми	Тривалість життя
Класична інфантильна форма (перші 3 місяці після народження ⁸)	<ul style="list-style-type: none"> ● міопатія ● гіпотонія ● збільшена печінка (гепатомегалія) ● вади серця ● відставання в розвитку ● проблеми з диханням 	при відсутності лікування смерть настає від серцевої недостатності протягом першого року життя
Некласична інфантильна форма (до 1 року життя)	<ul style="list-style-type: none"> ● затримка розвитку моторних навичок ● прогресуюча м'язова слабкість ● кардіомегалія ● проблеми з диханням 	доживають до раннього дитинства
Пізня форма (підлітковий вік та дорослі)	прогресуюча м'язова слабкість, особливо в ногах і тулубі, включаючи м'язи, що контролюють дихання	доживають до старості

Через труднощі, пов'язані з точною діагностикою рідкісних захворювань, важко встановити точну кількість людей із хворобою Помпе у всьому світі. За даними проведених досліджень було встановлено, що захворюваність на хворобу Помпе може відрізнитись в залежності від географічного регіону та етнічних груп. Хвороба Помпе може бути діагностована в середньому у 18 000 - 40 000 новонароджених у всьому світі, з яких 25% можуть мати інфантильну форму, 75% - пізню форму хвороби Помпе⁹.

⁶Особливості клініко-лабораторної діагностики хвороби Помпе у дітей / Пічкур Н.О., Ольхович Н.В., Іванова Т.П., Самоненко Н.В. // Здоров'я ребенка, 2017;12(7):788-796. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116184, <http://www.mif-ua.com/archive/article/45365>

⁷<https://medlineplus.gov/genetics/condition/pompe-disease/>

⁸<https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/#symptoms>

⁹<https://pompediseasenews.com/pompe-disease-incidence-varies-by-world-region-and-ethnicity/>

Для підтвердження діагнозу хвороби Помпе визначають активність GAA у лейкоцитах. У пацієнтів з хворобою Помпе рівень GAA може варіювати від <1% (зазвичай, у немовлят) до близько 30% від нижньої межі норми. Також для підтвердження наявності у особи хвороби Помпе може бути проведено генетичний аналіз на виявлення мутацій¹⁰.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 22.05.2022 №25/16688/2-25, станом на 2025 кількість пацієнтів з хворобою Помпе, які отримують алглюкозидазу альфа, становить [REDACTED].

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

При проведенні повторного аналізу доказових даних щодо підходів до лікування пацієнтів з хворобою Помпе проведено оновлений пошук третинних джерел інформації на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed та Trip Database, а також пошук галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України.

В результаті проведеного оновленого пошуку було встановлено, що з моменту публікації висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році не було затверджено галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України. Станом на дату підготовки даного висновку в Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Помпе.

Алглюкозидаза альфа не включена до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 №971¹¹.

За результатами повторного пошуку третинних джерел були знайдені Рекомендації щодо лікування хвороби Помпе Європейської довідкової мережі з метаболічних захворювань 2024 року та оновлені рекомендації Європейського консорціуму Помпе 2024 року. В тому числі були знайдені рекомендації для лікування інфантильної та пізньої форми хвороби Помпе (рекомендації Малайзії 2012¹² та канадської експертної групи 2016¹³), а також рекомендації щодо лікування пізньої форми хвороби Помпе (Американська асоціація нейрому'язової

¹⁰<https://health-ua.com/article/43116-yak-vpznati-hvorobu-pompe-sered-nshih-nervovomyazovih-zahvoryuvan#:~:text=%D0%BE%D1%86%D1%96%D0%BD%D0%BA%D0%B8%20%D0%B4%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%97%20%D1%84%D1%83%D0%BD%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%97.-%D0%9D.-%D0%BD%D0%B0%20%D0%B1%D0%B0%D0%B7%D1%96%20%D0%9D%D0%94%D0%A1%D0%9B%20C2%AB%D0%9E%D0%A5%D0%9C%D0%90%D0%A2%D0%94%D0%98%D0%A2%2%BB>

¹¹<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

¹²https://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

¹³<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/pompe-disease-diagnosis-and-management-evidencebased-guidelines-from-a-canadian-expert-panel/0846BEE7B29905AC601D8D6D09A7A94A>

та електродіагностичної медицини, 2012¹⁴, Іспанські клінічні рекомендації, 2012¹⁵, Бразильські рекомендації, 2016¹⁶ та рекомендації європейського консенсусу, 2017¹⁷), які було представлено у висновку уповноваженого органу 2022 року.

Відповідно до **Рекомендацій клінічного маршруту лікування хвороби Помпе Європейської довідкової мережі з метаболічних захворювань (MetabERN) (дефіцит кислої мальтази, хвороба накопичення глікогену II типу) (The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II)), 2024¹⁸** алглюкозидаза альфа (rhGAA), була схвалена для лікування хвороби Помпе у 2006 році в якості ферментнозамісної терапії при хворобі Помпе. Ефективність алглюкозидази альфа була доведена для пацієнтів з інфантильною та пізньою формами хвороби Помпе^{19,20,21,22,23,24}. Рівень доказів щодо впливу ферментнозамісної терапії як у пацієнтів з інфантильною, так і з пізньою формою хвороби Помпе базується на довгострокових високоякісних клінічних дослідженнях за участю великої кількості пацієнтів. Рівень доказів високий.

