



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

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

№ _____

На № _____ від _____

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

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 актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 28.10.2022.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу сунітініб, капсули тверді по 12,5 мг, 25 мг та 50 мг, за показанням для лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми, була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ

України від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 та від 22.09.2022 №24-04/21942/2-22) відповідно до листа від компанії «Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед».

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 03.10.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

СУНІТИНІБ ЗЕНТІВА, капсули тверді, 1 капсула містить сунітінібу 12,5 мг, 25 мг або 50 мг. По 7 капсул у блістері. По 4 блістери у картонній пачці.

Виробники: Фармакеа Преміум Лтд; РЕМЕДІКА ЛТД.

Заявник - Зентіва, к.с., Чеська Республіка.

СУНІТИНІБ-ВІСТА, капсули тверді, 1 капсула містить сунітінібу 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг. По 7 капсул у блістері. По 4 блістери у картонній коробці (для дозування 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг та 50 мг) або по 4 капсули у блістері; по 7 блістерів в картонній коробці (для дозування 37,5 мг та 50 мг).

Виробник: Ремедіка Лтд.

Заявник - Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

СУТЕНТ, капсули, 1 капсула містить 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг сунітінібу у вигляді малату. По 7 капсул у блістері. По 4 блістери у картонній коробці.

Виробник: Пфайзер Італія С.р.л. / Pfizer Italia S.r.l.

Заявник - Пфайзер Інк., США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

сунітініб ЗЕНТІВА, СУНІТИНІБ-ВІСТА, СУТЕНТ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

сунітініб / sunitinib

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

- СУНІТИНІБ ЗЕНТІВА

діюча речовина: 1 капсула містить сунітінібу 12,5 мг, 25 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Е 460), маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон (Е 1201), магнію стеарат (Е 470b);

склад оболонки твердої желатинової капсули: заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин, фарба для друку, біла.

- СУНІТИНІБ-ВІСТА

діюча речовина: 1 капсула містить 12,5 мг або 25 мг, або 37,5 мг, або 50 мг сунітінібу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Е 460), манітол (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон (Е 1201), магнію стеарат (Е 470b);

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

оболонка капсули: желатин, для капсул по 12,5 мг – заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171); 25 мг та 50 мг – заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171); 37,5 мг – заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171).

- СУТЕНТ

діюча речовина: 1 капсула містить 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг сунітінібу у вигляді малату;

допоміжні речовини: вміст капсули: маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат;

капсула: желатин, для капсул по 12,5 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172); для капсул по 25 мг та по 50 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172); для капсул по 37,5 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

5) форма випуску:

Капсула

6) спосіб застосування лікарського засобу:

сунітініб ЗЕНТІВА, СУНІТІНІБ-ВІСТА, СУТЕНТ

Рекомендована доза препарату сунітініб при ад'ювантній терапії нирковоклітинної карциноми (далі-НKK) становить 50 мг перорально 1 раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) протягом дев'яти циклів по 6 тижнів. сунітініб можна приймати незалежно від вживання їжі.

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

сунітініб ЗЕНТІВА 12,5 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18466/01/01, термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025²

сунітініб ЗЕНТІВА 25 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18466/01/02, термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025³

сунітініб ЗЕНТІВА 50 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18466/01/03, термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025⁴

СУНІТІНІБ-ВІСТА 12,5 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18837/01/01, термін дії РП з 08.07.2021 по 08.07.2026⁵

СУНІТІНІБ-ВІСТА 25 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18837/01/02, термін дії РП з 08.07.2021 по 08.07.2026⁶

СУНІТІНІБ-ВІСТА 37,5 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18837/01/03, термін дії РП з 08.07.2021 по 08.07.2026⁷

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=0B8F4A34A4258F34C2258854003ED3AF>

³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=99E7D04F04505180C2258854003EFB25>

⁴ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=DE032D7135E95314C2258854003F2F88>

⁵ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=C30426B789D0398DC225887C00371177>

⁶ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=352BD07FCD31CADDC225887C0037567C>

⁷ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=F6422D7C3E37324AC225887C00377F01>

СУНІТІНІБ-ВІСТА 50 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18837/01/04, термін дії РП з 08.07.2021 по 08.07.2026⁸

СУТЕНТ 12,5 мг, реєстраційне посвідчення: UA/7785/01/01, термін дії РП необмежений з 11.01.2018⁹

СУТЕНТ 25 мг, реєстраційне посвідчення: UA/7785/01/02, термін дії РП необмежений з 11.01.2018¹⁰

СУТЕНТ 37,5 мг, реєстраційне посвідчення: UA/7785/01/04, термін дії РП необмежений з 11.01.2018¹¹

СУТЕНТ 50 мг, реєстраційне посвідчення: UA/7785/01/03, термін дії РП необмежений з 11.01.2018¹²

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

Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E04.

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 додатку до листів звернення МОЗ (лист від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 та від 22.09.2022 №24-04/21942/2-22) вказане одне показання до медичного застосування: лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми.

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

Сунітініб ЗЕНТІВА, СУНІТІНІБ-ВІСТА, СУТЕНТ

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГІСП).

сунітініб показаний для лікування ГІСП після прогресування захворювання або при непереносимості іматинібу мезилату.

Прогресуюча НКК.

сунітініб показаний для лікування прогресуючої НКК.

Ад'ювантна терапія (НКК).

сунітініб показаний для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів із високим ризиком рецидивуючої НКК після нефректомії.

Нейроендокринні прогресуючі пухлини підшлункової залози (НППЗ).

сунітініб показаний для лікування прогресуючих, добре диференційованих НППЗ у пацієнтів з неоперабельним, місцево розповсюдженим або метастатичним захворюванням.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при

⁸ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=64D8D3FBDEC2A71AC225887C0037E8F2>

⁹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=A15E182698C11ECDC22587770031D23C>

¹⁰ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=2707B8F631B795CAC22587770032D896>

¹¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=E7470FB270AC52DBC22587770034A115>

¹² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=578BE04D7D82C910C2258777003439BB>

станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У листах зверненнях МОЗ від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 та від 22.09.2022 №24-04/21942/2-22 зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку, підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема, для лікування онкологічних захворювань.

Наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань.

Крім того, злоякісне новоутворення нирки (С64) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216¹³.

