

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
ензалутамід

Державна оцінка медичних технологій 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 результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 12.12.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 12.12.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КСТАНДІ, капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці;

РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020.

Виробник Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС (виробництво bulk), США; АндерсонБрекон Інк. (первинне пакування), США; Астеллас Фарма Юроп Б.В. (вторинне пакування, випуск серії), Нідерланди.

Заявник Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди

2) торговельна назва лікарського засобу:

КСТАНДІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Enzalutamide

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

діюча речовина: ензалутамід/enzalutamide;

1 капсула містить ензалутаміду 40 мг;

допоміжні речовини: каприлокапроїлмакроголгліцериди,

бутилгідроксіанізол (Е 320), бутилгідрокситолуол (Е 321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), чорнило для друку.

5) форма випуску:

капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=3BC72C46BAB702BBC2258B010023BBAD>

Спосіб застосування лікарського засобу (далі - ЛЗ) ензалутамід наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	КСТАНДІ
Спосіб застосування	Перорально
Дозування	Рекомендована доза становить 160 мг (4 капсули по 40 мг)
Частота застосування	1 раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	До виникнення прогресування або неприйнятної токсичності ЛЗ
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	-
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-

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

КСТАНДІ, капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці;

РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020.

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

Фармакодинаміка

Механізм дії. Розвиток злоякісної пухлини передміхурової залози залежить від наявності андрогенів і реагує на пригнічення активності андрогенних рецепторів на клітинах пухлини. Незважаючи на низькі чи дуже низькі рівні андрогенів в плазмі крові, що не визначаються, активність андрогенних рецепторів на клітинах пухлини продовжує сприяти прогресуванню хвороби. Стимуляція росту пухлинних клітин за допомогою андрогенних рецепторів вимагає їх транслокації в ядро клітини і зв'язування з ДНК. Ензалутамід є потужним інгібітором андрогенних рецепторів, який блокує декілька етапів сигнального шляху андрогенних рецепторів. Ензалутамід конкурентно інгібує зв'язування андрогенів з андрогенними рецепторами, пригнічує ядерну транслокацію активованих рецепторів і пригнічує зв'язування активованих рецепторів андрогенів з ДНК, навіть в умовах надлишкової експресії андрогенних рецепторів і в клітинах пухлини, резистентних до антиандрогенів. Лікування ензалутамідом пригнічує ріст клітин пухлини передміхурової залози і може індукувати загибель клітин і регресію пухлини. В ході доклінічних досліджень у ензалутаміду була відсутня активність агоніста андрогенних рецепторів.

Фармакокінетика

Ензалутамід погано розчиняється у воді. Розчинність даного препарату збільшена завдяки використанню каприлокапроїлмакрогліцеридів та емульгатора/сурфактанта. В доклінічних дослідженнях абсорбція ензалутаміду збільшувалася при розчиненні в каприлокапроїлмакрогліцеридидах.

Фармакокінетика ензалутаміду вивчалась у пацієнтів з раком передміхурової залози та у здорових добровольців. Середній період напіввиведення ($T_{1/2}$) ензалутаміду у пацієнтів після однократного перорального прийому складає 5,8 доби (від 2,8 до 10,2 доби), а рівноважна концентрація досягається приблизно через місяць. При щоденному пероральному застосуванні ензалутамід кумулюється приблизно у 8,3 раза швидше, ніж при застосуванні разової дози. Добові коливання концентрації в плазмі крові незначні (відношення піка до мінімуму 1,25). Виведення ензалутаміду головним чином здійснюється шляхом печінкового метаболізму з утворенням активного метаболіту, який є таким же активним, як і ензалутамід, і циркулює в плазмі крові приблизно в тій же концентрації, що й ензалутамід.

Фармакотерапевтична група: Антагоністи гормонів та споріднені засоби, антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

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

ЛЗ Кстанді показаний для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування.

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

Лікарський засіб Кстанді показаний для лікування:

- метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози у дорослих чоловіків, у комбінації з андрогендеприваційною терапією;
- неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні невдалої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії;
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

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:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки», онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки.

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)

Рак передміхурової залози (далі - РПЗ) — одна із найпоширеніших злоякісних пухлин у чоловіків літнього і старшого віку. Шифр згідно з МКХ-10 — С61. Діагноз «Рак передміхурової залози» встановлюють в онкологічних закладах на основі гістологічного (цитологічного) висновку та на основі матеріалів морфологічного дослідження біопсії (дослідження післяопераційного матеріалу).