Також для лікування хвороби Помпе схвалені препарати рекомбінантної людської кислої α -глюкозидази (rhGAA), збагачені вмістом манозо-6-фосфату та з покращеними властивостями впливу на м'язи^{25,26}. Авалглюкозидаза альфа (avalglucosidase alpha) була схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) у 2021 році та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) у 2022 році для лікування пізньої форми хвороби Помпе.

¹⁴<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3534745/>

¹⁵https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/en/PompeLateOnset_ES_en_CPG_ORPHA420429.pdf

¹⁶<https://www.scielo.br/anj/a/Hkn758jgrWjfgVcW3Jz3Xps/?lang=en>

¹⁷<https://www.uems-neuroboard.org/web/images/docs/exam/2021/Guideline-Papers/EAN-guideline-managing-Pompes-disease-VanderPloeg2017.pdf>

¹⁸<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03373-w>

¹⁹Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics*. 2004;113(5):e448–57. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e448>.

²⁰van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.

²¹Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. *Neurology*. 2017;89(23):2365–73.

²²Gutschmidt K, Musumeci O, Diaz-Manera J, Chien YH, Knop KC, Wenninger S, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J Neurol*. 2021;268(7):2482–92.

²³Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, European Pompe Consortium Project Group on Classic Infantile Pompe Disease, et al. European Pompe Consortium project group on classic infantile Pompe disease. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):28–37.

²⁴Dalmia S, Sharma R, Ramaswami U, Hughes D, Jahnke N, Cole D, et al. Enzyme replacement therapy for late-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;12(12):CD012993. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012993.pub2>.

²⁵Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, COMET Investigator Group, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1012–26.

²⁶Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, PROPEL Study Group, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1027–37.

Ципаглюкозидаза (cipaglucosidase) отримала схвалення ЕМА у 2023 році також для лікування пацієнтів з пізнім початком та для пацієнтів США, які вже отримували замісну терапію, для переходу з алглюкозидази альфа (Myozyme) на ципаглюкозидазу²⁷. Кожен з цих препаратів був оцінений у дослідженнях фази ІІІ.

Рекомендована доза алглюкозидази альфа становить 20 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії. Опубліковані дослідження показали, що більш високі дози алглюкозидази альфа (rhGAA) від 20 мг/кг кожні два тижні до 40 мг/кг/тиждень можуть бути клінічно доцільними та безпечними для пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, що покращують результати загальної моторики, показники функції легень та біохімічні маркери. Крім того, застосування алглюкозидази альфа в дозуванні 40 мг/кг на тиждень покращує виживаність, здатність ходити, в порівнянні з дозою, що рекомендується для класичної інфантильної форми хвороби Помпе. Високі дози rhGAA також можуть бути варіантом лікування для пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе, у яких спостерігається субоптимальна відповідь, плато або клінічне погіршення при стандартній дозі, при відсутності реакцій, пов'язаних з інфузією, і клінічно значущих титрів нейтралізуючих антитіл до rhGAA, проте для підтвердження цього ефекту необхідні подальші дослідження.

Ефективність рекомбінантних ферментів другого покоління (авалглюкозидаза альфа, ципаглюкозидаза) оцінювалася в обмеженій кількості досліджень. Ці дослідження свідчать про значне покращення або стабілізацію деяких клінічних проявів.

Критерії початку та припинення лікування пацієнтів з хворобою Помпе з інфантильною формою оцінюються європейською експертною групою (Європейський консорціум з хвороби Помпе). Ранній початок ферментнозамісної терапії у пацієнтів з інфантильною формою сприяє кращому фізичному результату та результатам розвитку. Своєчасний початок ферментнозамісної терапії пов'язаний зі збереженням форсованої вентиляційної здатності (ФЖЕЛ) у пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе, кращою дихальною функцією та позитивним впливом на здатність ходити. При наявності тяжких клінічних проявів, а також при перебуванні на інвазивній вентиляції легень без залишкової функції дихальних шляхів та скелетних м'язів, позитивного впливу від застосування ферментнозамісної терапії не очікується.

Для протидії нейтралізуючим антитілам до rhGAA у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, головним чином у пацієнтів з негативним CRIM-синдромом, було запропоновано імуномодулюючі протоколи.

Окрім ферментнозамісної терапії для лікування легневих, серцевих, опорно-рухового, неврологічних, шлунково-кишкових та психологічних

²⁷Blair HA. Cipaglucosidase Alfa: first approval. *Drugs*. 2023;83(8):739–45.

проблем необхідні паліативні, реабілітаційні, підтримуючі та хірургічні методи лікування. У немовлят слід розглядати логопедичну терапію.

За даними оновлених рекомендацій Європейського консорціуму Помпе щодо лікування пізньої форми хвороби Помпе 2024 року **“Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update”**²⁸ для початку ферментозамісної терапії у пацієнта повинен бути встановлений діагноз хвороби Помпе. Доцільність застосування ферментозамісної терапії розглядається при наявності функціонально значущої залишкової функції скелета та дихання, відсутності захворювання на пізній стадії, що загрожує життю, а також при готовності пацієнта продовжувати лікування. Результати магнітно-резонансної томографії м'язів, що показують суттєве заміщення жиру, можуть підтвердити рішення про початок лікування в індивідуальному випадку для кожного пацієнта. При відсутності залишкової функції скелета або дихання, наявності іншого захворювання на пізній стадії, що загрожує життю застосування ферментозамісної терапії не рекомендовано.

