



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: ларонідаза**

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 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: 16.07.2025.

Державна оцінка медичних технологій (далі – ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза за показанням лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу (далі – МПС) була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту б пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25).

У 2022 році уповноваженим органом було проведено ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза за тим же показанням – лікування пацієнтів з МПС I типу (висновок уповноваженого органу від 01.09.2022¹).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 16.07.2025 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:²

АЛЬДУРАЗИМ®, концентрат для розчину для інфузій, 1 мл розчину містить 100 одиниць дії (ОД) (приблизно 0,58 мг) ларонідази, № 1: по 5 мл у флаконі, по одному флакону у картонній коробці.

Виробники: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ енд Ко.КГ, Німеччина; Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія.

Заявник: Санофі Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АЛЬДУРАЗИМ®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ларонідаза / Laronidase

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

1 мл розчину містить 100 одиниць дії (ОД) (приблизно 0,58 мг) ларонідази; *допоміжні речовини*: натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, натрію гідрофосфат гептагідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендований режим дозування – 100 ОД на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії. Початкова швидкість інфузії становить 2 ОД/кг/год, яку можна збільшувати через кожні 15 хв при нормальній переносимості до максимальної швидкості – 43 ОД/кг/год. Весь необхідний об'єм розчину необхідно ввести протягом приблизно 3-4 годин.

Терапія має проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з МПС I або з іншими спадковими метаболічними захворюваннями. Введення лікарського засобу необхідно проводити у відповідному клінічному відділенні з обладнанням для реанімації та інтенсивної терапії, готовим до застосування на випадок виникнення невідкладних станів.

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

¹<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/1.-vysnovok-upovnovazhenogo-orgynu-z-derzhavnoi%CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu-laronidaza-vid-01.09.2022.pdf>

² <http://www.drlez.com.ua/>

АЛЬДУРАЗИМ®, реєстраційне посвідчення: UA/8093/01/01, термін дії РП необмежений з 03.08.2018³

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

Ферменти. Ларонідаза. Код АТХ А16А В05.

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 (лист МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25) вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з МПС I типу.

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

Мукополісахаридоз I типу (МПС I, α -L-ідуронідазова недостатність): довготривала ферментозамісна терапія (далі – ФЗТ), лікування проявів захворювання, не пов'язаних з ураженням нервової системи.

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 з урахуванням підпункту 6 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, МОЗ просить провести державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою щодо лікарського засобу ларонідаза для лікування пацієнтів з МПС I типу.

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

Слід зазначити, що забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки». Метою цієї Концепції є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального

³ <http://www.drllz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=5D8D3D2E3B73528EC2258C910028F8A8>

харчування, а також психологічного супроводу. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016-2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН⁴.

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 I типу – це рідкісне спадкове метаболічне захворювання, що належить до лізосомних хвороб накопичення, група мукополісахаридози.

Порушення метаболізму при МПС I типу спричинене недостатністю лізосомального ферменту альфа-L-ідуронідази, який необхідний для катаболізму глікозаміногліканів (далі - ГАГ). Цей фермент каталізує гідроліз кінцевого альфа-L-ідуронового залишку дерматансульфату та гепарансульфату у багатьох тканинах. У разі його недостатності відбувається накопичення нерозщеплених субстратів у лізосомах клітин, що призводить до прогресуючого ураження різних органів і тканин.

Локалізація та ступінь накопичення ГАГ залежать від типу ураженої тканини та швидкості метаболізму в ній. МПС I типу має хронічний, прогресуючий перебіг.

Пацієнти з МПС I типу поділяються на три підгрупи (фенотипи) відповідно до клінічних синдромів – Гурлер, Гурлер-Шейє та Шейє. Їх не можна розрізнити за допомогою звичайних діагностичних процедур, оскільки у всіх пацієнтів спостерігається недостатня активність альфа-L-ідуронідази і виділення надмірної кількості гепарансульфату і дерматансульфату. Фенотип пацієнтів визначається на основі симптомів та їх тяжкості. Синдром Гурлер є найбільш важким клінічним фенотипом, синдром Гурлер-Шейє є проміжним клінічним фенотипом, а синдром Шейє характеризується більш м'яким клінічним фенотипом. Проте, існує значна неоднорідність тяжкості і сукупності симптомів у межах кожного клінічного фенотипу, крім того, є значне співпадіння симптомів трьох синдромів.

За міжнародною класифікацією ВООЗ МКХ-11 мукополісахаридоз I типу має код 5C56.30 (Mucopolysaccharidosis type 1)⁵.

