



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: агалсидаза бета

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 04.08.2025.

Державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій; по 5 мг або по 35 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці, за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі 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 (листи МОЗ України від 05.05.2025 № 25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25).

Звертаємо увагу, що у 2022 році уповноваженим органом уже було проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі (висновок уповноваженого органу від 26.09.2022¹). У 2023 році було проведено державну ОМТ лікарського

¹<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2.-vysnovok-upovnovazhenogo-organy-z-derzhavnoi%CC%88-ocinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoju-proceduroyu-agalsydaza-beta.pdf>

засобу агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі та за результатами первинної та фахової експертизи заяви, досьє, що були надані заявником, сформовано висновок уповноваженого органу від 09.10.2023² та рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 04.08.2025 р. в Державному реєстрі лікарських засобів лікарський засіб агалсидаза бета представлений таким торговельним найменуванням:³

ФАБРАЗИМ®, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій, по 5 мг або по 35 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник – Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія.

Заявник – Санофі Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФАБРАЗИМ®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Агалсидаза бета/Agalsidase beta.

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

діюча речовина: агалсидаза бета (r-haGAL) (agalsidase beta (r-haGAL)); 1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета; після розчинення кожний флакон містить 5 мг/мл (або 35 мг/7 мл) агалсидази бета.

допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат.

5) форма випуску: порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування Фабразимом® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин.

Дозування

Рекомендована доза Фабразиму® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні.

Початкова доза не повинна перевищувати 0,25 мг/хв (15 мг/год), щоб запобігти виникненню можливої реакції на інфузію. Після підтвердження нормальної реакції організму на препарат можна поступово збільшувати дозу з кожною наступною інфузією.

Пацієнтам, які добре переносять інфузії, можна дозволити робити їх вдома. Рішення про переведення пацієнта на домашній режим введення інфузій приймається після оцінки клінічних даних та отримання рекомендацій лікаря. Пацієнти, у яких під час інфузій в домашніх умовах виникли небажані явища, повинні негайно припинити інфузію та звернутися за медичною допомогою. Надалі таким пацієнтам може бути необхідним введення інфузій в клінічних умовах. При

²<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-agalsydaza-beta-vid-09.10.2023.pdf>

³<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=76CD44A1D66A7A29C2258C9200239902>

прийомі препарату в домашніх умовах доза препарату та швидкість інфузії повинні залишатися незмінними; пацієнту не можна змінювати їх самостійно, без нагляду медичного працівника.

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

РП UA/10306/01/01, термін дії – необмежений з 28.11.2019.

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

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

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

Державну оцінку медичних технологій (далі – ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачає подання заяви. У листі зверненні МОЗ (від 05.05.2025 № 25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25) зазначено наступне показання: лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

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

Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А).

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 від 05.05.2025 № 25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25 зазначено, що державну ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу агалсидаза бета необхідно провести за показанням лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

Хворобу Фабрі включено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань⁴, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

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 харчування, а також

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

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 ООН⁵.

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 Фабрі – це рідкісна X-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, спричинена мутаціями в гені GLA (Xq21.3-q22). У більшості випадків дефект даного гена призводить до недостатньої кількості ферменту альфа-галактозидази А (α -Gal A). Даний фермент необхідний для щоденного метаболізму гліколіпідів в організмі, в першу чергу глоботріаозилцераміду (GL-3 або Gb3). Коли належний метаболізм GL-3 та інших подібних ліпідів не відбувається, GL-3 та його деацильована форма, lyso-Gb3, накопичується у лізосомах, що викликає каскад клітинних подій. У результаті прогресуюче накопичення глікофінголіпідів призводить до пошкодження клітин, що викликає широкий спектр симптомів від легких до важких, включаючи потенційно небезпечні для життя захворювання, такі як ниркова недостатність, серцева недостатність та інсульт, часто у відносно ранньому віці. Хвороба Фабрі є прогресуючою, деструктивною та потенційно небезпечною для життя хворобою⁶.

За даними бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORDD)⁷ розрізняють два основних фенотипи захворювання: тип 1 – класичний, і тип 2 – з пізнім початком. Обидва фенотипи призводять до ниркової недостатності та/або серцевих захворювань і ранньої смерті.

Чоловіки з класичним типом мають низьку або відсутню функціональну ферментативну активність α -Gal A (<3% від нормальної середньої активності) та помітне накопичення GL-3/Gb3 та пов'язаних з ними гліколіпідів у капілярах та дрібних кровоносних судинах, що викликає основні симптоми в дитинстві або підлітковому віці. До них належать:

- акропарестезії (нестерпний біль у руках і ногах, що виникає при фізичних навантаженнях, лихоманці, стресі тощо);
- ангіокератоми (скупчення червоних або синіх висипоподібних плям на шкірі);
- ангідроз або гіпогідроз (відсутність або помітне зниження потовиділення);
- шлунково-кишкові симптоми, включаючи біль у животі та спазми, а також часте випорожнення;
- характерна дистрофія рогівки (зіркоподібний малюнок рогівки, який спостерігається під час офтальмологічного обстеження за допомогою щільної лампи), яка не впливає на зір.

⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁶ <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/what-is-fabry-disease>

⁷ <https://rare-diseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>

Зі збільшенням віку системне відкладення GL-3/Gb3, особливо в серці, призводить до аритмій, гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), а потім до гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП), а в нирках – до прогресуючої протеїнурії, ниркової недостатності та ниркової недостатності, та/або до цереброваскулярних захворювань, включаючи транзиторні ішемічні атаки (ТІА) та інсульти.