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)

Сьогодні рак нирки (далі-РН) є однією з найпоширеніших онкологічних патологій, що займає 8 позицію в захворюваності, яка досягає 3,3 % серед всіх пухлин у країнах Європи. Протягом двох останніх десятиліть щорічний приріст частоти РН в середньому складав 2 % як у Європі, так і в світі. У 2018р. в світі зареєстровано 403 262 випадки захворювання на рак нирки та 175 098 випадків смерті. Слід зазначити, що майже 70 % пацієнтів мають локалізовані форми РН і підлягають лише оперативному лікуванню. Результати такої терапії обнадійливі, однак до 30 % пацієнтів у подальшому будуть мати метастази. Частота захворювання серед чоловіків у 1,5 рази вища, ніж серед жіночого населення. Пік захворювання приходить на віковий проміжок 60-70 років.

Термін РН включає в себе різні підтипи злоякісного ураження із специфічними патогістологічними та генетичними характеристиками, описаними в 2016 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ)¹⁴. З клінічної точки зору важливими є 3 основних гістологічних підтипи нирковоклітинного раку (далі-НКТ): світлоклітинний, папілярний (типи I і II) і хромофобний. Гістологічний діагноз окрім типу НКТ включає в себе оцінку ядерної диференціації, саркоматоїдні ознаки, судинну інвазію, некроз пухлини і інвазію в збиральну

¹³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>

систему нирки та периренальну жирову клітковину, розмір та наявність інвазії або метастазування в регіонарні лімфатичні вузли¹⁵.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 02.09.2022 № 24-04/20266/2-22 та від 19.09.2022 № 24-04/21662/2-22, нирковоклітинний рак (НКТ) досягає 3% серед всіх онкологічних захворювань, з високим рівнем захворюваності в країнах західної Європи. Протягом останніх 2-х десятиліть мав місце щорічний приріст частоти виникнення НКТ в середньому на 2% як у Європі, так і в усьому світі, що призвело приблизно до 99 200 нових випадків НКТ та 39 100 смертей, пов'язаних з раком нирок у Європейському Союзі у 2018 році. За даними Національного канцер-реєстру в Україні за 2020 рік було діагностовано 3817 випадків злоякісних новоутворень нирки. НКТ є найпоширенішим солідним ураженням нирок і становить приблизно 90% усіх злоякісних пухлин нирок. Відповідно 3435 пацієнтів будуть потребувати першої лінії терапії.

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) проведений аналіз епідеміологічних даних щодо раку нирки в Україні та країнах світу.

Згідно даних Уніфікованого клінічного протоколу «Рак нирки»¹⁶ в Україні, завдяки збільшенню виявлення РН методами візуалізації, такими як ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, кількість випадково діагностованих форм раку нирки, що клінічно протікають безсимптомно, істотно зростає. Так рівень захворюваності серед чоловіків у 1997 році становив 10,1 на 100 тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 12,1. Серед жіночого населення у 1997 році захворюваність становила 6,2 на 100 тис. населення, а у 2020 році – 7,7. З числа вперше захворілих у 2020 році I-II стадію мали 52,7%, III – 16,1%, IV – 24,4% хворих. Слід відмітити низький рівень виявлення пацієнтів на профілактичних оглядах, який становить 15,6% та низький рівень охоплення спеціалізованим лікуванням – 67,7%. Не прожили 1 року з числа вперше захворілих у 2020 році – 22,2% хворих. Так рівень смертності серед чоловічого населення у 1997 році становила 6,0 на 100 тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 6,1 на 100 тис. населення. Серед жіночого населення, у 1997 році смертність від раку нирки становила 2,7 на 100 тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 2,9 на 100 тис. населення. В структурі онкологічних захворювань у 2020 році РН займає 8 позицію серед чоловіків і складає 4,2% від загальної кількості злоякісних новоутворень, тоді як серед жіночого населення цей показник становить 2,9%.

¹⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_04_12-kn-rak-nyrky-2.pdf

¹⁶ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-nyrky/>

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet)¹⁷ за кодом ORPHA:217071 (ниркова карцинома) поширеність (Prevalence) оцінюється 1-5/10 000.

Згідно бюлетеня Національного канцер-реєстру¹⁸ України загальна кількість випадків захворювання в 2020 році в Україні склала 3 817 випадків. З них 37,2% мали I стадію, 15,5% II стадію, 15,0% III стадію та 26,5% IV стадію захворювання. Спеціальним лікуванням охоплено 67,9% первинних хворих.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я (IHME)¹⁹ при Вашингтонському університеті за 2019 рік рак нирки спричинив втрату 87154 DALY («disability-adjusted life years» - роки життя, скориговані за непрацездатністю), кількість смертельних випадків – 3 178, поширеність – 31 617 хворих, захворюваність – 6 671 хворий.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування сунітінібу для лікування пацієнтів з прогресуючою нирковоклітинною карциномою проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки», затверджений наказом МОЗ України від 20.06.2022 № 1061²⁰.

Системна терапія раку нирки.

Оскільки рак нирки розвивається із проксимальних каналців збиральної системи, даний вид пухлини має високий рівень експресії гена множинної медикаментозної стійкості і його продукту Р-глікопротеїну, що є причиною резистентності до більшості хіміопрепаратів. Системна терапія поширеного та метастатичного раку нирки ґрунтується на використанні таргетної терапії та терапії інгібіторами контрольних точок імунітету або їх комбінації. Для прогнозування виживаності пацієнтів з метастатичним раком нирки міжнародним консорціумом з метастатичного раку нирки (IMDC) була розроблена прогностична модель яка за факторами ризику (статус за Карновським, час від діагностики до системного

¹⁷ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=renal-cancer&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Renal-cell-carcinoma&title=Renal%20cell%20carcinoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=renal-cancer&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Renal-cell-carcinoma&title=Renal%20cell%20carcinoma&search=Disease_Search_Simple)

¹⁸ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/poch.pdf

¹⁹ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_1061_ukpmd_rn.pdf

лікування, рівні гемоглобіну, кальцію, нейтрофілів, тромбоцитів) розділяє пацієнтів на групи з низьким (0), проміжним (1-2) та високим (3-6) ризиком.

Рекомендації щодо лікування першої лінії метастатичного РН за даними Європейської асоціації з урології (EAU)

Стандарт лікування:

- Пацієнти з низьким ризиком згідно IMDC
 - пембролізумаб/акситиніб (1b-на основі даних одного рандомізованого контрольованого дослідження фази III).
- Пацієнти з проміжним та високим ризиком згідно IMDC:
 - пембролізумаб/акситиніб (1b).

Додаткові варіанти лікування пацієнтів, які не можуть приймати або не переносять терапію інгібіторами імунних контрольних точок (далі-ICI):

- Пацієнти з низьким ризиком згідно IMDC:
 - сунітініб (1b);
 - пазопаніб (1b).
- Пацієнти з проміжним та високим ризиком згідно IMDC:
 - кабозантініб (1b);
 - сунітініб (1b);
 - пазопаніб (лише для пацієнтів середнього віку) (1b).