За інформацією бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD⁶) МПС I типу однаково розповсюджений серед чоловіків та жінок, з частотою 1 випадок на 100 000 новонароджених для тяжкої форми та захворюваністю 1 випадок на 500 000

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁵ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/579>

⁶ <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-i/>

новонароджених для легкої форми. Захворюваність на МПС в сукупності складає 1 випадок на 25 000 осіб. Однак рідкісні захворювання, особливо легкі форми МПС часто невірно діагностуються або не діагностуються, що ускладнює визначення реальної захворюваності та поширеності.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet⁷) розповсюдженість МПС I типу оцінюється як 1 на 100 000 населення, при цьому на синдром Гурлер припадає 57% випадків, на синдром Гурлер-Шейє 23% випадків, на синдром Шейє 20% випадків.

Відповідно даних Канадського товариства мукополісахаридозів і споріднених захворювань (Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases⁸) підраховано, що у Британській Колумбії в 1 з 100 000 новонароджених буде синдром Гурлер, у 1 з 500 000 новонароджених буде синдром Шейє, та у 1 на 115 000 новонароджених буде синдром Гурлер-Шейє.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 22.05.2025 №25/16688/2-25, кількість пацієнтів, яким призначено ларонідазу складає [REDACTED] ([REDACTED]), а станом на 2022 рік кількість пацієнтів складала 18 осіб (4 дорослих пацієнти і 14 дітей).

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

Уповноваженим органом було проведено державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою у 2022 році лікарського засобу ларонідаза (АЛЬДУРАЗИМ®) для лікування пацієнтів з МПС I типу.

При проведенні повторного аналізу доказових даних щодо підходів до лікування пацієнтів з МПС I типу, виконано 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 нових галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України.

За даними **Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу»**, затвердженого наказом МОЗ України від **23.02.2015 № 90⁹** специфічне лікування пацієнтів з МПС I типу здійснюється за допомогою ФЗТ та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі –

⁷ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/579?name=MPS1&mode=name>

⁸ <https://www.mppsociety.ca/what-is-hurler-syndrome/>

⁹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/mukopolisaharydozy/>

ТГСК). Вибір лікування залежить від фенотипу, віку та неврологічного стану пацієнта.

Призначення ФЗТ пацієнтам з МПС I типу здійснюється з урахуванням критеріїв включення та виключення, отриманими в результаті підтверджуючої лабораторної діагностики та за даними початкової оцінки стану пацієнтів фахівцями мультидисциплінарної команди.

Специфічним методом лікуванням МПС I типу є ФЗТ з використанням лікарського засобу ларонідаза. ФЗТ планують в момент постановки діагнозу, і вона є частиною комплексної програми лікування.

ФЗТ рекомендована всім пацієнтам з МПС I типу, у яких практично відсутні когнітивні порушення.

Існують дані, що ТГСК рекомендована пацієнтам з важкою формою МПС I (синдром Гурлер) у віці до 2-х років та із коефіцієнтом когнітивного розвитку > 70. Пацієнтам з МПС I типу (синдром Гурлер), які перенесли ТГСК, необхідно запропонувати ФЗТ з моменту постановки діагнозу. Терапію слід продовжувати до повного приживлення, після цього ФЗТ можна припинити.

Критерії включення для проведення ФЗТ

1. Пацієнти, у яких лабораторно підтверджено:

- недостатність/відсутність активності лізосомного ферменту α -L-ідуронідази, визначеної у відповідній тканині, наприклад, у лейкоцитах або культивованих фібробластах шкіри, з визначенням рівня принаймні ще одного іншого сульфатазного ферменту, з метою виключення множинної сульфатазної недостатності;

- підвищення екскреції ГАГ у добовій сечі пацієнта з виявленням аномальних фракцій гепарансульфату та дерматансульфату.

2. Пацієнти, у яких виявлені ознаки клінічної форми синдромів Гурлер-Шейє та Шейє.

3. Пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), яким планується проведення ТГСК.

Критерії виключення (припинення) ФЗТ

1. Виражені симптоми ураження нервової системи з прогресуючим формуванням когнітивної недостатності, підтвержені результатами дослідження інтелектуального розвитку пацієнта.

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

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

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

5. Пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), яким не планується проводити ТГСК.

6. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю.

7. Порухення плану клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень для проведення оцінки ефективності ФЗТ та порушення графіку проведення внутрішньовенних вливань.

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

Оцінка ефективності ферментної замісної терапії

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

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

3. 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 I типу, де здійснюється проведення ФЗТ, у день проведення внутрішньовенних вливань.

4. 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;
- в) позитивна динаміка темпів фізичного розвитку;
- г) нормалізація сну;
- д) зменшення екскреції ГАГів в добовій сечі хворого (визначається двічі на рік).

Лікарський засіб ларонідаза не включений до сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971¹⁰.