На противагу цьому, чоловіки з фенотипом «пізнього початку» 2-го типу (раніше названі серцевими або нирковими варіантами) мають залишкову активність α -Gal A, не мають накопичення GL-3/Gb3 у капілярах та дрібних кровоносних судинах, і не виявляють ранніх проявів чоловіків 1-го типу (тобто акропарестезії, гіпогідрозу, ангіокератоми, дистрофії рогівки тощо). Вони переживають практично нормальне дитинство та підлітковий вік, і зазвичай мають захворювання нирок та/або серця у третьому-сьомому десятилітті життя.

Клінічні прояви у гетерозиготних жінок із сімей з класичним фенотипом 1 типу є варіабельними через випадкову інактивацію X-хромосоми та варіюються від безсимптомних до таких же тяжких, як у чоловіків з класичним фенотипом 1 типу. Гетерозиготні жінки з фенотипом «пізнього початку» 2-го типу можуть бути безсимптомними або розвивати ниркові чи серцеві прояви пізніше в житті. Приблизно 90% гетерозиготних жінок з класичним фенотипом 1 типу мають характерну дистрофію рогівки, тоді як гетерозиготні жінки 2 типу зазвичай не мають характерних змін рогівки або інших ранніх проявів 1 типу⁸.

Відповідно до міжнародної класифікації ВООЗ МКХ-11 хвороба Фабрі має код 5C56.01⁹

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання Orphanet станом на 2025 рік поширеність хвороби Фабрі при народженні становить приблизно 1/15 000, але хвороба Фабрі є недостатньо діагностованим станом, і частота може бути вищою¹⁰.

За оцінками NORDB, частота виникнення класичного фенотипу 1 типу у хлопчиків становить приблизно 1 на 40 000, але варіюється залежно від географічного регіону та раси, коливаючись від ~1 на 18 000 до 1 на 95 000, згідно з дослідженнями скринінгу новонароджених. Частота виникнення захворювання 2 типу з пізнім початком у чоловіків також варіюється залежно від демографічних даних, етнічної приналежності та раси, але щонайменше в 5-10 разів частіше, ніж у чоловіків з 1 типом з того ж регіону, етнічної групи чи раси.¹¹

Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 22.05.2025 №25/16688/2-25, станом на 2025 рік кількість пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні, які потребують застосування ФЗТ агалсидазою бета становить [REDACTED]. За даними висновку уповноваженого органу від 2023 року зазначено, що кількість пацієнтів, що отримують ФЗТ агалсидазою бета становила 13 пацієнтів, а за даними висновку 2022 року - 11 пацієнтів.

⁸ https://rarediseases.org/?s=Fabry+Disease&rdb-search=true&post_type%5B%5D=rare-diseases&post_type%5B%5D=gard-rare-disease

⁹ <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/icd-implementation>

¹⁰ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/324?name=Fabry%20disease&mode=name>

¹¹ <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>

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 Фабрі, 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 галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України було встановлено, що у **Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги**¹² відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при хворобі Фабрі. У **сімнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів**¹³, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971, відсутній лікарський засіб агалсидаза бета.

У рамках державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі від 09.10.2023 заявником було знайдено третинні джерела інформації, що включали клінічні настанови, консенсуси та рекомендації, які регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів з даним захворюванням. У ході повторної ОМТ уповноваженим органом було здійснено перевірку актуальності зазначених джерел та пошук нових. За результатами аналізу встановлено наступне:

1. Частина третинних джерел не зазнали змін з часу попередньої оцінки і залишаються чинними, а саме:

- рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Фабрі у педіатричних пацієнтів: документ Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології, 2022 року¹⁴;

- протокол діагностики, оцінки та лікування хвороби Фабрі в Нідерландах, 2021¹⁵;

- хвороба Фабрі. Національний протокол діагностики та лікування Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2021 року¹⁶;

- консенсусні рекомендації щодо діагностики, ведення та лікування хвороби Фабрі у дітей, 2019 року¹⁷;

- рекомендації з ведення та лікування для дорослих пацієнтів, 2018 року (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients)¹⁸;

- рекомендації щодо початку та припинення ферментної замісної терапії у пацієнтів із хворобою Фабрі: консенсусний документ Європейської робочої групи Фабрі, 2015 року¹⁹;

- рекомендації щодо лікування лізосомних захворювань ферментною замісною терапією, Міністерство охорони здоров'я Малайзії, 2012 року²⁰.

¹²https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/

¹³Сімнадцятий випуск Державного формуляра лікарських засобів

¹⁴<https://www.scielo.br/j/jbn/a/w4dPBHwvcPQRTbzHCz5QNLw/?format=pdf&lang=en>

¹⁵<https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>

¹⁶https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_de_la_maladie_de_fabry_-_version_finale_-_20211115.pdf

¹⁷<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6852597/pdf/CGE-96-107.pdf>

¹⁸<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719217307680?via%3Dihub>

¹⁹<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0253-6>

²⁰ Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia

2. Два джерела третинної інформації було оновлено, проте основні положення та принципи, викладені в документах, залишилися незмінними. Оновленого перегляду зазнали наступні документи:

- рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії Програма “Ліки, що рятують життя” – Хвороба Фабрі (Life Saving Drugs Program – Fabry disease – Guidelines), 2024²¹;

- настанова з лікування хвороби Фабрі Канади, 2020 (Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines)²².