Рекомендації щодо лікування другої лінії терапії за даними EAU

Стандарт лікування:

- Попередня імунотерапія:
 - будь-яка терапія, спрямована на рецептори фактору росту ендотелію судин (VEGFR), що не використовувалася раніше в комбінації з ICI (висновок експерта).
- Попередня терапія інгібіторами тирозинкінази (далі-ІТК):

Стандарт лікування:

- кабозантініб (1b).

Додаткові варіанти лікування:

- акситиніб (2b-аналіз підгрупи рандомізованого контрольованого дослідження фази III)

2. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²¹ - сунітініб включений до розділу 19 “ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ”.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Клінічне керівництво ESMO по діагностиці лікуванню та послідовному спостереженню хворих на нирковоклітинну карциному (Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019²²).

²¹ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/>

Лікування першої лінії метастатичної світлоклітинної НКК (далі - свНКК)

- Пацієнти з низьким ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: сунітініб (рівень доказів I, сила рекомендації A); пазопаніб (I, A); бевацизумаб+інтерферон (I, A); тівозаніб (II, A).

Додаткові варіанти лікування: високі дози інтерлейкіну 2 (IL-2) (III, B); бевацизумаб+низькі дози інтерферону (III, B);

- Пацієнти з проміжним ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: ніволумаб+іпілііумаб (I, A).

Додаткові варіанти лікування: кабозантініб (II, A); сунітініб (I, B); пазопаніб (I, B); тівозаніб (II, B); бевацизумаб+інтерферон (II, C).

- Пацієнти з високим ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: ніволумаб+іпілііумаб (I, A).

Додаткові варіанти лікування: кабозантініб (II, B); сунітініб (II, C); пазопаніб (II, C); темсіролімус (I, C).

Лікування другої лінії метастатичної свНКК

- Після лікування інгібіторами тирозинкінази (далі-ІТК) на першій лінії

Стандарт лікування: ніволумаб (I, A); кабозантініб (I, A).

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб (II, B); еверолімус (II, B); ленватиніб+еверолімус (II, B).

- Після лікування ніволумабом+іпілііумабом на першій лінії

Додаткові варіанти лікування: будь-які ІТК (IV, C); ленватиніб+еверолімус (IV, C).

Лікування третьої лінії метастатичної свНКК

- Після лікування ІТК на першій лінії та ніволумабом на другій лінії терапії

Стандарт лікування: кабозантініб (IV, B).

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб (II, B); еверолімус (V, C).

- Після лікування ІТК на першій лінії та кабозантінібом на другій лінії терапії

Стандарт лікування: ніволумаб (II, B).

Додаткові варіанти лікування: еверолімус (V, C); аксітиніб (V, C).

- Після лікування ІТК на першій лінії та на другій лінії терапії

Стандарт лікування: ніволумаб (I, A); кабозантініб (I, A).

Додаткові варіанти лікування: еверолімус (V, C).

- Після лікування ніволумабом+іпілііумабом на першій лінії та ІТК на другій лінії терапії

Додаткові варіанти лікування: інші ІТК (V, C); еверолімус (V, C)

Лікування інших форм НКК

- Папілярна НКК

Стандарт лікування: сунітініб (II, B); пазопаніб (V, C).

Додаткові варіанти лікування: еверолімус (II, C); кабозантініб (IV, C).

- Хромофобна НКК

Додаткові варіанти лікування: сунітініб (II, C); пазопаніб (IV, C); еверолімус (II, C).

- Карцинома збиральних протоків

Додаткові варіанти лікування: режим лікування з цисплатином (IV, C); сунітініб (V, C); пазопаніб (V, C).

- Саркоми

Додаткові варіанти лікування: ніволумаб+іпіліумаб (IV, A); сунітініб (II, B); пазопаніб (V, C).

2. Керівництво американського товариства з клінічної онкології щодо лікування метастатичного світлоклітинного нирковоклітинного раку (Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline, 2022)²³.

Рекомендації щодо системного лікування першої лінії метастатичної свНKK.

- окремим пацієнтам з метастатичною свНKK може бути запропонована початкова стратегія активного спостереження (помірна якість, сильна рекомендація);

- всі пацієнти з метастатичною свНKK, яким потрібна системна терапія першої лінії, повинні бути стратифіковані за ризиком IMDC. Пацієнтам з проміжним та високим ризиком слід запропонувати комбіноване лікування двома ICI (іпіліумаб та ніволумаб) або ICI в поєднанні з ІТК VEGFR (висока якість доказів, сильна рекомендація);

- пацієнтам з низьким ризиком, яким потрібна системна терапія, можуть бути запропоновані ICI в поєднанні з ІТК VEGFR (висока якість доказів, сильна рекомендація);

- окремим пацієнтам з метастатичною свНKK, які отримують системну терапію на першій лінії лікування, включаючи пацієнтів з низьким ризиком або з деякими супутніми медичними проблемами, може бути запропонована монотерапія або ІТК VEGFR, або ICI (середня якість доказів, сильна рекомендація);

- використання високих доз інтерлейкіну 2 (далі-ІЛ-2) може бути розглянуто в якості системної терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним НКР (якість доказів помірна, слабка рекомендація).

Рекомендації щодо системного лікування другої лінії метастатичного свНKK.

- пацієнтам з прогресуючим захворюванням на фоні монотерапії ІТК VEGFR рекомендовано призначати ніволумаб або кабозантініб (висока якість доказів, сильна рекомендація);

- пацієнтам з прогресуючим захворюванням на фоні комбінованої терапії (наприклад, ніволумаб та іпіліумаб) слід рекомендувати ІТК VEGFR (помірна якість доказів, сильна рекомендація);

²³ https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00868#_i56

- пацієнтам з прогресуючим захворюванням на фоні комбінованої терапії (ІТК VEGFR та ІСІ) рекомендовано запропонувати альтернативний ІТК VEGFR в якості монотерапії (висока якість доказів, сильна рекомендація);

- пацієнтам, які отримували імунотерапію та у яких спостерігається обмежене прогресування захворювання (наприклад, одне вогнище прогресування), рекомендовано запропонувати місцеву терапію (променева, термічна абляція або висікання) та продовжувати імунотерапію (помірна якість доказів, слабка рекомендація).

3. Керівництво європейської асоціації урології щодо нирковоклітинного раку: оновлення 2022 року (European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update)²⁴.