За результатами повторного пошуку міжнародних клінічних настанов та рекомендацій наукових товариств інших країн, уповноваженим органом не виявлено оновлених документів, що містили б нові підходи та рекомендації щодо лікування пацієнтів з МПС I типу.

Відповідно до рекомендацій та клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн (Керівництво по лікуванню мукополісахаридозу I типу, Бразилія, 2009 рік¹¹, рекомендації Європейського консенсусу 2011 року¹², рекомендації щодо ауто- та алогенної ТГСК Американського товариства з

¹⁰ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

¹¹ [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00675-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext)

¹² <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-55>

трансплантації крові та кісткового мозку, 2015 рік¹³ та 2020 рік¹⁴), а також публікацій підготовлених профільними спеціалістами з ведення МПС щодо діагностики, клінічних проявів та сучасних методів лікування (Kubaski et al., 2020¹⁵, Hampe et al., 2021¹⁶), інформація з яких вже була детально представлена у висновку уповноваженого органу за 2022 рік встановлено наступне:

- специфічне лікування МПС I типу базується на ФЗТ ларонідазою та алогенній ТГСК;
- вибір лікувальної тактики залежить від форми захворювання, віку пацієнта та стану центральної нервової системи;
- ТГСК є методом вибору при тяжкій формі МПС I типу (синдром Гурлер), якщо її проведено на ранньому етапі (у дітей до 2-2,5 років) і за наявності збережених або лише помірно порушених когнітивних функцій, оскільки саме цей метод здатен впливати на ЦНС
- ФЗТ покращує соматичні прояви захворювання, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, не впливає на перебіг ураження нервової системи. Вона рекомендована пацієнтам без тяжких когнітивних порушень, а також як підтримка до та після ТГСК.
- комбіноване застосування ФЗТ і ТГСК може посилити лікувальний ефект без негативного впливу на приживлення трансплантату.

Додатково під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою були знайдені оновлені Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії **Програма “Ліки, що рятують життя” – Мукополісахаридоз I типу – Департамент охорони здоров'я Австралії (Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I disease (MPS I) through the Life Saving Drugs Program), 2024 року**, основні положення яких не змінились з 2022 року¹⁷. Пацієнти, які можуть отримати лікування ларонідазою через програму “Ліки, що рятують життя” мають відповідати наступним критеріям:

- підтверджений діагноз МПС I типу;
- без важких нейрокогнітивних порушень або супутніх захворювань, що знижують ефективність ФЗТ;
- дотримуються режиму лікування та погоджуються на щорічну переоцінку ефективності терапії.

Критеріями для початку лікування є:

- підтверджений дефіцит альфа-L-ідуронідази або 2 патогенні мутації в гені IDUA;

¹³https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Indications_for_Auto_and_All.pdf

¹⁴ [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(20\)30114-2/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(20)30114-2/fulltext)

¹⁵ Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K et al. Mucopolysaccharidosis Type I. Diagnostics (Basel). 2020 Mar 16;10(3):161. doi: 10.3390/diagnostics10030161, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151028/>

¹⁶ Hampe CS, Wesley J, Lund TC et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. Biomolecules. 2021; 11(2):189. <https://doi.org/10.3390/biom11020189>, <https://doi.org/10.3390/biom11020189>

¹⁷ https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-09/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-i-mps-i-guidelines_0.pdf

- наявність щонайменше одного ускладнення (дихальні, серцеві, суглобові або легеневі порушення);

- для дітей до 5 років – лікування може бути призначене навіть до появи симптомів, якщо прогнозується тяжкий перебіг.

При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році лікарського засобу ларонідаза як компаратори розглядалися ТГСК + ларонідаза та найкраща підтримуюча терапія (далі – НПТ). Згідно з актуальними регуляторними переліками та клінічною практикою в Україні ларонідаза є наразі єдиним лікарським засобом для лікування пацієнтів із МПС I типу. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затвердженого наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90 специфічне лікування пацієнтів з МПС I типу здійснюється за допомогою ФЗТ та ТГСК. Пацієнтам з МПС I типу, яким планується ТГСК, необхідно запропонувати ФЗТ з моменту постановки діагнозу, та продовжити ФЗТ до повного приживлення трансплантату. Тому НПТ та ТГСК + ларонідаза залишаються релевантними компараторами станом на дату підготовки даного висновку.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ларонідази та ТГСК + ларонідаза.

Повторний пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу проведено в базах даних PubMed та The Cochrane Library database.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку ларонідази у порівнянні з ТГСК в комбінації з ларонідазою при лікуванні пацієнтів з МПС I типу.

Досліджувана популяція: діти з МПС I типу.

Досліджуваний лікарський засіб: ларонідаза (laronidase), 100 ОД (приблизно 0,58 мг) на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії.

Медична технологія порівняння: ТГСК + ларонідаза.