3. Ще одне джерело третинної інформації, а саме, рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії для лікування хвороби Фабрі (HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease)²³ також оновлено у 2024 році та містить уточнену інформацію щодо дозування лікарського засобу агалсидаза бета. Зокрема, якщо в попередній версії рекомендацій зазначався діапазон дозування від 0,3 до 1 мг/кг маси тіла, то в оновленій редакції чітко вказано рекомендовану дозу 1 мг/кг маси тіла.

Отже, за результатами оновленого аналізу міжнародних клінічних рекомендацій встановлено, що лікування хвороби Фабрі за допомогою ФЗТ та симптоматичної терапії має проводитися під наглядом досвідченого лікаря та мультидисциплінарної команди. ФЗТ (агалсидаза альфа 0,2 мг/кг або агалсидаза бета 1,0 мг/кг кожні два тижні) показана для пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі за наявності ураження нирок, серця, судин або невропатичного болю.

Критерії початку ФЗТ:

- для чоловіків із класичним фенотипом: можливе лікування з 16 років навіть без симптомів, а за наявності ранніх ознак ураження органів – обов'язкове.
- для жінок із класичним фенотипом та чоловіків із фенотипом «пізнього початку»: лікування при ранніх ознаках ураження нирок, серця чи ЦНС.
- для жінок із фенотипом «пізнього початку»: розглядається за наявності клінічних ознак.
- для дітей: агалсидаза альфа схвалена для дітей від 7 років, агалсидаза бета – від 8 років. У США схвалена лише агалсидаза бета. ФЗТ розглядається з 7-8 років для хлопчиків із класичним фенотипом за наявності симптомів (невропатичний біль, альбумінурія, ураження ШКТ, серця) або високого рівня lysoGb3, патогенного варіанту гена GLA та низької активності α -галактозидази А. Для гетерозиготних дівчаток рекомендовано ХСІ-тестування (X chromosome inactivation testing) з 7 років для оцінки доцільності ФЗТ.

ФЗТ при хворобі Фабрі припиняють у разі недоотримання понад 50% інфузій, відмови від регулярного спостереження, тяжких інфузійних реакцій, вимоги пацієнта, термінальної ниркової недостатності з серцевою недостатністю (клас IV за NYHA), очікуваної тривалості життя менше 1 року, значного зниження когнітивних функцій або відсутності ефекту від терапії, при невропатичному болі після року лікування.

²¹ <https://www.health.gov.au/resources/publications/life-saving-drugs-program-fabry-disease-guidelines?language=en>

²² <https://www.cfdiregistry.ca/wp-content/uploads/2025/03/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2020-final.pdf>

²³ <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-guidelines-for-the-treatment-of-fabry-disease.pdf>

Відмова від початку ФЗТ обґрунтована при поширеному серцевому фіброзі як єдиному показанні, термінальній нирковій недостатності з серцевою недостатністю (клас IV за NYHA), очікуваній тривалості життя менше 1 року або серйозному когнітивному зниженні.

Таким чином, нових міжнародних настанов, що регламентують підхід до лікування пацієнтів з хворобою Фабрі, уповноваженим органом не знайдено. А консенсуси та рекомендації викладені за результатами державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі від 09.10.2023, залишаються релевантними і за результатами повторно проведеного пошуку.

Відповідно до висновку уповноваженого органу від 09.10.2023 за результатами первинної та фахової експертизи заяви та досьє лікарського засобу агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі, що були надані заявником, у якості компараторів розглядалися найкраща підтримуюча терапія та агалсидаза альфа. Повідомляємо, що станом на дату написання оновленого висновку для оцінки порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета щодо лікування пацієнтів з хворобою Фабрі, релевантним компаратором визначено найкращу підтримуючу терапію. Лікарський засіб агалсидаза альфа розглянуто також як додатковий компаратор з наступних причин:

- наявність в переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216²⁴ за напрямком “Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання”, проте зазначаємо, що відповідно до висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою для агалсидази альфа від 26.09.2022, опублікованому у відкритому доступі²⁵, лікарський засіб агалсидаза альфа рекомендований для виключення з переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, отже потенційно пацієнти України можуть не мати доступу до ФЗТ для лікування хвороби Фабрі.

- відповідно до відкритої інформації, опублікованої у висновку уповноваженого органу лікарського засобу агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі від 09.10.2023 зазначено наступне. Станом на 1 вересня 2023 року, за даними розподілу пацієнтів Центру орфанних захворювань та генної терапії в Україні 22 пацієнти отримують ФЗТ, а саме 13 пацієнтів отримують в якості ФЗТ агалсидазу бета, а 9 пацієнтів – агалсидазу альфа.

- станом на дату написання оновленого висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі, триває проведення державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза альфа за показанням тривала ензимна замісна

²⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁵ <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/1.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi-CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-zakorochoy-proceduroyu-agalsydaza-alfa.pdf>

терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит α -галактозидази) на підставі заяви і досьє заявника.

Таким чином, для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза бета було сформульоване наступне досліджуване **клінічне питання**: вивчити клінічну ефективність та безпеку агалсидази бета в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією та агалсидазою альфа для лікування хвороби Фабрі у дорослих та дітей.

Досліджувана популяція – пацієнти з хворобою Фабрі будь-якого віку.

Досліджуваний лікарський засіб – агалсидаза бета у дозуванні 1,0 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.

Компаратори – найкраща підтримуюча терапія, додатково – агалсидаза альфа у дозуванні 0,2 мг/кг.

Основні досліджувані результати – зміни концентрації глоботріазилцераміду (GL-3 або Gb3) у тканинах та плазмі, показники функції нирок, показники серцевої функції, оцінка болю, неврологічні показники, безпека, якість життя.