Припинення лікування слід розглядати при неконтрольованих тяжких інфузійних реакціях, високих титрах нейтралізуючих антитіл, відсутності будь-якого ефекту від лікування, бажанні пацієнта, іншому загрожуючому стані пацієнта.

Перехід на ферментозамісну терапію другого покоління можна розглядати, якщо немає ознак стабілізації чи покращення функції скелетних м'язів та/або дихання після щонайменше року лікування рекомбінантною глюкозидазою альфа першого покоління, або якщо пацієнт страждає від тяжких реакцій, пов'язаних з інфузією, які неможливо адекватно лікувати.

Після припинення ферментозамісної терапії через неефективність можна розглянути можливість її поновлення. Рекомендується проводити оцінку функції м'язів Європейським консорціумом Помпе кожні шість місяців.

Грунтуючись на обмежених доказах, можна розглядати продовження ферментозамісної терапії під час вагітності та лактації.

Ферментозамісна терапія призначається та контролюється спеціалізованими центрами з досвідом у лікуванні хвороби Помпе та/або інших лізосомних захворювань. Алглюкозидаза альфа схвалена для застосування в лікарнях у різних країнах, а інфузія ферментів може тривати 3-6 годин. Ведення ферментозамісної терапії в домашніх умовах може покращити якість життя пацієнтів, хоча існує ймовірність виникнення тяжких інфузійних реакцій та анафілаксії, що загрожує життю.

Отже, відповідно до оновлених рекомендацій Європейської довідкової мережі з метаболічних захворювань (MetabERN) та Європейського консорціуму

²⁸<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11295151/>

Помпе 2024 року, а також попередніх міжнародних клінічних настанов та/або консенсусних рекомендацій та настанов наукових товариств інших країн, які були проаналізовані у висновку уповноваженого органу у 2022 році, встановлено, що застосування алглюкозидази альфа в якості ферментнозамісної терапії для лікування пацієнтів будь-якого віку з хворобою Помпе (інфантильна, пізня форма) залишається актуальним. Застосування алглюкозидази альфа позитивно впливає на виживаність, загальну моторику, дихальну функцію та інші показники у пацієнтів з хворобою Помпе. Також необхідно враховувати критерії щодо початку, переходу та припинення ферментнозамісної терапії.

При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році лікарського засобу алглюкозидаза альфа технологією порівняння була найкраща підтримуюча терапія (далі - НПТ) або плацебо. Враховуючи відсутність альтернативних лікарських засобів в регуляторних переліках для лікування хвороби Помпе в умовах реальної клінічної практики в системі охорони здоров'я України станом на дату підготовки даного висновку НПТ є прийнятним компаратором у даному випадку. Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено оновлену стратегію пошуку з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки **алглюкозидази альфа в порівнянні з НПТ або плацебо**.

Пошук вторинних джерел інформації щодо доказових даних проводився у базі даних PubMed database, The Cochrane Library Database без обмежень років із застосуванням операторів Boolean (AND та OR) та фільтрів (Full text, Systematic Review, Meta-Analysis, Network Meta-Analysis).

Клінічне питання: визначити клінічну ефективність та безпеку алглюкозидази альфа порівняно з НПТ (або плацебо) для лікування пацієнтів з хворобою Помпе будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із хворобою Помпе (інфантильна та пізня форма).

Досліджуваний лікарський засіб: алглюкозидаза альфа (20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні).

Компаратор або медична технологія порівняння: НПТ або плацебо.

Основні досліджувані результати:

для інфантильної форми - дихальна функція, час до необхідності застосування інвазивної/неінвазивної вентиляції легень, серцева функція, рухова функція (шкали моторного розвитку), виживаність, смертність, безпека, утворення антитіл IgG;

для пізньої форми - виживаність, 6-хвилинний тест ходьби, покращення або стабілізація сили проксимальних м'язів (за шкалами), дихальна функція (ФЖЄЛ), якість життя, безпека, утворення антитіл IgG.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи, що вивчали ефективність та безпеку застосування алглюкозидази альфа у дітей та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе (інфантильною або пізньою формою), англійською мовою, з відкритим доступом до повнотекстової публікації.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: Alglucosidase alfa, Recombinant human acid alpha-glucosidase, rhGAA, Pompe disease, GSD II, Glycogen storage disease type II, alpha-1,4-glucosidase deficiency, gaa deficiency, acid alpha glucosidase deficiency, glycogenesis type 2, glycogenesis type ii, acid maltase deficiency.

В результаті пошуку серед проаналізованих 42 результатів в базах даних PubMed та 528 результатів в Cochrane Library database за визначеними критеріями було відібрано та оцінено як такі, що відповідають клінічному питанню:

- “Dornelles AD, Junges APP, Krug B, Gonçalves C, de Oliveira Junior HA and Schwartz IVD (2024) Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa for the treatment of patients with infantile-onset Pompe disease: a systematic review and metanalysis. *Front. Pediatr.* 12:1310317. doi: 10.3389/fped.2024.1310317” (далі - *Dornelles et al., 2024*)²⁹;

- “Dalmia, S., Sharma, R., Ramaswami, U., Hughes, D., Jahnke, N., Cole, D., Smith, S., & Remington, T. (2023). Enzyme replacement therapy for late-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(12), CD012993. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012993.pub2>” (далі - *Dalmia et al., 2023*)³⁰;

- “Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 20;11(11):CD011539. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2. PMID: 29155436; PMCID: PMC6486223” (далі - *Chen et al., 2017*)³¹;

- “Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27372449” (далі - *Schoser et al., 2017*)³²;

²⁹<https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1310317/full>

³⁰<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10714667/>

³¹<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6486223/>

³²Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. Schoser, B., Stewart, A., Kanters, S. et al., *J Neurol* 264, 621–630 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372449/>

- “Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22926164” (далі - *Toscano et al., 2013*³³).