Основні досліджувані результати: рівень глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі; рухливість суглобів; виживаність; показники нейрокогнітивного розвитку; антропометрія (вимір зросту, маси тіла та окружності голови).

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу; у випадку відсутності систематичних оглядів та мета-аналізів пошук охоплює рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди,

публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку щодо компаратору – ТГСК + ларонідаза: Mucopolysaccharidosis type I, Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome, Quality of Life, Alpha-L-Iduronidase, Laronidase, Enzyme Replacement Therapy, Glycosaminoglycans, hematopoietic cell transplantation, transplantation, allogeneic transplantation. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

За результатами пошуку згідно визначених критеріїв у базі даних PubMed та The Cochrane Library database було знайдено 147 публікацій, після вчитки заголовків було відібрано 17 публікацій для подальшого вивчення. Після повнотекстової вчитки 15 публікацій було відхилено через невідповідність клінічному питанню. Для подальшого аналізу було відібрано 2 публікації Eisengart et al., 2018¹⁸ (що відповідала PICO) та Eisengart et al., 2013¹⁹ (з метою додаткової інформації).

Оскільки дані дослідження вже були проаналізовані уповноваженим органом у 2022 році, їхніх оновлень в результаті повторного пошуку виявлено не було, тому висновки щодо клінічної ефективності та безпеки ларонідази порівняно з ТГСК залишаються незмінними та актуальними станом на дату підготовки даного висновку.

Метою **обсерваційного ретроспективного дослідження** описаного в публікації **Eisengart et al., 2018** була кількісна оцінка довгострокових результатів для пацієнтів з МПС I типу (синдром Гурлер). Результати порівнювали у трьох групах пацієнтів:

- група ФЗТ (n = 18) – пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), які отримували виключно монотерапію ФЗТ з раннього віку до останнього дня спостереження або смерті;

- група ТГСК+ФЗТ (n = 54) – пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), які перенесли трансплантацію починаючи з 2002 року. З них 42 пацієнта отримували ФЗТ до та після трансплантації (в середньому 8 тижнів), решта 12 пацієнтів не отримували ФЗТ;

- група без лікування (n = 21) – пацієнти, які не отримували лікування з причини відсутності донорів для ТГСК в часи коли ФЗТ ще не використовували для лікування МПС I типу.

Отже, за результатами аналізу дослідження встановлено, що комбіноване лікування ТГСК та ФЗТ демонструє кращі показники виживаності та нижчу частоту ускладнень у пацієнтів з МПС I типу (синдром Гурлер) порівняно з монотерапією ФЗТ або відсутністю лікування. У групі ТГСК+ФЗТ виживаність становила 83% (95% CI: 73, 93%), тоді як у групі ФЗТ цей показник дорівнював

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517765/>

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974573/>

45% (95% CI: 21, 70%), а в групі без лікування лише 10% (95% CI: 0, 23%). Відповідно пацієнти з групи ФЗТ мали гіршу виживаність порівняно з групою ТГСК+ФЗТ (HR = 2,6; p = 0,033), тоді як пацієнти без лікування мали гірші результати порівняно з тими, хто отримував ФЗТ (HR = 2,3; p = 0,008). Медіанний вік смерті в групі без лікування складав 6,4 років, у групі ФЗТ – 9,0 років, причому цей показник залишався подібним навіть у разі раннього початку ФЗТ до 3 років (8,9 років). Подібні тенденції спостерігались у підгрупі дітей, які розпочали лікування до 3 років: між групами без лікування та ФЗТ (HR = 2,4; p = 0,046) та між ФЗТ і ТГСК+ФЗТ (HR = 2,5; p = 0,089).

Щодо ускладнень, у пацієнтів, які отримували лише ФЗТ, через 14 років спостереження гідроцефалія спостерігалась у 27% випадків, тоді як у групі ТГСК+ФЗТ - 0% (p = 0,036). Частота компресії шийного відділу спинного мозку в групі ФЗТ становила 51%, а у групі ТГСК+ФЗТ – 16% (p = 0,039). Обмеження аналізу лише пацієнтами, які розпочали лікування до 3-річного віку, підтвердило перевагу ТГСК+ФЗТ: гідроцефалія – 40% у групі ФЗТ проти 0% у ТГСК+ФЗТ (p = 0,010), компресія спинного мозку – 67% проти 16% (p = 0,013).

Метою іншого **обсерваційного дослідження**, представленого у публікації **Eisengart, et al., 2013**, було дослідження впливу внутрішньовенної ФЗТ на когнітивні функції у пацієнтів з МПС I типу (синдром Гурлер), яким провели ТГСК. Дослідження включало 19 дітей з синдромом Гурлер, які отримали лікування ТГСК, починаючи з 2002 року та були розділені на 2 групи: група ФЗТ+ТГСК (n = 9), що отримувала лікування починаючи з 2005 року та пройшли нейропсихологічну оцінку до та через 1 та 2 роки після трансплантації, та група ТГСК (n = 10), що з 2002 по 2005 рік отримувала лише ТГСК.