Стратегія пошуку даних: оновлений пошук даних проведено у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, ClinicalTrials.gov. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та/або метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень, нерандомізованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення ефективності та безпеки агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі.

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

Ключові слова пошуку: Fabry disease, Anderson-Fabry disease, FD alpha-galactosidase A deficiency, agalsidase beta, Fabrazyme, enzyme replacement therapy, agalsidase alfa, best supportive care. Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, Review, full-text, English.

Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу, як основні джерела доказів, були відібрані систематичні огляди *R. El Dib et al., 2016*²⁶ та *R. El Dib et al., 2017*²⁷, які вже були проаналізовані уповноваженим органом раніше у 2022 році при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою. Додатково зазначаємо, що систематичні огляди літератури *Germain et al., 2019*²⁸ (чоловіки), *Germain et al., 2019*²⁹ (жінки) та *Spada et al., 2019*³⁰ (діти), розроблені європейською групою експертів, також відповідали встановленим критеріям включення та уже були проаналізовані у рамках державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета 2023 році. В оновленому висновку

²⁶ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006663.pub4/full>

²⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5351840/>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775256/>

²⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413388/>

³⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785937/>

уповноваженого органу зазначені джерела розглядаються як додаткова інформаційна складова.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *R. El Dib et al., 2016* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)³¹, згідно з яким, публікація *R. El Dib et al., 2016* відповідає більшості критеріїв оцінки SIGN та має високу методологічну якість.

Метою систематичного огляду *R. El Dib et al., 2016* було оцінити ефективність та безпеку ФЗТ у порівнянні з іншими втручаннями, плацебо/без втручання для лікування хвороби Фабрі. У систематичний огляд *R. El Dib et al., 2016* було включено 7 клінічних досліджень (351 пацієнт). Порівняння агалсидази альфа з плацебо представлено 2 дослідженнями, порівняння агалсидази бета з плацебо – 3 дослідженнями (*Banikazemi et al., 2007*³², *Bierer et al., 2006*³³, *Eng et al., 2001*³⁴), порівняння агалсидази альфа і агалсидази бета за результатами 2 досліджень (*Sirrs et al., 2014*³⁵ та *Vedder et al., 2007*³⁶).

Оскільки систематичний огляд *R. El Dib et al., 2016* уже аналізувався уповноваженим органом під час державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році, результати щодо клінічної ефективності та безпеки терапії агалсидазою бета, детально описані у попередньому висновку. В даному висновку подано узагальнені дані щодо клінічної ефективності та безпеки за ключовими досліджуваними параметрами, що були оцінені авторами систематичного огляду.

Порівняння агалсидази бета та плацебо

Відповідно до отриманих результатів, було встановлено статистично значущу різницю на користь агалсидази бета порівняно з плацебо при визначенні наступних показників:

- зміна концентрації Gb3 у тканинах нирок, mean difference (MD) -1,70 (95% CI від -2,09 до -1,31); у тканинах серця, MD -0,90 (95% CI від -1,18 до -0,62) та за композитним результатом, MD -4,80 (95% CI від -5,45 до -4,15);

- відсоток учасників, які досягли нульового бала за мікросудинними ендотеліальними відкладеннями глоботріазилцераміду (Gb3) в шкірі через 5 місяців, за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 19,67 (95% CI від 4,13 до 93,63), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 11,00 (95% CI від 2,88 до 42,08) за даними дослідження *Eng et al., 2001*;

- кількість учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 в ендотелії мікросудин шкіри за визначенням як в поверхневих ендотеліальних клітинах, RR 2,81 (95% CI від 1,72 до 4,59), так і в глибоких ендотеліальних клітинах, RR 2,79 (95% CI від 1,67 до 4,67) за даними дослідження *Eng et al., 2001*.

³¹ <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

³² https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

³³ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0361-5>

³⁴ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200107053450102?url_ver=Z39.88-

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

³⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719214000407?via%3ADihub>

³⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0484-8>

Статистично значущої різниці встановлено не було між групами досліджень агалсидази бета порівняно з плацебо при оцінці наступних параметрів:

- щодо смерті від усіх причин, RR 1,85 (95% CI від 0,08 до 43,96). В групі агалсидази бета (n = 51) була 1 смерть та не було смертей у групі плацебо (n = 31) за даними дослідження *Vanikazemi et al., 2007*;

- щодо болю у грудях, пов'язаного із хворобою Фабрі, RR 6,77 (95% CI від 0,39 до 118,36) і втоми, RR 6,77 (95% CI від 0,39 до 118,36) через 24 місяці лікування (*Vanikazemi et al., 2007*) та щодо болю, пов'язаного із хворобою Фабрі, RR 3,00 (95% CI від 0,33 до 27,18) протягом від 3 місяців і до 6 місяців (дослідження *Eng et al., 2001*). Жодне з включених досліджень не повідомило про кризи Фабрі.

- щодо ниркової недостатності, RR 0,87 (95% CI від 0,37 до 2,04) за даними дослідження *Vanikazemi et al., 2007*;

- щодо серцевих ускладнень за жодною з оцінюваних субгруп за результатами кардіопульмонального навантажувального тесту (середній резерв частоти серцевих скорочень, MD 21,30 (95% CI від -1,28 до 43,88); середнє максимальне споживання кисню, виміряне при пікових навантаженнях (в мл/(кг·хв)), MD 0,22 (95% CI від -0,94 до 1,38); максимальне споживання кисню, виміряне при піковому навантаженні, MD 2,60 (95% CI від -13,16 до 18,36); та кисневий пульс (оxygen pulse) при піковому навантаженні, MD 2,10 (95% CI від -3,67 до 7,87)). Не було жодних суттєвих відмінностей між групами лікування за результатами кардіореспіраторного тесту з фізичним навантаженням, RR 1,50 (95% CI від 0,34 до 6,70) за даними дослідження *Bierer et al., 2006*. В дослідженні *Vanikazemi et al., 2007* повідомляли про серцеві ускладнення, жодних суттєвих відмінностей між досліджуваними групами не було, RR 0,46 (95% CI від 0,11 до 1,90).