Результати Кокранівського систематичного огляду (публікація *Chen et al., 2017*) щодо ефективності застосування алглюкозидази альфа для лікування інфантильної форми хвороби Помпе вже були представлені у висновку уповноваженого органу у 2022 році. Аналіз публікацій *Schoser et al., 2017* та *Toscano et al., 2013* уповноваженим органом не проводився, оскільки вказані публікації відсутні у відкритому доступі.

При проведенні даної державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою результати щодо застосування досліджуваного лікарського засобу в порівнянні з НПТ у висновку уповноваженого органу представлені за даними нового систематичного огляду з метааналізом 2024 року для лікування пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе (публікація *Dornelles et al., 2024*) та нового Кокранівського систематичного огляду 2023 року для лікування пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе (публікація *Dalmia et al., 2023*).

Метою систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024* було оцінити ефективність та безпеку алглюкозидази альфа в якості ферментнозамісної терапії у пацієнтів з **інфантильною формою хвороби Помпе** із залученням останніх доступних даних в порівнянні з історичною когортою пацієнтів з хворобою Помпе або плацебо.

Систематичний огляд представлено відповідно рекомендаціям PRISMA³⁴ та попередньо зареєстрований у базі даних PROSPERO (CRD42019123700). Було заплановано включити рандомізовані клінічні дослідження та обсерваційні порівняльні дослідження, в яких алглюкозидаза альфа застосовувалась для лікування пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе. Інші проспективні дослідження (відкриті та нерандомізовані дослідження, контрольовані або інші, включаючи квазіекспериментальні дизайни) включались за умови, якщо розмір вибірки буде ≥ 5 .

Досліджуваними кінцевими точками були маса лівого шлуночка, функція міокарда за оцінкою фракції викиду лівого шлуночка, виживаність, час до початку штучної вентиляції легень (у місяцях), психомоторний розвиток, безпека.

Авторами *Dornelles et al., 2024* були проаналізовані публікації 2006-2022 року та ідентифіковано 1722 публікації в базах даних Medline та Embase. До аналізу було включено 16 публікацій за участю 316 пацієнтів з хворобою Помпе,

³³Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review, Toscano A, Schoser B., J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x. Epub 2012 Aug 28, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926164/>

³⁴Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Int J Surg. (2021) 88:105906. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.105906

з яких результати щодо ефективності застосування алглюкозидази альфа з інфантильною формою представлені в 15 публікаціях (*Kishnani et al., 2006*³⁵, *Kishnani et al., 2007*³⁶, *Kishnani et al., 2009*³⁷, *Barker et al., 2010*³⁸, *Chen et al., 2011*³⁹, *Chien et al., 2015*⁴⁰, *Ditters et al., 2022*⁴¹, *Levine et al., 2008*⁴², *Nagura et al., 2019*⁴³, *Nicolino et al., 2009*⁴⁴, *Spiridigliozzi et al., 2012*⁴⁵, *van Capelle et al., 2018*⁴⁶, *van Gelder et al., 2016*⁴⁷, *van Kooten et al., 2022*⁴⁸, *Zhu et al., 2022*⁴⁹, *Chien et al., 2009*⁵⁰). В публікації *Nagura et al., 2019*⁵¹ досліджувалась змішана когорта з інфантильною та пізньою формами хвороби Помпе.

Серед включених досліджень у систематичному огляді було одне дослідження II фази (*Kishnani et al., 2006*), одне відкрите дослідження (*Kishnani et al., 2007*) та його подовжена фаза спостереження (*Kishnani et al., 2009*), в одній публікації було представлено дослідження випадок-контроль (*Chien et al., 2009*), в інших публікаціях представлені результати нерандомізованих досліджень інтервенції. Середній час тривалості спостереження становив 48,3 місяці. Середній вік початку застосування ферментнозамісної терапії становив 6,3 місяців (0,1-43,1).

Порівняльні результати ефективності застосування алглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе з нелікованою історичною когортою пацієнтів представлені за оцінкою виживаності в публікації *Kishnani et al., 2007/2009* та за оцінками виживаності та відсутності застосування штучної вентиляції легень в публікації *Nicolino et al., 2009*.