Результати аналізу даного дослідження детально представлені у висновку уповноваженого органу 2022 року та демонструють, що комбіноване лікування ФЗТ+ТГСК асоціюється з кращими когнітивними та загальними клінічними результатами (зокрема зниження кількості летальних випадків та покращення приживлення трансплантату після ТГСК) у дітей з МПС I типу порівняно із застосуванням лише ТГСК.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ларонідази та НПТ.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку ларонідази у порівнянні з НПТ при лікуванні пацієнтів з МПС I типу.

Досліджувана популяція: діти та дорослі пацієнти з МПС I типу.

Досліджуваний лікарський засіб: ларонідаза (laronidase), 100 ОД (приблизно 0,58 мг) на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії.

Медична технологія порівняння: НПТ.

Основні досліджувані результати: форсована життєва ємність легень (далі – ФЖЄЛ); абсолютна відстань, подолана пацієнтом під час тесту з 6-хвилинної

ходьби (6MWT); рівень ГАГ у сечі; рухливість суглобів; індекс нічного апное-гіпноное; зменшення об'єму печінки; антропометрія (вимір зросту, маси тіла та окружності голови).

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, РКД, 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: Mucopolysaccharidosis type I, Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome, Hurler-Scheie, Scheie, Enzyme Replacement Therapy, best supportive care, Quality of Life, Alpha-L-Iduronidase, Laronidase, Glycosaminoglycans. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial, full-text, English. Роки пошуку з 2012 по 2025 рік включно. Пошук літератури був обмежений англомовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті оновленого пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed та The Cochrane Library database було знайдено 15 публікацій. Після вчитки заголовків та абстрактів 6 систематичних оглядів та/або мета-аналізів були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню (Dornelles AD, et al., 2017²⁰; Jameson E, et al., 2019²¹; R P El Dib, et al., 2007²²; Xue Y, et al., 2016²³; Pantel JT, et al., 2018²⁴; Huang L, et al., 2025²⁵). Після повнотекстової вчитки та детального вивчення відповідності публікацій визначеному досліджуваному питанню було розглянуто 2 публікації: Jameson E, et al., 2019, що була проаналізована уповноваженим органом у 2022 році, та Huang L, et al., 2025.

Метою систематичного огляду Huang L, et al., 2025 було визначити найефективнішу терапію для кожного підтипу МПС та надати рекомендації для клінічної практики. Щодо лікування МПС I типу в систематичному огляді оцінювали клінічну ефективність ларонідази та пентосану полісульфату, що не відповідає вищезазначеному клінічному питанню. В той час автори систематичного огляду Jameson E, et al., 2019 мали на меті оцінити ефективність та безпеку ФЗТ ларонідазою у пацієнтів з МПС I порівняно з плацебо, що відповідає вищезазначеному клінічному питанню.

Враховуючи вищезазначене, інформація щодо порівняльної клінічної ефективності ФЗТ (ларонідаза) для лікування МПС I типу, що була представлена

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859139/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211405/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050087/>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920513/>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623569/>

²⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12049060/>

у висновку 2022 року за даними Jameson E, et al., 2019, залишається актуальною станом на дату підготовки даного висновку.

За результатами оцінки методологічної якості згідно з адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses), уповноваженим органом було встановлено, що публікація Jameson et al., 2019 має високу методологічну якість.

У систематичному огляді автори розглядали дві стратегії втручання порівняно з плацебо:

1) ФЗТ із застосуванням ларонідази протягом щонайменше одного місяця, коли ТГСК не проводиться;

2) ФЗТ з ларонідазою, яку призначали протягом принаймні одного місяця до проведення ТГСК у дітей (до 16 років).

За результатами систематичного огляду, детальний аналіз якого представлено у висновку уповноваженого органу 2022 року, встановлено що:

- при застосуванні ларонідази спостерігається швидке зниження екскреції ГАГ порівняно з плацебо (на 26 тижні встановлено середнє зниження на 54% в групі ларонідази у порівнянні з збільшенням на 47,3% в групі плацебо ($p < 0,001$), докази низької якості);

- при застосуванні ларонідази через 26 тижнів збільшився відсоток прогнозованої нормальної ФЖЄЛ в середньому на 5,6% у порівнянні з групою плацебо (медіана 3,0; $p = 0,009$), MD (середня різниця) 5,60 (95%, СІ від 1,24 до 9,96) (докази низької якості);