- щодо цереброваскулярних ускладнень: за результатами дослідження *Vanikazemi et al., 2007* не було суттєвої різниці щодо кількості цереброваскулярних подій між групами, RR 0,12 (95% CI від 0,01 до 2,48).

- за відсотком учасників, які набрали нульові бали за визначенням відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах, RR 1,50 (95% CI від 0,10 до 22,62) або в клітинах периневрію, RR 1,04 (95% CI від 0,07 до 15,72), відповідно (дослідження *Eng et al., 2001*);

- за кількістю учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах, RR 1,50 (95% CI від 0,10 до 22,62) або в клітинах периневрію, RR 1,49 (95% CI від 0,68 до 3,25) за дослідженням *Eng et al., 2001*.

Щодо аналізу профілю безпеки, статистично значущої різниці між групами агалсидази бета та плацебо не виявлено за показниками виникнення артеріальної гіпертензії, блювання, головного болю, повідомлень про озноб та лихоманки. Проте через 24 місяці спостерігалася статистично значуща різниця на користь агалсидази бета порівняно з плацебо щодо виникнення лихоманки, RR 8,51 (95% CI від 1,18 до 61,58). А також існували статистично значущі відмінності на користь плацебо порівняно з агалсидазою бета щодо виникнення ознобу: за період від 3 до 6 місяців, RR 29,00 (95% CI від 1,81 до 464,38) та через 24 місяці, RR 10,94 (95% CI від 1,54 до 77,95).

Додатково інформуємо, що в межах державної ОМТ, проведеної у 2023 році, порівняння клінічної ефективності агалсидази бета та найкращої підтримуючої терапії здійснювалося на основі окремого аналізу первинних клінічних досліджень (*Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001*), які були включені до систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016*. Такий підхід був обумовлений необхідністю побудови фармакоеконімічної моделі. Натомість, оскільки проведення державної ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоеконімічного аналізу, доцільно використовувати узагальнені результати з вторинних джерел, зокрема з систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016*. Цей огляд уже містить аналіз вищезазначених клінічних досліджень і відповідає найвищому рівню доказовості (IA) згідно з положеннями пункту 5 настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741.

Уповноважений орган зауважує, що у вищевказаних дослідженнях (*Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001*) брали участь пацієнти старше 16 років. Отже, дані порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета з кращою підтримуючою терапією для педіатричних пацієнтів молодше 16 років не представлені, що створює невизначеність даних порівняльної клінічної ефективності агалсидази бета порівняно з кращою підтримуючою терапією у педіатричних пацієнтів.

Порівняння агалсидази бета та агалсидази альфа

Під час державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році у висновку не були представлені результати порівняння агалсидази бета та агалсидази альфа з систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016*, оскільки в одному з включених досліджень (*Vedder et al., 2007*) порівнювали лікування у дозуванні, яке не відповідає визначеному уповноваженим органом досліджуваному клінічному питанню, а саме, агалсидазу альфа 0,2 мг/кг кожні два тижні та агалсидазу бета 0,2 мг/кг кожні два тижні. А в іншому – *Sirrs et al., 2014*, була використана композитна кінцева точка, що не відповідає ні первинним, ні вторинним кінцевим точкам, визначеним у систематичному огляді, тому, відповідно, дані дослідження *Sirrs et al., 2014* в систематичному огляді не надані. У зв'язку з інформацією викладеною вище, результати порівняння агалсидази альфа та агалсидази бета з систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016* в оновленому висновку також не представлені.

Разом з тим, під час державної ОМТ у 2023 році, заявником було представлено порівняння клінічної ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа як з систематичних оглядів літератури, підготовлених європейською групою експертів (*Germain et al., 2019 (чоловіки); Germain et al., 2019 (жінки); Spada et al., 2019 (дити)*), так і з досліджень, у яких оцінювали ефективність агалсидази бета та агалсидази альфа окремо (тобто без порівняльного аналізу), що були розглянуті уповноваженим органом у 2023 році як додаткове джерело інформації. Під час оновленого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою висновки уповноваженого органу ґрунтуються саме на даних з вторинних джерел (*Germain et al., 2019 (чоловіки); Germain et al., 2019 (жінки); Spada et al., 2019 (дити)*).

Оскільки зазначені систематичні огляди літератури, підготовлені європейською групою експертів уже аналізувалися під час державної ОМТ у 2023

році, результати щодо клінічної ефективності ФЗТ агалсидазою бета та агалсидазою альфа детально описані у попередньому висновку. У даному висновку подано узагальнені дані.

Варто зазначити, що у систематичних оглядах літератури результати клінічних досліджень не представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваного лікарського засобу (агалсидази бета) у порівнянні з агалсидазою альфа (наприклад, співвідношення шансів, різниця ризиків, відношення ризиків, співвідношення/коефіцієнт ризиків, стандартизована середня різниця, зважена середня різниця). За результатами проведених систематичних оглядів літератури автори публікацій (*Germain et al., 2019 (чоловіки)*; *Germain et al., 2019 (жінки)*; *Spada et al., 2019 (діти)*) роблять висновки, що ФЗТ може забезпечити клінічні переваги щодо деяких клінічних результатів і систем органів у чоловіків, щодо рівнів GL-3 і серцевих результатів у жінок та може покращити якість життя у жінок та дітей.