Результати клінічної ефективності застосування алглюкозидази альфа за даними систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024* представлені в таблиці 2:

Таблиця 2. Результати клінічної ефективності застосування алглюкозидази альфа систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024*

Кінцева точка/Публікації	Результат
--------------------------	-----------

³⁵<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2692727/>

³⁶<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151339/>

³⁷<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3129995/>

³⁸<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2991632/>

³⁹[https://onlinejcf.com/article/S1071-9164\(11\)01046-3/abstract](https://onlinejcf.com/article/S1071-9164(11)01046-3/abstract)

⁴⁰[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)01035-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)01035-X/fulltext)

⁴¹[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00308-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00308-4/abstract)

⁴²<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2683920/>

⁴³<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6858897/>

⁴⁴[https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)02643-5/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)02643-5/fulltext)

⁴⁵<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719211003817?via%3Dihub>

⁴⁶[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)30154-2/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)30154-2/fulltext)

⁴⁷<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4851694/>

⁴⁸<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8812154/>

⁴⁹<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9271607/>

⁵⁰<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948615/>

⁵¹<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6858897/>

<p>Маса лівого шлуночка <i>Kishnani et al.</i> <i>Levine et al., 2008</i> <i>Chen et al., 2011</i> <i>Chien et al., 2015</i> <i>van Capelle et al., 2018</i></p>	<p>Середня зміна маси лівого шлуночка при застосуванні алглюкозидази альфа порівняно з початковим рівнем становила 131,3 г/м² (95% СІ 81,02-181,59). Висока статистична неоднорідність через клінічну гетерогенність пацієнтів ($I^2 = 88\%$, $p < 0,01$). Докази дуже низької якості за GRADE.</p>
<p>Функція міокарда</p>	
<p><i>Nicolino et al., 2009</i></p>	<p>Покращення функції міокарда на 30,4% за оцінкою фракції вкорочення лівого шлуночка порівняно з початковим рівнем (left ventricular shortening fraction).</p>
<p><i>Barker et al., 2010</i> <i>Chen et al., 2011</i> <i>Chien et al., 2009</i> <i>Zhu et al., 2022</i> <i>Kishnani et al., 2007</i></p>	<p>Стабілізація функції міокарда без суттєвих відмінностей до та після ФЗТ. Оцінювалась фракція викиду лівого шлуночка (left ventricular ejection fraction). Докази дуже низької якості за GRADE.</p>
<p>Час до початку штучної вентиляції легень <i>Kishnani et al., 2009</i> <i>Nicolino et al., 2009</i></p>	<p>Збільшення часу до початку штучної вентиляції легень порівняно з нелікованою історичною когортою: HR 0,20 (95% СІ 0,04-0,89), $p < 0,03$. $I^2 = 87\%$, $p = 0,006$. Докази низької якості за GRADE.</p> <p>Зменшення ризику інвазивної вентиляції легень або смерті на 91% порівняно з історичною контрольною групою: HR 0,09 (95% СІ 0,04-0,22).</p>
<p>Виживаність <i>Kishnani et al., 2009</i> <i>Nicolino et al., 2009</i></p>	<p>Спостерігається покращення показників виживаності у пацієнтів, які застосовували ФЗТ, порівняно з нелікованою історичною когортою: HR 0,10 (95% СІ 0,03-0,41), $p = 0,001$. Високий ступінь невизначеності через статистичну неоднорідність ($I^2 = 78\%$, $p = 0,03$). Докази низької якості за GRADE.</p>
<p>Психомоторний розвиток (докази дуже низької якості за GRADE)</p>	
<p><i>Kishnani et al., 2007</i></p>	<p>Порівняльна оцінка даних неможлива через відсутність даних щодо психомоторного розвитку до лікування.</p>
<p><i>Spiridigliozzi et al., 2012</i></p>	<p>За показником індексу розумового розвитку не було виявлено значного покращення психомоторного розвитку порівняно з початковим рівнем.</p>

Отже, за даними систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024* застосування алглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе призводить до:

- покращення показників виживаності порівняно з нелікованою історичною когортою;
- збільшення часу до початку вентиляції порівняно з нелікованою історичною когортою;
- зменшення ризику інвазивної вентиляції легень або смерті порівняно з історичною контрольною групою;
- зменшення маси лівого шлуночку порівняно з початковим рівнем;
- відсутності покращення функції міокарда за оцінкою фракції викиду лівого шлуночка порівняно з початковим рівнем;
- відсутності покращення психомоторного розвитку порівняно з початковим рівнем.

Результати аналізу **профілю безпеки** щодо застосування алглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе за даними систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024* представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Профіль безпеки алглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе за даними систематичного огляду з метааналізом *Dornelles et al., 2024*

Побічні реакції	
<i>Kishnani et al., 2006</i>	Легкі та помірні побічні реакції: шкірний висип, лихоманка, зміни артеріального тиску або частоти серцевих скорочень і бронхоспазм, які усуваються за допомогою симптоматичного лікування та уповільнення або призупинення інфузії.
<i>Kishnani et al., 2009</i> <i>Kishnani et al., 2007</i>	Легкі та помірні побічні реакції: кропив'янка (n = 47 подій), лихоманка (n = 27), десатурація (n = 24 події), про які найчастіше повідомлялося в групі з дозуванням 40 мг/кг. Подібні результати повідомлялись в <i>Kishnani et al. 2007</i> .
<i>Nicolino et al., 2009</i>	Зміни шкіри (13 випадків), судинні зміни (10 випадків) та зміни життєво важливих показників (7 випадків).
<i>Zhu et al., 2022</i>	Найбільш поширені побічні реакції (≥20%): пневмоніт (60%; n = 6), пневмонія (30%; n = 3), інфекція дихальних шляхів (20%; n = 2), ротавірусний гастроентерит (20%; n = 2), бронхіт (20%; n = 2).
Утворення антитіл до алглюкозидази альфа	