Системна терапія метастатичної НКК

- Таргетна терапія: для лікування метастатичного НКК було схвалено ІТК, інгібітори механістичної мішені рапаміцину (TOR) та антитіла до фактору росту судинного ендотелію (VEGF, бевацизумаб). IMDC створив та затвердив модель ризику, для допомоги створення більш точного прогнозу для пацієнтів, які отримують таргетну терапію;

- Імунотерапія: основа лікування раніше нелікованої метастатичної НКК, змінилася на препарати групи ІСІ, які націлені на PD-1, у поєднанні з ІТК або ІСІ другого покоління. На даний час шість РКД фази 3 комбінацій ІСІ показали перевагу над сунітінібом, який вважався попереднім стандартом лікування. Результати показали, що комбінації ІСІ призводять до стійкої ремісії у більшій кількості пацієнтів. Відповідно були розроблені оновлені рекомендації щодо системного лікування метастатичного НКК

Лікування першої лінії метастатичної НКК

- пацієнти з низьким ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: ніволумаб+кабозантініб (I, B); пембролізумаб+аксітиніб (I, B); пембролізумаб+ленватиніб (I, B).

Додаткові варіанти лікування: пазопаніб (I, B).

- пацієнти з проміжним та високим ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: ніволумаб/кабозантініб (I, B); пембролізумаб+аксітиніб (I, B); пембролізумаб+ленватиніб (I, B); ніволумаб+іпілімумаб (I, B).

Додаткові варіанти лікування: кабозантініб (II, A); сунітініб (I, B); пазопаніб (I, B).

Лікування другої лінії метастатичної НКК

- після лікування ІСІ на першій лінії

Стандарт лікування: будь-яка VEGF орієнтована терапія, яку не використовували в комбінації з ІСІ

- після лікування інгібіторами ІТК на першій лінії

Стандарт лікування: ніволумаб (I, B); кабозантініб (I, B).

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346519/>

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб (II, B).

4. Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) рак нирки (Kidney Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2023, September 2022²⁵).

Системна терапія при виникненні рецидивів або на IV стадії захворювання

Лікування першої лінії свНKK

- Пацієнти з низьким ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: аксітиніб+пембролізумаб (докази високого рівня, категорія I); кабозантініб+ніволумаб (категорія I); ленватініб+пембролізумаб (категорія I).

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб+авелумаб; кабозантініб (категорія 2B); іпілімумаб+ніволумаб; пазопаніб; сунітініб.

- Пацієнти з проміжним та високим ризиком згідно IMDC

Стандарт лікування: аксітиніб+пембролізумаб (категорія I); кабозантініб+ніволумаб (категорія I); іпілімумаб+ніволумаб; ленватініб+пембролізумаб (категорія I); кабозантініб.

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб+авелумаб; пазопаніб; сунітініб.

Лікування другої лінії свНKK

Стандарт лікування: кабозантініб (категорія I); ленватініб+еверолімус; ніволумаб (категорія I).

Додаткові варіанти лікування: аксітиніб (категорія I); аксітиніб+пембролізумаб; кабозантініб+ніволумаб; ленватініб+пембролізумаб; пазопаніб; сунітініб; тівозаніб (категорія I); аксітиніб+авелумаб (низький рівень доказів, категорія III).

Лікування несвітлоклітинної НКК

Стандарт лікування: клінічні дослідження; кабозантініб; сунітініб.

Додаткові варіанти лікування: ленватініб+еверолімус; ніволумаб; ніволумаб+кабозантініб; пембролізумаб.

Отже, у міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо ведення пацієнтів з НКК, а саме: у клінічному керівництві ESMO, 2019 року сунітініб рекомендований на першій лінії терапії метастатичної свНKK та при лікуванні інших форм НКК (папілярна, хромофобна, карцинома збиральних протоків, саркоми) як стандарт лікування; у керівництві американського товариства з клінічної онкології ASCO, 2022 року сунітініб рекомендований на першій лінії терапії метастатичної свНKK пацієнтам з низьким ризиком у комбінації з ICI або у якості монотерапії окремим пацієнтам з метастатичною свНKK, які отримують системну терапію на першій лінії лікування, включаючи пацієнтів з низьким ризиком або з деякими супутніми медичними проблемами; у керівництві Європейської асоціації урології, 2022 року сунітініб рекомендований на першій (пацієнти з проміжним та високим ризиком) та на другій лінії терапії метастатичної

²⁵ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>

НKK; у настанові з клінічної практики NCCN, 2022 року сунітініб рекомендований як перша та друга лінія терапії прогресуючої свНKK (додатковий варіант лікування) та інших форм НKK (стандарт лікування).

У додатку до листа звернення МОЗ України від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ сунітініб зазначено, що компаратором є пазопаніб.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз та встановлено, що лікарський засіб пазопаніб включено до чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²⁶), уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак нирки”, затвердженого наказом МОЗ України від 20.06.2022 № 1061²⁷) та до Номенклатури лікарських засобів за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, затвердженої наказом МОЗ України від 11.08.2021²⁸. Отже, вибір компаратора є прийнятним.

Уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки сунітінібу та пазопаніб для лікування прогресуючої НKK у дорослих у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку сунітінібу порівняно з пазопанібом для лікування прогресуючої НKK у дорослих.

Досліджувана популяція – пацієнти дорослого віку з прогресуючою НKK.

Досліджуваний лікарський засіб – сунітініб.

Компаратор – пазопаніб.

Основні досліджувані результати – виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень з вивченням ефективності та безпеки сунітінібу порівняно з пазопаніб для лікування прогресуючої НKK у дорослих. **Критерії виключення:** рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** metastatic renal cell carcinoma, mRCC, advanced renal cell carcinoma, adults, sunitinib, pazopanib. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

²⁶ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

²⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_1061_ukpmd_rn.pdf

²⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1723282-21#Text>

За даними трьох баз було виявлено 17 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки відповідності публікацій клінічному питанню було відібрано 2 публікації для подальшого аналізу:

- Hofmann F. et al., 2020²⁹, Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020 Oct 14;10(10):CD012796. doi: 10.1002/14651858.CD012796.pub2.

- Manz K. et al., 2020³⁰, Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis, *Adv Ther*, 2020 Feb;37(2):730-744. doi: 10.1007/s12325-019-01167-2.

Метою систематичного огляду Hofmann F. et al., 2020 була оцінка ефектів таргетної терапії для пацієнтів із світлоклітинною метастатичною НКК, які раніше не отримували системну терапію.