Таким чином, не було знайдено тотальної переважаючої ефективності агалсидази бета чи агалсидази альфа за всіма чи більшістю клінічних точок та когорт (чоловіки, діти, жінки). Не дивлячись на велику кількість публікацій, що були включені у огляди літератури, багато клінічних точок оцінювались за наявності повідомлень про випадок або інших досліджень з подібним пріоритетом та методологією. Як показав масив досліджень і звітів, результати часто є неоднозначними, з різною статистичною значущістю, методологією, якістю, вибіркою, тривалістю, датою проведення тощо. Це головним чином обумовлено тим, що кількість пацієнтів з орфанним захворюванням не дозволяє розробити достатньо потужні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, популяція пацієнтів з хворобою Фабрі є клінічно гетерогенною, з різними клінічними проявами у пацієнтів, пов'язаними з класичним типом хвороби чи пізнім початком захворювання.

Додатково слід зазначити, що оскільки повнотекстові публікації з описом методології проведення зазначених оглядів літератури відсутні у відкритому доступі, а також у зв'язку з тим, що під час державної ОМТ у 2023 році заявник не надав відповідних матеріалів на запит уповноваженого органу, немає підтвердження, що вказані публікації є систематичними оглядами. Відповідно, оцінка методологічної якості цих даних не проводилася.

Метою систематичного огляду з метааналізом пропорцій *R. El Dib et al., 2017*³⁷ було оцінити ефективність та безпеку ФЗТ при хворобі Фабрі. У зазначений систематичний огляд було включено 77 когортних досліджень, з яких 29 когортних досліджень, в яких вивчали агалсидазу альфа; в 31 когортному дослідженні – агалсидазу бета та в 20 дослідженнях приймали участь неліковані пацієнти. Загальна кількість учасників становила 15 305 пацієнтів.

Враховуючи те, що систематичний огляд *R. El Dib et al., 2017* уже аналізувався уповноваженим органом під час державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році, результати щодо клінічної ефективності та безпеки терапії агалсидазою бета, агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами детально описані у попередньому

³⁷El Dib R. et al., 2017, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies, PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 10.1371/journal.pone.0173358

висновку. В даному висновку подано узагальнені дані щодо клінічної ефективності та безпеки за ключовими досліджуваними параметрами, що були оцінені авторами систематичного огляду *R. El Dib et al., 2017*.

Відповідно до отриманих результатів систематичного огляду з метааналізом пропорцій когортних клінічних досліджень *R. El Dib et al., 2017*, було встановлено, що смертність від будь-яких причин у первинному аналізі була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) і агалсидазу бета (4,4%), однак істотної різниці між групами не було. Статистично значущої відмінності щодо виникнення ниркових та серцево-судинних порушень між пацієнтами, які отримували агалсидазу бета та агалсидазу альфа не спостерігалось, проте спостерігалися статистично значущі відмінності щодо виникнення ниркових та серцево-судинних порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Також відзначено статистично значущі відмінності щодо виникнення цереброваскулярних порушень на користь агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами та відсутність статистично значущої різниці щодо частоти побічних реакцій між групою агалсидази бета, агалсидази альфа та нелікованими пацієнтами.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *R. El Dib et al., 2017* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses³⁸), згідно з яким публікація *R. El Dib et al., 2017* має прийнятну методологічну якість.

Даний систематичний огляд з метааналізом пропорцій має низку обмежень. При інтерпретації результатів необхідно враховувати значну неоднорідність клінічних результатів у всіх досліджуваних групах. Автори пояснюють цю неоднорідність як клінічними, так і методологічними відмінностями. Автори планували провести аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, статтю та фенотипом, однак було недостатньо кількості досліджень, які б містили інформацію щодо статі та фенотипу для проведення аналізу чутливості за даними параметрами.

Таким чином, на основі аналізу систематичного огляду *R. El Dib et al., 2016*, уповноваженим органом було встановлено, що використання агалсидази бета має статистично значущу ефективність у зменшенні рівнів відкладень глоботріаозилцераміду (Gb3) у тканинах нирок, серця, а також глибоких та поверхневих ендотеліальних клітинах шкіри порівняно з плацебо. Також спостерігалася краща відповідь щодо досягнення нульового бала або зменшення відкладень Gb3 в ендотелії мікросудин шкіри. В той же час статистично значущої різниці встановлено не було між групами досліджень агалсидази бета порівняно з плацебо за наступними показниками: щодо смерті від усіх причин; болю у грудях, пов'язаного із хворобою Фабрі; ниркової недостатності; серцевих та цереброваскулярних ускладнень; за відсотком учасників, які набрали нульові бали за визначенням відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах або в клітинах

³⁸ <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

периневрію; а також за кількістю учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах або в клітинах периневрію.

Щодо профілю безпеки, серйозних відмінностей між агалсидазою бета та плацебо в більшості побічних реакцій не виявлено, однак спостерігалися поодинокі випадки статистично значущих відмінностей: частіше виникала лихоманка у групі агалсидази бета, а озноб – у групі плацебо.