<p><i>Nicolino et al., 2009</i> <i>Kishnani et al., 2007</i> <i>Kishnani et al., 2009</i> <i>Chien et al., 2015</i> <i>Kishnani et al., 2006</i></p>	<p>У більшості пацієнтів утворювались антитіла до алглюкозидази альфа.</p>
--	--

Отже, за результатами оцінки профілю безпеки (публікація *Dornelles et al., 2024*) застосування алглюкозидази альфа призводило до виникнення легких та помірних побічних реакцій у більшості випадків, що підтверджує безпечність застосування досліджуваного лікарського засобу (докази дуже низької якості за GRADE). Також було встановлено, що при застосуванні алглюкозидази альфа у переважної кількості пацієнтів утворюються відповідні антитіла.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з метааналізом, який представлено в публікації *Dornelles et al., 2024* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)⁵², та визначена як висока. Клінічне питання, критерії включення та виключення чітко зазначені. Пошук публікацій було проведено в 2-х електронних джерелах, відбір релевантних публікацій було проведено 2 експертами. Перелік відібраних та виключених публікацій представлено. Вказано характеристики включених досліджень. Гетерогенність досліджень оцінювалася за допомогою статистики I². Мета-аналізи було проведено із використанням відповідних статистичних методів. Ризик систематичної помилки включених досліджень оцінювався за допомогою Інструменту з оцінки ризику упередженості (RoB) 2.0 та Інструменту з оцінки ризику упередженості в нерандомізованих дослідженнях (ROBINS-I) в залежності від дизайну досліджень. Якість доказів для результатів виконана за допомогою підходу GRADE.

За даними Кокранівського систематичного огляду *Chen M., 2017*⁵³ високої методологічної якості⁵⁴ виживаність пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе була вищою при застосуванні алглюкозидази альфа в порівнянні з нелікованою історичною когортою, що є послідовним з результатами, що

⁵²<https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

⁵³Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease, Min Chen, Lingli Zhang, Shuyan Quan, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov; 2017(11): CD011539. Published online 2017 Nov 20. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011539.pub2/full>

⁵⁴Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease, Min Chen, Lingli Zhang, Shuyan Quan, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov; 2017(11): CD011539. Published online 2017 Nov 20. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011539.pub2/full>

представлені у систематичному огляді з метааналізом *Dornelles et al., 2024* (низька якість доказів за GRADE).

Результати ефективності застосування ферментнозамісної терапії у пацієнтів з **пізньою формою хвороби Помпе** представлені за даними Кокранівського систематичного огляду з метааналізом (публікація *Dalmia et al., 2023*).

Метою зазначеного систематичного огляду з метааналізом було оцінити ефективність ФЗТ у людей з пізньою формою хвороби Помпе порівняно з відсутністю ФЗТ чи її застосуванням з іншими препаратами.

Пошук публікацій було проведено в Cochrane Inborn Errors of Metabolism Trials Register, MEDLINE OvidSP, реєстрах клінічних досліджень та списках посилань відповідних статей та оглядів.

До систематичного огляду з метааналізом були включені 6 рандомізованих контрольованих досліджень ферментної замісної терапії у людей з пізньою формою хвороби Помпе будь-якого віку (COMET 2021; *Kishnani 2019*; *Koeberl 2018*; *Koeberl 2019*; PROPEL 2021; *Van der Ploeg 2010*). Лише в одному дослідженні порівнювали алглюкозидазу альфа з плацебо; в інших порівнювали різні комбінації ФЗТ.

Результати ефективності та безпеки застосування алглюкозидази альфа в дозуванні 20 мг/кг в порівнянні з плацебо представлені за даними рандомізованого (2:1), подвійно сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження за участю 90 пацієнтів віком від 10 до 70 років із пізньою формою хвороби Помпе (публікація *Van der Ploeg et al., 2010*⁵⁵). Період спостереження становив 78 тижнів.

За даними дослідження було встановлено ймовірне покращення результатів тесту 6-хвилинної ходьби в порівнянні з плацебо (середня різниця 30,95 м, 95% CI 7,98-53,92; $p=0,008$; помірна якість доказів) та ймовірне покращення дихальної функції за оцінкою життєвої ємності легень (середня різниця 3,55%; 95% CI 1,46-5,64; $p=0,0009$; помірна якість доказів).

Також було встановлено наявність незначної різниці або її відсутність щодо частоти виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією (risk ratio (RR) 1,21; 95% CI 0,57-2,61) (низька якість доказів); оцінки фізичного компонента якості життя (середня різниця -1,36 бала, 95% CI -5,59-2,87; $p=0,53$; низька якість доказів); або побічних реакцій (RR 0,94; 95% CI 0,64-1,39; низька якість доказів).

⁵⁵A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease / van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic // SA.N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406. doi:10.1056/NEJMoa0909859, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909859?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%2000www.ncbi.nlm.nih.gov

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з метааналізом, який представлено в публікації *Dalmia et al., 2023*, за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses), та визначена як висока. Досліджуване питання дослідження, критерії включення та виключення чітко зазначені. Пошук публікацій було проведено в електронних джерелах, відбір публікацій було проведено 2 експертами, розбіжності були вирішені шляхом обговорення та консультацій з третім автором. Авторами представлено перелік відібраних та виключених публікацій. Вказано характеристики включених досліджень. Статистичний аналіз проведено відповідними методами. Гетерогенність досліджень оцінювалася за допомогою статистики I^2 . Оцінка ризику систематичних помилок включених досліджень проведена за допомогою інструменту “Cochrane risk of bias tool”. Якість доказів для результатів виконана за допомогою підходу GRADE та представлена в таблиці для кожного порівняння.