Критерії включення: рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), включаючи дослідження, в яких лікування було припинено раніше через очевидну користь або шкоду, квазірандомізовані дослідження; кількість пацієнтів на групу понад 100; у дослідження включено пацієнтів старше 18 років з гістологічно або патологічно верифікованою метастатичною НКК; статус продуктивності Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0, 1 або 2; інтервенції: таргетні агенти з мінімальною тривалістю застосування 4 тижні (акситиніб, бевацизумаб, довітініб, ерлотиніб, еверолімус, лапатиніб, пазопаніб, сорафеніб, сунітініб, темсіролімус, тівозаніб та інші агенти, виявлені під час пошуку); компаратори: таргетні агенти відмінні від інтервенції, таргетні агенти у комбінації з імунотерапією, імунотерапія, плацебо; мінімальний період спостереження 12 тижнів. Не було обмежень щодо шляху прийому препарату, дози чи схеми прийому. **Критерії виключення:** рандомізовані дослідження фази I, а також кластерні рандомізовані дослідження або дослідження факторіального дизайну; попереднє системне лікування; дослідження, що включають пацієнтів із симптоматичними метастазами у мозок, тривалістю життя менше 12 тижнів, серйозними гострими чи хронічними захворюваннями або серцевими подія в анамнезі; дослідження, що включають більше 20% учасників без метастазів (тобто мають місцево-поширене захворювання або є непридатними для нефректомії); дослідження неoad'ювантної та/або ад'ювантної терапії таргетними агентами.

Первинні кінцеві точки ефективності: PFS, OS, серйозні ПР 3 або 4 ступеня.

Вторинні кінцеві точки ефективності: якість життя (health-related quality of life), частота відповіді (response rate), ПР 1 або 2 ступеня.

В результаті пошуку та відбору досліджень до систематичного огляду було відібрано 18 РКД для якісного аналізу, чотири з них було включено у мета-аналіз. Дата останнього пошуку 18 червня 2020 року. У даному систематичному огляді представлено результати 18 порівнянь. Оскільки основним досліджуваним

²⁹ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012796.pub2/full#CD012796-sec-0050>

³⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838709/>

клінічним питанням при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою є вивчити клінічну ефективність та безпеку сунітінібу порівняно з пазопанібом для лікування прогресуючої НКК, нижче представлені результати для порівняння сунітінібу та пазопанібу.

Порівняльна клінічна ефективність та безпека сунітінібу та пазопанібу у даному систематичному огляді представлена за результатами одного багатоцентрового відкритого РКД фази III (Motzer et al., 2013a), яке включало 1110 пацієнтів із світлоклітинною метастатичною НКК, які раніше не отримували лікування. 553 пацієнта були рандомізовані до групи сунітінібу (50 мг протягом 4 тижнів з перервою у 2 тижні), 557 пацієнтів – до групи пазопанібу (800 мг).

Авторами систематичного огляду було проведено оцінку ризику упередженості включених досліджень за допомогою інструменту Cochrane. Встановлено, що дослідження Motzer et al., 2013a має низький ризик упередженості щодо розподілу пацієнтів, повноти даних за оцінкою OS та PFS, вибіркової звітності та високий ризик упередженості щодо засліплення, повноти даних за оцінкою якості життя.

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки пазопанібу та сунітінібу.

Первинні кінцеві точки ефективності (пазопаніб vs сунітініб):

- **PFS:** застосування пазопанібу може призвести до незначної різниці за показником PFS порівняно із сунітінібом ($n = 1110$ пацієнтів; HR 1,05; 95% CI 0,90-1,23); ризик виникнення події з розрахунку на 1000 пацієнтів через 12 місяців при застосуванні сунітінібу склав 420 пацієнтів, у групі пазопанібу – на 18 пацієнтів менше, що досягають PFS (95% CI від на 76 менше до на 38 більше); достовірність доказів за GRADE – низька через обмеження та неточність, довірчий інтервал перетнув межу відсутності різниці і передбачуваний поріг клінічно значущої різниці;

- **OS:** застосування пазопанібу може призвести до незначної різниці за показником OS порівняно із сунітінібом ($n = 1110$ пацієнтів; HR 0,92; 95% CI 0,80-1,06); ризик виникнення події з розрахунку на 1000 пацієнтів через 12 місяців при застосуванні сунітінібу склав 550 пацієнтів, у групі пазопанібу – на 27 пацієнтів більше, що досягають OS; достовірність доказів за GRADE – низька через обмеження та неточність, довірчий інтервал перетнув межу відсутності різниці і передбачуваний поріг клінічно значущої різниці;

- **серйозні ПР:** застосування пазопанібу може призвести до незначної різниці у частоті виникнення серйозних ПР порівняно із сунітінібом ($n = 1102$ пацієнта; RR 1,01; 95% CI 0,94-1,09); ризик виникнення події з розрахунку на 1000 пацієнтів при застосуванні сунітінібу склав 734 пацієнта, у групі пазопанібу – на 7 пацієнтів більше, в яких виникають серйозні ПР (95% CI від на 44 менше до на 66 більше); достовірність доказів за GRADE – низька через обмеження та неточність, довірчий

інтервал перетнув межу відсутності різниці і передбачуваний поріг клінічно значущої різниці.

Вторинні кінцеві точки ефективності (пазопаніб vs сунітініб):

- **якість життя** (оцінено за допомогою FACIT-F: вищі бали вказують на відсутність втоми, $n = 467$ пацієнтів): пазопаніб може підвищити якість життя порівняно з сунітінібом, MD 3,60; 95% CI 1,76-5,44; достовірність доказів за GRADE – низька через високий ризик упередженості та неточність, враховуючи, що довірчий інтервал також був сумісний із відсутністю підвищення якості життя.

- **частота відповіді**: застосування пазопанібу може призвести до незначної різниці у частоті відповіді порівняно із сунітінібом ($n = 1110$ пацієнтів; RR 1,24; 95% CI 1,02-1,50); ризик виникнення події з розрахунку на 1000 пацієнтів при застосуванні сунітінібу склав 248 відповідей на лікування, у групі пазопаніб – на 59 випадків досягнення відповіді на лікування більше (95% CI від на 5 більше до на 124 більше); достовірність доказів за GRADE – низька через обмеження та неточності, враховуючи, що довірчий інтервал також був сумісний зі значним збільшенням рівня відповіді;

- **ПР легкого ступеня**: застосування пазопанібу може призвести до незначної різниці у частоті виникнення ПР легкого ступеня порівняно із сунітінібом ($n = 1102$ пацієнта; RR 1,00, 95% CI 0,81-1,23); ризик виникнення події з розрахунку на 1000 пацієнтів при застосуванні сунітінібу склав 237 випадків ПР легкого ступеня; у групі пазопаніб – не менша кількість ПР легкого ступеня (95% CI від на 45 менше до на 55 більше); достовірність доказів за GRADE – помірна через обмеження дослідження.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Hofmann F. et al., 2020, за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)³¹. У систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення представлені у публікації. Пошук досліджень проведено більше ніж у двох базах (CENTRAL, MEDLINE, PubMed, EMBASE, LILACS, реєстр клінічних досліджень ClinicalTrials.gov, Міжнародна платформа реєстру клінічних досліджень BOO3), мовних обмежень не було. Відбір досліджень, які відповідали критеріям включення до огляду, проводило два автори, які незалежно опрацювали результати пошуку. Виключені дослідження перераховані, представлено характеристики включених досліджень. Методологічна якість включених досліджень оцінена за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості Cochrane та повідомлена належним чином. В разі об'єднаного результату проводилась оцінка гетерогенності за розрахунком I^2 . У систематичному огляді не проведено оцінку упередженості звітності, так як для даного аналізу включено недостатню кількість досліджень (менше 10). У публікації надано інформацію щодо джерел підтримки. Таким

³¹ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

чином, публікація Hofmann F. et al., 2020 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено високу методологічну якість.