- через 26 тижнів в групі ларонідази середнє збільшення показнику 6MWT складало 38,1 метра у порівнянні з групою плацебо (медіана 38,5; $p = 0,066$); суттєвої різниці між групами не спостерігалось – MD 38,1 (95%, СІ від -1,68 до 77,88), докази низької якості;

- у всіх пацієнтів за виключенням одного в групі ларонідази виникла щонайменше 1 несприятлива подія, більшість з яких були пов'язані з перебігом МПС I типу, більшість з них були легкими та не потребували медичного втручання або переривання інфузії; суттєвої різниці між групами не виявлено (32% в групі ларонідази та 48% в групі плацебо; OR 0,51, 95%, СІ від 0,15 до 1,71), докази низької якості);

- в групі ларонідази у 91% пацієнтів виробилися антитіла IgG, середній час (SD) до сероконверсії складав 52,6 дня (від 20 до 106); до кінця дослідження рівні більшості антитіл знижувалися (докази дуже низької якості);

- після 26 тижнів лікування середнє значення індексу апное-гіпопное знизилось на 3,6 події на годину в групі ларонідази порівняно з групою плацебо ($p = 0,145$); результати post hoc аналізу підгруп пацієнтів, у яких на початковому рівні індекс апное-гіпопное вказував на апное уві сні, показав, що група ларонідази мала середнє зниження на 6 подій на годину сну під час дослідження

порівняно з групою плацебо, яка мала середнє збільшення на 0,3 події на годину. (перевага від лікування на 11,4 події на годину була значущою при $p = 0,014$);

- зміни індексу інвалідності (Disability Index) відповідно до опитувальників SNAQ та HAQ після досліджуваного лікування були незначними та не відрізнялися між групами (докази низької якості);

- протягом 26 тижнів в жодній з груп не було смертельних випадків (докази низької якості).

- в групі ларонідази **72%** учасників з аномальними об'ємами печінки на вихідному рівні досягли нормальних об'ємів на 26 тижні у порівнянні з **21%** в групі плацебо; в цілому спостерігалася значна різниця на користь групи ларонідази: середній об'єм печінки зменшився на 18,9% в групі ларонідази та збільшився на 1,3% в групі плацебо, MD 20,00 (95%, CI від 8,93 до 31,07).

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 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 (далі – ЛЗ) з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет ЛЗ ларонідаза для лікування пацієнтів з МПС I типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на ЛЗ з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ України №25/16688/2-25 від 22.05.2025.

Як вже було зазначено у п. 3 медичними технологіями порівняння для ЛЗ ларонідаза є НПТ та ТГСК + ларонідаза. Проте відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою ларонідаза є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС I типу, що забезпечується пацієнтам в Україні. У зв'язку із цим, аналіз впливу на показники бюджету проведено з урахуванням пацієнтів, що наразі отримують ларонідазу, розрахунок витрат для НПТ не проводився.

Вхідні дані для розрахунків представлено у таблиці 1. Звертаємо увагу, що для модельних розрахунків було розраховано дози ЛЗ ларонідаза з урахуванням, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг. Джерелом ціни на досліджуваний ЛЗ є додаток до листа МОЗ №25/16688/2-25 від 22.05.2025, у якому зазначена закупівельна ціна без ПДВ за договором керованого доступу (за 2024 рік).

Щодо ТГСК, то відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «МПС I типу» пацієнтів з важкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) рекомендовано забезпечити ФЗТ з моменту постановки діагнозу та до повного приживлення трансплантату. Проте, у зв'язку із тим, що час до повного приживлення трансплантату (протягом якого пацієнта необхідно забезпечити ларонідазою) є індивідуальним показником, що залежить від клінічної ситуації кожного пацієнта, у таблиці 1 представлено вартість проведення алогенної ТГСК без витрат на ларонідазу.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ларонідази, а також витрат на проведення ТГСК для лікування МПС I типу на одного пацієнта

| Заявлений ЛЗ – ларонідаза | | |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Форма випуску та дозування | концентрат для розчину для інфузій, 100 ОД/мл, № 1: по 5 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці | |
| Схема застосування, ОД/кг | 100 | |
| Кратність застосування на рік | 52 | |
| Ціна за 1 флакон, грн | | |
| | <i>Дорослі</i> | <i>Діти</i> |
| Кількість флаконів на 1 введення | 14 | 6 |
| Витрати на 1 введення, грн | | |
| Витрати на пацієнта на 1 рік, грн | | |
| Медична технологія порівняння – ТГСК* | | |
| | <i>Від родинного донора</i> | <i>Від неродинного донора</i> |
| Вартість алогенної ТГСК з донорським етапом, грн** | 1 874 969,08 | 2 484 470,00 |
| Посттрансплантаційний супровід пацієнта з 180-го до 360-го дня, грн | 168 448,31 | |
| Вартість проведення алогенної ТГСК, грн | 2 043 417,39 | 2 652 918,31 |