У висновку уповноваженого органу 2022 року результати щодо застосування алглюкозидази альфа в порівнянні з НПТ або плацебо у пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе було представлено за даними публікації *Van der Ploeg et al., 2010*, яка включена до Кокранівського систематичного огляду з метааналізом *Dalmia et al., 2023*. Отже, нові клінічні дослідження щодо застосування алглюкозидази альфа порівняно з НПТ або плацебо для лікування пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе станом на дату підготовки проекту висновку уповноваженого органу відсутні.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу 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 результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

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 алглюкозидаза альфа для лікування пацієнтів будь-якого віку з хворобою Помпе.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на алглюкозидазу альфа з часовим горизонтом 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 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25), що представлено у таблиці 5.

Згідно з інструкцією для медичного застосування доза лікарського засобу алглюкозидаза альфа становить 20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії. Розрахунок було проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що середня вага дитини становить 30 кг. Вартість лікування алглюкозидазою альфа розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 4. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування алглюкозидази альфа для лікування хвороби Помпе на одного пацієнта

Параметр	Алглюкозидаза альфа
Склад діючих речовин	1 флакон містить 50 мг алглюкозидази альфа; після розчинення в 1 мл розчину буде міститися 5 мг алглюкозидази альфа; після розведення концентрату концентрація розчину варіює від 0,5 мг до 4 мг/мл
Форма випуску та дозування	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг у флаконі; по 1 флакону з порошком у картонній пачці
Схема застосування	20 мг/кг маси тіла
Кратність застосування на рік	26
Ціна за 1 флакон, грн*	
	Діти
Кількість флаконів на 1 введення	12
Витрати на 1 введення, грн	
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	

**відповідно до листа МОЗ від 05.05.2025 №25/14470/2-25 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну за договором керованого доступу за 2024 рік без ПДВ*

Отже, витрати на закупівлю алглюкозидази альфа на річний курс лікування одного пацієнта становитимуть орієнтовно [REDACTED] грн для дитини за стандартизованим підходом.

Варто зазначити, що порівняно із ціною, яка була використана для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022, ціна за договором керованого доступу за 2024 рік без ПДВ [REDACTED]. Відповідно і витрати на одне введення та на одного пацієнта [REDACTED], ніж було розраховано в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів алглюкозидазою альфа (таблиця 6). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дитини - 30 кг).

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні алглюкозидази альфа

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25)	[REDACTED]
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Витрати на алглюкозидазу альфа та вплив на бюджет, грн	[REDACTED]

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що за умови застосування ціни за договором керованого доступу, що був укладений у 2024 році, витрати на закупівлю алглюкозидази альфа для лікування когорти пацієнтів ([REDACTED]) за усередненими значеннями ваги пацієнтів орієнтовно становитимуть [REDACTED] грн.

Орієнтовний вплив на бюджет алглюкозидази альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до 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 алглюкозидази альфа, вплив на бюджет на 1 рік буде [REDACTED].

Додатково звертаємо увагу, що кількість пацієнтів [REDACTED], і відповідно, [REDACTED], витрати на алглюкозидазу альфа на популяцію пацієнтів за закупівельною ціною за договором керованого доступу, наданою у зверненні МОЗ України, [REDACTED], ніж було розраховано за результатами стандартизованого підходу, який був використаний при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу МІОЗИМ, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній пачці; РП № UA/11618/01/01, термін дії з необмежений з 03.11.2016, UA/11618/01/01, термін дії РП з необмежений з 03.11.2016, для лікування пацієнтів з хворобою Помпе, щодо включення

препарату до переліків закупівель лікарських засобів, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет алглюкозидази альфа для лікування пацієнтів з хворобою Помпе Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

Дані щодо клінічної ефективності (результативності) лікарського засобу алглюкозидаза альфа, що були враховані під час державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022 р. залишаються прийнятними.

Оновлені дані щодо порівняльної клінічної ефективності (результативності) лікарського засобу алглюкозидаза альфа надані як доповнення до існуючої (станом на 26.09.2022) інформації:

1) результати ефективності застосування ферментозамісної терапії (ФЗТ) у пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе представлені за даними Кокранівського систематичного огляду з метааналізом (Dalmia et al., 2023): встановлено ймовірне покращення результатів тесту 6-хвилинної ходьби в порівнянні з плацебо (середня різниця 30,95 м, 95% СІ 7,98-53,92; $p=0,008$; помірна якість доказів) та ймовірне покращення дихальної функції за оцінкою життєвої ємності легень (середня різниця 3,55%; 95% СІ 1,46-5,64; $p=0,0009$; помірна якість доказів);

2) за даними систематичного огляду з метааналізом Dornelles et al., 2024 застосування алглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе призводить до: покращення показників виживаності порівняно з нелікованою історичною когортою; збільшення часу до початку вентиляції порівняно з нелікованою історичною когортою; зменшення ризику інвазивної вентиляції легень або смерті порівняно з історичною контрольною групою; зменшення маси лівого шлуночку порівняно з початковим рівнем; відсутності покращення функції міокарда за оцінкою фракції викиду лівого шлуночка порівняно з початковим рівнем; відсутності покращення психомоторного розвитку порівняно з початковим рівнем.