Отже, результати щодо порівняльної клінічної ефективності сунітінібу та пазопанібу були представлені у систематичному огляді за даними одного багатоцентрового відкритого РКД фази III (Motzer et al., 2013a), яке включало 1110 пацієнтів із світлоклітинною метастатичною НКК, які раніше не отримували лікування. За результатами оцінки клінічної ефективності встановлено, що пазопаніб практично не має відмінностей від сунітінібу за показниками PFS (HR 1,05; 95% CI 0,90-1,23) та OS (HR 0,92; 95% CI 0,80-1,06). За оцінкою профілю безпеки, встановлено, що пазопаніб практично не має відмінностей від сунітінібу щодо частоти серйозних ПР (RR 1,01; 95% CI 0,94-1,09) та ПР легкого ступеня (RR 1,00, 95% CI 0,81-1,23). Достовірність доказів за GRADE є від помірної до низької. Пазопаніб може підвищувати якість життя пацієнтів у порівнянні з сунітінібом (MD 3,60; 95% CI 1,76-5,44). Достовірність доказів за GRADE є низькою.

Додатково уповноваженим органом було проаналізовано мережевий мета-аналіз Manz K. et al., 2020, метою якого було забезпечити всебічне порівняння ефективності та безпеки схвалених інгібіторів тирозинкінази першої лінії для лікування метастатичної НКК.

Критеріями включення були РКД фази II та III, які включали пацієнтів із метастатичною або прогресуючою НКК, у яких порівнювали інгібітори тирозинкінази першого лінії з іншими інгібіторами тирозинкінази, плацебо чи інтерфероном-альфа; публікації лише англійською мовою, опубліковані до 15 січня 2019 року. **Критерії виключення:** інші компаратори, нерандомізовані дослідження, ретроспективні дослідження, дослідження другої лінії або пізнішої лінії, звіти про окремі випадки.

Для оцінки клінічної ефективності проведено аналіз **PFS**; для оцінки профілю безпеки досліджувалась частка пацієнтів, які мали **ПР 3 або 4 ступеня**.

В результаті пошуку та відбору досліджень до мережевого мета-аналізу було включено 12 РКД: Motzer et al. 2007 (сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs інтерфероном-альфа), Escudier et al. 2009 (інтерферон-альфа vs сорафеніб), Sternberg et al. 2010 (пазопаніб 800 мг vs плацебо), Motzer et al. 2011 (сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs сунітініб 37,5 мг), Nosov et al. 2012 (тівозаніб vs плацебо), Motzer et al. 2013a (пазопаніб 800 мг vs сунітініб 50 мг в режимі 4/2), Motzer et al. 2013b (тівозаніб vs сорафеніб), Tomita et al. 2014 (сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs сорафеніб), Lee et al. 2015 (сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs сунітініб 50 мг в режимі 2/1), Eichelberg et al. 2015 (сорафеніб vs сунітініб 50 мг в режимі 4/2), Choueiri et al. 2017 (кабозантініб vs сунітініб 50 мг), Retz et al. 2019 (сорафеніб vs пазопаніб 800 мг). Автори зазначають, що включені дослідження мають низький ризик упередженості щодо вибуття та звітності.

Для оцінки клінічної ефективності загальна кількість пацієнтів склала 4306, для оцінки профілю безпеки – 4243 пацієнтів. Критерії прийнятності для 12

досліджень відрізнялися, наприклад, більшість досліджень не вказували групи ризику включених пацієнтів. Ці відмінності в критеріях прийнятності можуть бути потенційним джерелом неоднорідності, яка частково враховується в моделі випадкових ефектів.

Результати порівняльної клінічної ефективності сунітінібу та пазопанібу за оцінкою PFS:

- **сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs пазопаніб:** HR 0,96, 95% CI 0,66-1,40;
- сунітініб 50 мг в режимі 2/1 vs пазопаніб: HR 1,28, 95% CI 0,57-2,85;
- сунітініб 37,5 мг vs пазопаніб: HR 1,24, 95% CI 0,63-2,43.

Статистично значущої різниці не виявлено.

Результати оцінки профілю безпеки (ПР 3 або 4 ступеня) сунітінібу порівняно з пазопанібом:

- **сунітініб 50 мг в режимі 4/2 vs пазопаніб:** RR 0,81, 95% CI 0,57-1,15;
- сунітініб 50 мг в режимі 2/1 vs пазопаніб: RR 1,10, 95% CI 0,57-2,15;
- сунітініб 37,5 мг vs пазопаніб: RR 0,78, 95% CI 0,43-1,42.

Статистично значущої різниці не виявлено.

Додатково авторами було проведено рангування лікування за *P*-балами, яке показувало ймовірність досягнення кращого результату PFS чи профілю безпеки, у порівнянні з плацебо. Кабозантиніб мав найвищу ймовірність бути найкращим засобом лікування з точки зору PFS (*P*-бал 0,9481), за ним йшли сунітініб 50 мг 4/2, пазопаніб і тивозаніб (*P*-бал 0,7411, 0,6914 і 0,5988 відповідно). Тивозаніб має найвищу ймовірності найменшої токсичності (*P*-бал 0,9261), всі інші інгібітори тирозинкінази мають нижчу ймовірність найменшої токсичності, зокрема пазопаніб *P*-бал 0,4254, сунітініб 50 мг 4/2 *P*-бал 0,1778.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Manz K. et al., 2020 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses). У мережевому мета-аналізі вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення представлені у публікації. Пошук досліджень проведено більше ніж у двох базах (PubMed, ClinicalTrials.gov, Embase, Medline, Кокрейнівському центральному реєстрі контрольованих досліджень, науковій мережі та тезах конференцій американського товариства клінічної онкології (ASCO), ESMO та ASCO щодо сечостатевої системи), двома незалежними авторами, пошук обмежено публікаціями англійською мовою. Відбір досліджень, які відповідали критеріям включення до огляду, проводило два автори, які незалежно опрацювали результати пошуку, третій автор перевіряв результати відбору та пошуку, будь-які розбіжності вирішувались дискусією з четвертим автором. Характеристики включених досліджень представлено, проте виключені дослідження не перераховані. Автори зазначають, що методологічна якість включених досліджень оцінена за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості Cochrane, проте не представляють

результат оцінки для кожного дослідження окремо. Для об'єднання окремих результатів використовуються відповідні методи; обрано модель випадкових ефектів замість моделі з фіксованими ефектами, щоб врахувати потенційну неоднорідність. У публікації надано інформацію щодо джерел підтримки. Таким чином, публікація Manz K. et al., 2020 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено прийнятну методологічну якість.