Додатково розглянуті результати систематичних оглядів літератури, що підготовлені європейською групою експертів, а саме, *Germain et al., 2019 (чоловіки); Germain et al., 2019 (жінки); Sprada et al., 2019 (діти)* свідчать, що ФЗТ за допомогою як агалсидази бета, так і агалсидази альфа, забезпечує зниження рівнів GL-3 у плазмі та сечі, а також покращення серцевих показників і якості життя у пацієнтів різних вікових та статевих груп.

Відповідно до даних систематичного огляду з метааналізом пропорцій *R. El Dib et al., 2017*, загальна смертність була найнижчою у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета (4,4%), достовірної різниці між групами лікування не виявлено. Агалсидаза бета асоціювалася зі статистично значущим зниженням частоти ниркових, серцево-судинних і цереброваскулярних порушень порівняно з нелікованими пацієнтами, а також продемонструвала перевагу щодо цереброваскулярних подій порівняно з агалсидазою альфа. Частота побічних реакцій була подібною у всіх досліджуваних групах.

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 проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо 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 медичні технології 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 агалсидаза бета для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів

відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатків до листів МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25).

Відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності за міжнародними третинними джерелами встановлено, що ферментна замісна терапія (агалсидазою альфа або агалсидазою бета) рекомендована для лікування хвороби Фабрі.

Розрахунки витрат на одне введення та на одного пацієнта було проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а вага дитини - 30 кг. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта

Параметри	Агалсидаза бета		Агалсидаза альфа	
Склад діючих речовин	1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета;		1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа; 1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;	
Форма випуску та дозування	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій		концентрат для розчину для інфузій	
Схема застосування	1 мг/кг маси тіла один раз на два тижні		0,2 мг/кг маси тіла через тиждень	
Кратність введення в рік	26		26	
Ціна за 1 флакон, грн	██████████*		38 403,00 ³⁹	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на 1 введення	2 (35 мг)	1 (35 мг)	4	2
Витрати на 1 введення, грн	██████████	██████████	153 612,00	76 806,00
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	██████████	██████████	3 993 912,00	1 996 956,00

*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

Варто зазначити, що порівняно із закупівельною ціною, яка була використана для проведення фармакоекономічного аналізу в рамках державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета станом на 09.10.2023, ціна за договором керованого доступу за 2024 рік без ПДВ є на ██████████.

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ агалсидаза бета необхідно 2 флакони (35 мг) для одного дорослого пацієнта та 1 флакон (35 мг) для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить ██████████ грн та

³⁹закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 05.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-003683-b>

█ грн на 1 рік відповідно. На одне введення ЛЗ агалсидаза альфа необхідно 4 флакони для одного дорослого пацієнта та 2 флакони для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить 3 993 912,00 грн та 1 996 956,00 грн на 1 рік відповідно. Отже, проведений аналіз витрат для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта свідчить про те, що агалсидаза бета є █ опцією лікування (витрати на рік лікування одного пацієнта є на █). Різниця витрат для лікування одного дорослого пацієнта на 1 рік становить █ грн, для однієї дитини - █ грн.

З огляду на те, що у додатку до листа МОЗ України від 22.05.2025 №25/16688/2-25 вказана лише кількість пацієнтів в заявці, яким призначено агалсидазу бета, тобто у даному випадку не розглядається переведення пацієнтів на агалсидазу альфа, а передбачається оцінка витрат на популяцію пацієнтів, яким уже призначено агалсидазу бета, а також з огляду на відсутність даних щодо кількості пацієнтів, які наразі застосовують компаратор (агалсидазу альфа) для лікування хвороби Фабрі аналіз впливу на показники бюджету проведено виключно для “діючого сценарію” (застосування агалсидази бета). Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні █ агалсидазою бета (таблиця 2). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг, вага дитини - 30 кг).

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні агалсидази бета

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість дорослих пацієнтів, що можуть потребувати лікування (додатки до листів МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25)	█
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Витрати на агалсидазу бета та вплив на бюджет, грн	█

Результати розрахунків витрат, показали що орієнтовні витрати на закупівлю агалсидази бета на рік лікування одного пацієнта за закупівельною ціною за договором керованого доступу, за умови якщо ця ціна залишиться сталою, становитимуть █ грн для дорослого пацієнта та █ грн для дитини, для лікування когорти пацієнтів (█) за стандартизованим підходом становлять █ грн.

Орієнтовний вплив на бюджет лікарського засобу агалсидаза бета було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі агалсидази бета вплив на бюджет на 1 рік буде █ (█).

Кількість пацієнтів, які потребують лікування агалсидазою бета [REDACTED], порівняно із результатами аналізу впливу на бюджет в рамках державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета станом на 09.10.2023. Порівняння витрат на когорту пацієнтів із результатами аналізу впливу на бюджет в рамках державної ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета станом на 09.10.2023 не проводилось, з огляду на те, що при проведенні державної ОМТ у 2023 році для розрахунку витрат на когорту пацієнтів використовувались змодельовані витрати, а державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат, що є обмеженням даного аналізу.

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

Станом на 04.08.2025 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 агалсидаза бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі 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 агалсидази бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі 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)

Клінічна ефективність та безпека ферментної замісної терапії (ФЗТ) агалсидазою бета у лікуванні хвороби Фабрі у дорослих та дітей вивчалися у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією (НПТ)/плацебо та додатково з

агалсидазою альфа за даними систематичних оглядів R. El Dib et al., 2016 та R. El Dib et al., 2017 та систематичних оглядів літератури Germain et al., 2019 (чоловіки), Germain et al., 2019 (жінки) та Spada et al., 2019 (діти), які вже були проаналізовані уповноваженим органом раніше у 2022 році у рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою та у 2023 році за результатами первинної та фахової експертизи заяви та досьє, що були надані заявником.