Відповідно до оновлених рекомендацій Європейської довідкової мережі з метаболічних захворювань (MetabERN) та Європейського консорціуму Помпе

2024 року, а також попередніх міжнародних клінічних настанов та/або консенсусних рекомендацій та настанов наукових товариств інших країн, які були проаналізовані у висновку уповноваженого органу у 2022 році, встановлено, що застосування алглюкозидази альфа в якості ферментнозамісної терапії для лікування пацієнтів будь-якого віку з хворобою Помпе (інфантильна, пізня форма) залишається актуальним. Застосування алглюкозидази альфа позитивно впливає на виживаність, загальну моторику, дихальну функцію та інші показники у пацієнтів з хворобою Помпе. Також необхідно враховувати критерії щодо початку, переходу та припинення ферментнозамісної терапії.

Безпечність:

Дані щодо безпеки лікарського засобу алглюкозидаза альфа, що були враховані під час державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022 залишаються прийнятними.

Оновлені дані щодо безпеки лікарського засобу алглюкозидаз альфа надані як доповнення існуючої (станом на 26.09.2022) інформації:

1) за даними Кокранівського систематичного огляду з метааналізом (Dalmia et al., 2023) було встановлено наявність незначної різниці або її відсутність щодо частоти виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією (risk ratio (RR) 1,21; 95% CI 0,57-2,61) (низька якість доказів); оцінки фізичного компонента якості життя (середня різниця -1,36 бала, 95% CI -5,59-2,87; p=0,53; низька якість доказів); або побічних реакцій (RR 0,94; 95% CI 0,64-1,39; низька якість доказів);

2) за результатами оцінки профілю безпеки (публікація Dornelles et al., 2024) застосування алглюкозидази альфа призводило до виникнення легких та помірних побічних реакцій у більшості випадків, що підтверджує безпечність застосування досліджуваного лікарського засобу (докази дуже низької якості за GRADE). Також було встановлено, що при застосуванні алглюкозидази альфа у переважної кількості пацієнтів утворюються відповідні антитіла.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

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.

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що за умови застосування ціни за договором керованого доступу, що був укладений у 2024 році, витрати на закупівлю алглюкозидази альфа для лікування когорти пацієнтів () за усередненими значеннями ваги пацієнтів орієнтовно становитимуть _____ грн.

Крім того, кількість пацієнтів [REDACTED], і відповідно, [REDACTED], витрати на популяцію пацієнтів за закупівельною ціною за договором керованого доступу, наданою у зверненні МОЗ України, [REDACTED], ніж було розраховано за результатами стандартизованого підходу, який був використаний при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа станом на 26.09.2022.

Якість доказових даних:

За даними Кокранівського систематичного огляду Chen M., 2017 високої методологічної якості виживаність пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе була вищою при застосуванні алглюкозидази альфа в порівнянні з нелікованою історичною когортою, що є послідовним з результатами, що представлені у систематичному огляді з метааналізом Dornelles et al., 2024 (низька якість доказів за GRADE).

Організаційні критерії:

Хвороба Помпе (E74.0) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Помпе.

Спеціальні рекомендації щодо застосування лікарського засобу Міозим дітям, підліткам, дорослим та пацієнтам літнього віку відсутні.

Алглюкозидаза альфа не включена до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 №971.

У 2006 році алглюкозидаза альфа була схвалена Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів і стала першим специфічним лікуванням хвороби Помпе.

ФЗТ за допомогою лікарського засобу алглюкозидаза альфа входить у консенсусні рекомендації щодо лікування пізньої форми хвороби Помпе (Американська асоціація нейром'язової та електродіагностичної медицини, 2012); клінічні рекомендації щодо пізньої форми хвороби Помпе, Іспанія, 2012; рекомендації щодо лікування лізосомних хвороб накопичення шляхом ферментнозамісної терапії, Малайзія, 2012; рекомендації (Хвороба Помпе: діагностика та лікування) канадської експертної групи засновані на доказах, 2016; рекомендації з діагностики, лікування та клінічного моніторингу юнаків та дорослих пацієнтів з хворобою Помпе, 2016, Бразилія; Європейський консенсус щодо початку та припинення ферментнозамісної терапії у дорослих пацієнтів із

хворобою Помпе, 2017; рекомендації щодо інфантильної та ізньої форми хвороби Помпе, Іран, 2021.

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

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 22.05.2022 р. №25/16688/2-25, станом на 2025 кількість пацієнтів з хворобою Помпе, які отримують алглюкозидазу альфа, становить [REDACTED].

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Відповідно до попередніх рекомендацій для лікарського засобу алглюкозидаза альфа в 2022 році було укладено договір керованого доступу, згідно з яким пацієнти отримують даний лікарський засіб.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 26.06.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи, рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів щодо лікування цього захворювання, вищезазначені результати оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки, а також враховуючи попередні рекомендації уповноваженого органу, які залишаються актуальними (відповідно до висновку з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу алглюкозидаза альфа за тим же показанням – лікування пацієнтів з хворобою Помпе від 26.09.2022): лікарський засіб алглюкозидаза альфа рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу, з одночасною розробкою уніфікованого клінічного протоколу.

Крім того, варто розглянути питання включення лікарського засобу алглюкозидаза альфа до Державного формуляра лікарських засобів.

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.