Отже, за результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки сунітінібу та пазопанібу для лікування пацієнтів із метастатичною або прогресуючою НКК за даними мережевого мета-аналізу Manz K. et al., 2020, статистично значущої різниці за оцінкою PFS (HR 0,96, 95% CI 0,66-1,40) та за оцінкою профілю безпеки не виявлено (RR 0,81, 95% CI 0,57-1,15).

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні на основі відкритої інформації.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом 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 лікарські засоби з перспективи державного платника.

Метою аналізу є оцінка впливу на показники бюджету внаслідок включення лікарського засобу сунітініб до Національного переліку для лікування пацієнтів з прогресуючою нирковоклітинною карциномою.

Метод аналізу впливу на показники бюджету включає розрахунок додаткових витрат на сунітініб порівняно з пазопанібом з перспективи державного платника з часовим горизонтом в один рік. Аналіз було проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби та визначеної популяції відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ України, а саме додатках до листів МОЗ України від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 та від 22.09.2022 № 24-04/21942/2-22. Результати аналізу витрат на один день та на річний курс застосування сунітінібу та пазопанібу

на одного пацієнта представлено у таблиці 1. Заявлена кількість пацієнтів з прогресуючою НКК, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить близько 3 435 осіб.

Таблиця 1. Аналіз витрат на один день та на річний курс лікування сунітінібом та пазопанібом на одного пацієнта

Параметр	Сунітініб	Пазопаніб
Склад діючих речовин	1 капсула містить 12,5 мг або 25 мг, або 37,5 мг, або 50 мг сунітінібу	1 таблетка містить 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду)
Форма випуску та дозування	капсули тверді по 50 мг, по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній коробці або по 4 капсули у блістері; по 7 блістерів в картонній коробці	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці
Схема застосування	Рекомендована доза лікарського засобу при прогресуючій НКК становить 50 мг перорально 1 раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою у 2 тижні (графік 4/2).	Рекомендована доза для лікування нирковоклітинної карциноми становить 800 мг перорально 1 раз на день.
Кількість застосувань в рік	252	365
Ціна за одиницю лікарської форми (ОЛФ), грн	737,41	171,32
Кількість ОЛФ на добу	1	2
Витрати на добову дозу, грн	737,41	342,64
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	185 827,32	125 063,60

За даними Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 задекларована оптово-відпускна ціна на сунітініб (ТН СУНІТІНІБ-ВІСТА, № 28) становить 22 400,00 грн за упаковку та затверджена наказом МОЗ України від 23.10.2021 № 2331, відповідно ціна за 1 капсулу становить 800,00 грн. В зверненні МОЗ України від 22.09.2022 № 24-04/21942/2-22 вказано, що для визначення економічно обґрунтованої ціни лікарського засобу доцільно розглядати останню закупівельну ціну, зазначену в електронній системі публічних закупівель Prozorro. Ціна за 1 капсулу сунітінібу³² становить 737,41 грн (ТН СУТЕНТ, 50 мг),

³² ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Бозутиніб 100 мг, Бозутиніб 500 мг, Фактор коагуляції крові людини VIII (рекомбінантний) 3000 МО, Сиролімус 1 мг, Фактор коагуляції крові людини IX (рекомбінантний) 500 МО, Фактор коагуляції крові людини IX (рекомбінантний) 1000 МО, Сунітініб 12,5 мг,

відповідно до змін до договору, що були опубліковані 27.09.2022. Ціни за ОЛФ інших дозувань сунітінібу, а саме 12,5 мг та 25 мг, є пропорційними, тому було обрано дозування з найменшою кількістю ОЛФ на разове застосування, тобто 50 мг. Ціна за 1 таблетку пазопанібу³³ становить 171,32 грн (ТН ВОТРИЄНТ, 400 мг). Отже, річні витрати на одного пацієнта при застосуванні сунітінібу становлять 185 827,32 грн, а на пазопаніб – 125 063,60 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік представлено у таблиці 2 відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ. Орієнтовна кількість пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу та була використана в аналізі впливу на показники бюджету становить 3 435 осіб.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні сунітінібу порівняно з пазопанібом

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, осіб	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22)	3 435
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які застосовують лікарський засіб порівняння (пазопаніб)	3 435
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (сунітініб)	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, які застосовують лікарський засіб порівняння (пазопаніб)	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (сунітініб)	3 435
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 2 – витрати на лікування заявленим лікарським засобом (сунітініб), грн	638 316 844,20
Сценарій 1 – витрати на лікування лікарським засобом порівняння (пазопаніб), грн	429 593 466,00

Сунітініб 25 мг, Сунітініб 50 мг), замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 21.06.22 №09/114-06/2022: <https://pro.zorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-30-003803-a>

³³ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Сунітініб 12,5 мг або пазопаніб 400 мг), замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 16.06.2022 №09/105-06/2022: <https://pro.zorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-20-007246-a>

Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу сунітінібу порівняно з пазопанібом, грн	208 723 378,20
---	----------------

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні вказують на те, що витрати на річний курс лікування цільової популяції сунітінібом становлять 638 316 844,20 грн. Витрати на сунітініб перевищують витрати на пазопаніб, а додатковий вплив на бюджет внаслідок закупівлі лікарського засобу сунітініб становитиме 208 723 378,20 грн.

Потенційний вплив на показники бюджету, що відповідає витратам на лікування досліджуваним лікарським засобом, було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля сунітінібу матиме великий вплив на бюджет (перевищуватиме 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у 3,63 рази.

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

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

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

Станом на 28.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України від від 16.09.2022 № 24-04/21516/2-22 та від 22.09.2022 №24-04/21942/2-22 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу сунітініб для лікування пацієнтів з прогресуючою нирковоклітинною карциномою на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а

саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я щодо можливості включення лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу наявності сунітінібу у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб сунітініб включений у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011 до розділу 19 “ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ”, присутній в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки», затверджений наказом МОЗ України від 20.06.2022 № 1061, як додатковий варіант лікування на першій та другій лінії терапії метастатичного раку нирки.

У міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо ведення пацієнтів з нирковоклітинною карциномою (клінічне керівництво ESMO, 2019 рік; керівництво Американського товариства з клінічної онкології, 2022 рік; керівництво Європейської асоціації урології, 2022 рік; Настанова з клінічної практики NCCN, 2022 рік) сунітініб як монотерапія рекомендований, як основний та додатковий варіанти лікування на першій, другій та третій лінії терапії нирковоклітинної карциноми у пацієнтів з низьким, проміжним або високим ризиком.

Порівняльну клінічну ефективність та безпеку сунітінібу та пазопанібу уповноваженим органом проаналізовано за даними кокрейнівського систематичного огляду (Hofmann F. et al., 2020) високої методологічної якості. Результати щодо порівняльної клінічної ефективності сунітінібу та пазопанібу були представлені у систематичному огляді за даними одного багатоцентрового відкритого РКД фази III (Motzer et al., 2013a), яке включало 1110 пацієнтів із світлоклітинною метастатичною нирковоклітинною карциномою, які раніше не отримували лікування. За результатами оцінки клінічної ефективності встановлено, що сунітініб та пазопаніб мають однакову ефективність за оцінкою PFS (HR 1,05; 95% CI 0,90-1,23) та за оцінкою OS (HR 0,92; 95% CI 0,80-1,06). За оцінкою профілю безпеки встановлено, що пазопаніб може призвести до незначної різниці порівняно з сунітінібом щодо частоти серйозних побічних реакцій (RR 1,01; 95% CI 0,94-1,09) та побічних реакцій легкого ступеня (RR 1,00, 95% CI 0,81-1,23), проте статистичної значущості не виявлено. За оцінкою авторів достовірність доказів за GRADE є від помірної до низької. Додатково уповноваженим органом було проаналізовано мережевий мета-аналіз Manz K. et al., 2020 (прийнятної методологічної якості). За результатами оцінки порівняльної клінічної

ефективності та безпеки сунітінібу та пазопанібу для лікування пацієнтів із метастатичною або прогресуючою нирковоклітинною карциномою встановлено, що статистично значущої різниці за оцінкою PFS (HR 0,96, 95% CI 0,66-1,40) та за оцінкою профілю безпеки не виявлено (RR 0,81, 95% CI 0,57-1,15).

Встановлено, що річні витрати на закупівлю сунітінібу на одного пацієнта за останньою актуальною закупівельною ціною за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (737,41 грн за одну капсулу, 50 мг) становлять 185 827,32 грн. Результати аналізу впливу на показники бюджету в Україні свідчать про те, що додаткові витрати для лікування загальної кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування сунітінібу, а саме 3 435 осіб, порівняно з пазопанібом становитимуть 208 723 378,20 грн.

Потенційний вплив на показники бюджету, що відповідає витратам на лікування досліджуваним лікарським засобом, було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля сунітінібу матиме великий вплив на бюджет (перевищуватиме 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у 3,63 рази.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу сунітініб до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування пацієнтів з прогресуючою нирковоклітинною карциномою, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел, що застосування сунітінібу та пазопанібу є рекомендованим як основний та додатковий варіанти лікування на першій, другій та третій лінії терапії метастатичної нирковоклітинної карциноми у пацієнтів з будь-яким ризиком (клінічне керівництво ESMO, 2019 року; американське товариство з клінічної онкології ASCO, 2022 року; європейська асоціація урології, 2022 року; настанова з клінічної практики NCCN, 2022 року).

- результати порівняльної клінічної ефективності (різниця щодо виживаності без прогресування, HR 1,05; 95% CI 0,90-1,23 (Hofmann F. et al., 2020), HR 0,96, 95% CI 0,66-1,40 (Manz K. et al., 2020) і загальної виживаності, HR 0,92; 95% CI 0,80-1,06 (Hofmann F. et al., 2020), не була статистично значуща у пацієнтів, які отримували сунітініб та пазопаніб, що свідчить про їх подібну клінічну ефективність);

- результати профілю безпеки (пазопаніб практично не має відмінностей від сунітінібу щодо частоти серйозних побічних реакцій, RR 1,01; 95% CI 0,94-1,09, побічних реакцій легкого ступеня, RR 1,00, 95% CI 0,81-1,23 ((Hofmann F. et al., 2020); та побічних реакцій 3 або 4 ступеня, RR 0,81, 95% CI 0,57-1,15 (Manz K. et

al., 2020));

- якість доказових даних (Hofmann F. et al., 2020 - висока методологічна якість; Manz K. et al., 2020 - прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (закупівля сунітінібу для 3 435 пацієнтів матиме великий вплив на бюджет та перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності у 3,63 рази (на 462 316 844,20 грн) за закупівельними цінами електронної системи публічних закупівель Prozorro; додаткові витрати на закупівлю сунітінібу порівняно з пазопанібом становитимуть 208 723 378,20 грн; для раціонального використання бюджетних коштів є необхідність зниження витрат на сунітініб з метою не перевищення рекомендованого порогового значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, при оцінці впливу на бюджет для заявленої когорти пацієнтів з часовим горизонтом в один рік);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань); крім того, злоякісне новоутворення нирки (С64) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216³⁴);

- орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування сунітінібом становить 3 435 осіб, враховуючи, що нирковоклітинний рак є найпоширенішим солідним ураженням нирок і становить приблизно 90% усіх злоякісних пухлин нирок; лікарський засіб сунітініб включений до номенклатури за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, як і пазопаніб (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) за 2019 рік в Україні рак нирки у всіх вікових категоріях спричинив втрату 87154 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність раку нирки становила 31617 хворих, захворюваність – 6671 хворий, смертність - 3178 осіб. В структурі онкологічних захворювань у 2020 році рак нирки займає 8 позицію серед чоловіків і складає 4,2% від загальної кількості злоякісних новоутворень, тоді як серед жіночого населення цей показник становить 2,9%);

- наявність генеричних лікарських засобів на ринку України для сунітінібу,

³⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

капсули тверді 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг.

Враховуючи вищевикладене, можливість включення лікарського засобу сунітініб (капсули тверді по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів за показанням лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми можливе за урахуванням необхідності зниження витрат на сунітініб з метою не перевищення рекомендованого порогового значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн, при оцінці впливу на бюджет для заявленої когорти пацієнтів з часовим горизонтом в один рік, з урахуванням діючого стану забезпеченості пацієнтів в лікарському засобі та беручи до уваги ступінь покриття на рівні централізованої закупівлі та за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

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.