*у даному аналізі використано тарифи згідно з постановою КМУ від 18 грудня 2019 р. № 1083 “Про затвердження переліку послуг та тарифів на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, які надаються учасниками пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів”, що відповідає даним, які було використано у висновку

уповноваженого органу від 01.09.2022 (відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22), та які є актуальними станом на дату підготовки даного висновку
**тариф включає посттрансплантаційний супровід до 180-го дня

Отже, витрати на одне введення ларонідази одному дорослому пацієнту з МПС I типу становлять ██████████ грн, одній дитині – ██████████ грн; витрати на один рік лікування одного дорослого пацієнта – ██████████ грн, однієї дитини – ██████████ грн. Вартість проведення аlogenної ТГСК від родинного донора становить 2 043 417,39 грн, від неродинного – 2 652 918,31 грн.

Додатково зауважуємо, що порівняно з даними у висновку уповноваженого органу від 01.09.2022 ціна флакону ларонідази ██████████.

Відповідно до додатку до листа МОЗ України №25/16688/2-25 від 22.05.2025, кількість пацієнтів, яким призначено ларонідазу становить ██████████ (██████████).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «МПС I типу» ФЗТ рекомендована всім пацієнтам з МПС I типу з проміжною та легкою формою захворювання (синдромом Гурлер-Шейє та синдром Шейє), в той час як ТГСК рекомендована пацієнтам з важкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) у віці до 2-х років та із коефіцієнтом когнітивного розвитку > 70. Проте звернення МОЗ не містить даних щодо того, яка кількість дітей є у віці до 2-х років та потенційно може отримати ТГСК, лише дані щодо кількості дітей, яким призначено ларонідазу. Тому аналіз впливу на показники бюджету проведено тільки з урахуванням пацієнтів, які наразі отримують ларонідазу. Враховуючи кількість пацієнтів, яким призначено ларонідазу та витрати на рік лікування одного пацієнта, що були розраховані на основі закупівельної ціни без ПДВ за договором керованого доступу (за 2024 рік) (таблиця 1), у таблиці 2 представлено орієнтовні результати аналізу впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні когорти пацієнтів ларонідазою.

Таблиця 2. Орієнтовні результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні ЛЗ ларонідаза

| | 1 рік |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Кількість пацієнтів | |
| Кількість пацієнтів, яким призначено ларонідазу (додаток до листа МОЗ України №25/16688/2-25 від 22.05.2025) | ██████████ |
| • дорослі | ██████████ |
| • діти | ██████████ |
| Орієнтовні витрати на всю популяцію пацієнтів, грн | |
| Орієнтовні витрати на ларонідазу та вплив на бюджет, грн | ██████████ |

| | | |
|-----------|--|--|
| • дорослі | | |
| • діти | | |

Отже, з використанням закупівельної ціни без ПДВ на ларонідазу за договором керованого доступу (за 2024 рік), що зазначена у додатку до листа МОЗ №25/16688/2-25 від 22.05.2025, орієнтовні витрати на закупівлю ЛЗ ларонідаза для когорти пацієнтів () для лікування МПС I типу становлять грн.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що орієнтовний вплив на бюджет щодо витрат на ларонідазу буде .

Додатково зауважуємо, що , кількості пацієнтів та зміна вікового складу когорти (кількість дітей , кількість дорослих , що в цілому призвело до загальної кількості пацієнтів) призвело до того, що витрати на закупівлю ЛЗ ларонідаза на порівняно з даними у висновку уповноваженого органу від 01.09.2022 (за стандартизованим підходом).

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 (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 16.07.2025 відповідно до звернення МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та листа уточнення від 22.05.2025 №25/16688/2-25 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу на виконання підпункту б

пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (далі – Порядок). Відповідно до п.22 Порядку 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 ларонідази для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу 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)

МПС I типу належить до рідкісних спадкових лізосомальних хвороб накопичення з прогресуючим ураженням багатьох органів і тканин внаслідок дефіциту ферменту α -L-ідуронідази, який необхідний для катаболізму глікозаміногліканів. Пацієнти з МПС I типу поділяються на три підгрупи (фенотипи) відповідно до клінічних синдромів, які визначаються на основі симптомів та їх тяжкості: Гурлер (найбільш важкий клінічний фенотип), Гурлер-Шейє (проміжний варіант) та Шейє (більш м'який клінічний фенотип).