Встановлено, що використання агалсидази бета має статистично значущу ефективність у зменшенні рівнів відкладень глоботріазилцераміду (Gb3) у тканинах нирок, серця, а також глибоких та поверхневих ендотеліальних клітинах, у кращій відповіді щодо досягнення нульового бала або зменшення відкладень Gb3 в ендотелії мікросудин шкіри порівняно з плацебо/НПТ. Разом з тим, не було знайдено статистично значущої різниці між групами досліджень за наступними критеріями: щодо смерті від усіх причин; болю у грудях, пов'язаного із хворобою Фабрі; ниркової недостатності; серцевих та цереброваскулярних ускладнень; за відсотком учасників, які набрали нульові бали за визначенням відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах або в клітинах периневрію; а також, за кількістю учасників, які досягли нульового бала або мали зменшення відкладень Gb3 у гладком'язових клітинах.

При порівнянні у групах лікування агалсидазою альфа, агалсидазою бета та нелікованих пацієнтів встановлено наступне: смертність від будь-яких причин була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), порівняно з групою агалсидази альфа (9%) і агалсидази бета (4,4%), однак, без статистичної достовірності; щодо виникнення ниркових та серцево-судинних порушень – без статистично значущої відмінності між пацієнтами, які отримували агалсидазу бета та агалсидазу альфа; знайдено статистично значущі відмінності щодо виникнення ниркових та серцево-судинних порушень на користь використання агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами; відзначено статистично значущі відмінності щодо виникнення цереброваскулярних порушень на користь агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Загалом, застосування агалсидази бета має клінічні переваги над застосуванням НПТ, проте, не було знайдено тотальної переважаючої ефективності агалсидази бета чи агалсидази альфа за всіма чи більшістю клінічних точок та когорт (чоловіки, діти, жінки).

Безпечність

Щодо аналізу профілю безпеки, статистично значущої різниці між групами агалсидази бета, агалсидазім альфа та плацебо не виявлено за більшістю побічних явищ. Проте, у групі агалсидази бета порівняно з плацебо частіше виникала лихоманка (RR 8,51 (95% CI від 1,18 до 61,58), у групі плацебо – озноб (за період від 3 до 6 місяців, RR 29,00 (95% CI від 1,81 до 464,38) та через 24 місяці, RR 10,94 (95% CI від 1,54 до 77,95), відмінності статистично значущі.

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

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку

інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні. Аналіз витрат для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта свідчить про те, що агалсидаза бета є [REDACTED] опцією лікування (витрати на рік лікування одного пацієнта є [REDACTED]), ніж агалсидаза альфа. Орієнтовні витрати на закупівлю агалсидази бета на рік лікування одного пацієнта за закупівельною ціною за договором керованого доступу становитимуть [REDACTED] грн для дорослого пацієнта та [REDACTED] грн для дитини, для лікування когорти пацієнтів ([REDACTED]) за стандартизованим підходом становлять [REDACTED] грн. Отже, орієнтовний вплив на бюджет при застосуванні ЛЗ агалсидаза бета на 1 рік буде [REDACTED] ([REDACTED]).

Якість доказових даних

Систематичні огляди R. El Dib et al., 2016 та R. El Dib et al., 2017, відібрані як основні джерела доказів у питаннях порівняльної клінічної ефективності та безпечності застосування агалсидази бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі, відповідають за критеріями оцінки SIGN, мають відповідно високу та прийнятну методологічну якість.

Організаційні критерії

Хворобу Фабрі включено 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. Забезпечення доступу пацієнтів з рідкісними (орфанними) захворюваннями до засобів лікування 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». 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 ООН.

За даними оновленого пошуку третинних джерел встановлено, що лікування хвороби Фабрі за допомогою ФЗТ рекомендовано у низці іноземних міжнародних клінічних настанов, агалсидаза альфа та агалсидаза бета є визнаними засобами такої терапії. Експертний комітет зауважує, що національні рекомендації чи стандарти щодо ведення пацієнтів з хворобою Фабрі відсутні.

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

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet станом на 2025 рік поширеність хвороби Фабрі при народженні становить приблизно 1/15 000, але захворювання має різні фенотипи, що ускладнює діагностику, відтак, частота може бути вищою. Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 22.05.2025 №25/16688/2-25, станом на 2025 рік кількість пацієнтів з хворобою Фабрі в Україні, які потребують застосування ФЗТ, становить [REDACTED]. За даними висновку уповноваженого органу від 2023 року зазначено, що кількість пацієнтів, що отримують ФЗТ агалсидазою бета становила 13 пацієнтів, а за даними висновку 2022 року - 11 пацієнтів.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

У 2023 році уповноваженим органом було проведено державну ОМТ лікарського засобу агалсидаза бета на основі поданих заяви та досьє заявником за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі та рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу (висновок уповноваженого органу від 09.10.2023).

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 10.07.2025, було надано наступні рекомендації.

1. Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, аналіз результатів оцінки клінічної ефективності та безпеки, організаційні критерії, а також, беручи до уваги попередні рекомендації, лікарський засіб агалсидаза бета за показанням для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу з одночасною розробкою та затвердженням уніфікованого клінічного протоколу та/або стандарту надання медичної допомоги «Хвороба Фабрі».

2. Рекомендовано пройти процедуру включення до Державного формуляру лікарських засобів для ЛЗ агалсидаза бета.

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.