Пацієнти з МПС I типу потребують позитивної ферментозамісної терапії (далі – ФЗТ). В Україні ларонідаза (АЛЬДУРАЗИМ®) – єдиний препарат для ФЗТ у хворих з МПС I типу, альтернативні лікарські засоби відсутні. Отже, аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки ларонідази проводили з такими компараторами – плацебо/НПТ, а також комбінація ФЗТ з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).

Оцінку здійснювали за систематичним оглядом та обсерваційними дослідженнями, які були проаналізовані уповноваженим органом раніше у 2022 році при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою. Інших оновлених даних щодо клінічної ефективності та безпеки ларонідази порівняно з плацебо/НПТ на основі відкритої інформації знайдено не було. Дані наведені в публікаціях Eisengart et al., 2013, 2018 та Jameson E, et al., 2019 демонструють, що у пацієнтів з МПС I типу застосування в лікуванні ларонідази сприяло швидкому зниженню екскреції ГАГ (на 54%), значення індексу апное-гіпноное, зменшенню на 18,9% середнього об'єму печінки, покращенню показників ФЖЄЛ, збільшенню показника виживаності (45% проти 10% в групі плацебо) і медіанного віку смерті (9,0 років проти 6,4 років в групі плацебо). Найкращі результати при лікуванні МПС I типу було отримано при застосуванні ларонідази у комбінації з ТГСК, де виживаність становила 83%.

Окрім цього, було продемонстровано, що комбіноване лікування ФЗТ+ТГСК асоціюється з кращими когнітивними та загальними клінічними результатами (зокрема зниження кількості летальних випадків та покращення

приживлення трансплантату після ТГСК) у дітей з МПС I типу порівняно із застосуванням лише ТГСК. Щодо віддалених наслідків, то у пацієнтів, які отримували лише ФЗТ, через 14 років спостереження гідроцефалія мала місце у 27% випадків, частота компресії шийного відділу спинного мозку – у 51%, тоді як в групі ТГК+ФЗТ – відповідно 0% і 16%.

Безпечність:

За даними наведеного вище систематичного огляду суттєвих відмінностей у побічних реакціях між групами ларонідази та плацебо/НПТ при лікуванні пацієнтів із МПС I типу не було виявлено, профілі безпеки були подібними.

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, а передбачає лише проведення аналізу впливу на показники бюджету 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 ларонідази для лікування когорти пацієнтів з [REDACTED] ([REDACTED]) за усередненими значеннями ваги пацієнтів орієнтовно становитимуть [REDACTED] грн, а отже, вплив на бюджет на 1 рік буде [REDACTED].

Якість доказових даних:

За результатами оцінки методологічної якості згідно з адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses), уповноваженим органом було встановлено, що публікації Eisengart et al., 2013, 2018 та Jameson et al., 2019 мають високу методологічну якість.

Організаційні критерії:

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

Лікарський засіб ларонідаза (АЛЬДУРАЗИМ®) для лікування МПС I типу рекомендований у якості основного або у комбінації з аlogenною ТГСК, як національними, так і міжнародними клінічними настановами:

- Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затвердженого наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90.

- Рекомендації Європейського консенсусу 2011 року: Замісна ензимотерапія

та/або трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин при встановленні мукополісахаридозу I типу.

- Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії: Програма “Ліки,

що рятують життя” – Мукополісахаридоз I типу – (Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I disease (MPS I) through the Life Saving Drugs Program), 2024 року.

- Керівництво по лікуванню мукополісахаридозу I типу, Бразилія, 2009 рік

(Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I, 2009).

- Рекомендації щодо ауто- та алогенної ТГСК Американського товариства

трансплантації крові та кісткового мозку, 2015 рік та 2020 рік.

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

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 22.05.2025 №25/16688/2-25, кількість пацієнтів, яким призначено ларонідазу складає [REDACTED] ([REDACTED]).

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Лікарський засіб ларонідаза не включений до сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971.

Ларонідаза є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС I типу, що забезпечується пацієнтам в Україні.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 03.07.2025, було надано наступні рекомендації.

1. Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, результати оцінки клінічної ефективності та безпечності, відсутність альтернативних ЛЗ у Державному реєстрі лікарських засобів України, а також, беручи до уваги попередні рекомендації 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, Експертним комітетом з ОМТ рекомендовано продовження державних закупівель лікарського засобу ларонідаза (АЛЬДУРАЗІМ®) за показанням для лікування пацієнтів із мукополісахаридозом I типу за договорами керованого доступу для здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

2. Рекомендовано пройти процедуру включення до Державного формуляра лікарських засобів для ЛЗ ларонідаза (АЛЬДУРАЗІМ®) за показанням лікування мукополісахаридозу I типу у дорослих та дітей.

3. Рекомендовано переглянути уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затвердженого наказом МОЗ України від 23.02.2015 р. №90 з метою його актуалізації.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.