Рак передміхурової залози є однією з основних проблем охорони здоров'я, особливо в розвинених країнах з більшою часткою літніх людей в загальній популяції. В Європі РПЗ є найбільш поширеною солідною неоплазмою (пухлиною), захворюваність на яку складає 214 випадків на 1000 чоловіків, випереджаючи рак легень, колоректальний рак^{2,3}. На цей час РПЗ посідає 2-е місце серед основних причин смерті від раку у чоловіків⁴. З 1985 р. спостерігається невелике збільшення числа летальних випадків через РПЗ у більшості країн, включаючи ті країни і регіони, в яких ця хвороба не є поширеною⁵. Загалом впродовж останнього десятиліття відсоток 5-річної відносної виживаності при РПЗ неухильно збільшується з 73,4% в 1999–2001 рр. до 81,7% у 2005–2007 рр.⁶ Через передбачуване збільшення тривалості життя чоловіків і подальше зростання захворюваності на РПЗ, очікується, що економічний тягар хвороби в Європі також зросте. Підраховано, що загальні економічні витрати на РПЗ в Європі перевищують 8,43 млрд євро з високою часткою витрат, які виникають впродовж першого року після встановлення діагнозу⁷. РПЗ є найбільш часто діагностованим злоякісним новоутворенням солідних органів в США і залишається другою провідною причиною смерті від раку серед чоловіків в Північній Америці. У 2012 р. в США були зафіксовані приблизно 240 тис. нових діагнозів раку простати і більш як 28 тис. випадків смерті через нього⁸. Випадки смерті через РПЗ зазвичай є результатом метастатичного РПЗ (далі - мРПЗ), резистентного до кастрації, і історично медіана виживаності для чоловіків з мРПЗ була меншою ніж 2 роки.

За даними Національного інституту раку, в 2014 р. загальна кількість випадків РПЗ в Україні становила 6851, а у 2020 р. — 6432⁹. Показник захворюваності серед чоловіків у 2014 р. становив 40,6, а у 2020 р. — 39 на 100 тис. чоловічої популяції. Рівень виявлення хворих на РПЗ при профілактичних оглядах низький і становить не більш як 12,9%. Як результат, до 70% хворих

² Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar; 16 (3): 481–8.

³ Arnold M. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer, 2015. 51: 1164

⁴ Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar; 58 (2): 71–96.

⁵ Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002 Jul; 90 (2): 162–73.

⁶ De Angelis R. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol, 2014. 15: 23.

⁷ Luengo-Fernandez R. et al. Economic burden of cancer across the European Union: a populationbased cost analysis. Lancet Oncol, 2013. 14: 1165.

⁸ Siegel R., Naishadham D. and Jemal A et al: Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10.

⁹ Національний інститут раку, рак в Україні, 2014–2015, Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України № 17 Київ– 2016.

звертаються за медичною допомогою щодо розвитку ускладнень, зумовлених РПЗ. У 2020 р. 31,7% з числа тих, хто вперше захворів, мали РПЗ стадії IV.

За даними досьє, цільовою популяцією є дорослі чоловіки з неметастатичним кастраційно-резистентним РПЗ (далі - нмКРРПЗ) високого ризику прогресування.

Розрахунок потреби в досьє заявником було проведено на основі показника захворюваності, оскільки подвоєння концентрації ПСА у пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування відбувається протягом 10 місяців, тому такі пацієнти потребують призначення ензалутаміду та андрогенної деприваційної терапії (далі - АДТ).

В досьє зазначається, що для розрахунку потреби для системи охорони здоров'я було використано також наступні показники:

- кількість пацієнтів, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених; кількість пацієнтів, охоплені спеціальним лікуванням згідно з даними Національного канцер-реєстру України (далі - НКРУ);

- відсоток пацієнтів (7%), у яких розвивається кастраційно-резистентна форма РПЗ за даними публікації Liede et al., 2013¹⁰;

- відсоток пацієнтів (60%) з нмКРРПЗ високого ризику прогресування за даними публікації Rohini et al., 2015¹¹.

Загальна кількість пацієнтів, яким можливе призначення ензалутаміду у 2015 і 2021 рр. становила відповідно 182 і 207 пацієнтів. За допомогою прогнозування за методом екстраполяції наявних даних було представлено розрахунок кількості пацієнтів, яким можливе призначення ензалутаміду відповідно до визначеного показання у 2024–2028 рр. Кількість пацієнтів з нмКРРПЗ, яким можливе призначення ензалутаміду у 2024–2028 рр. наведене в таблиці 2. Кількість пацієнтів з нмКРРПЗ у 2024–2028 рр., яким можливе призначення досліджуваного лікарського засобу, становить від 211 до 222 пацієнтів.

Таблиця 2. Прогноз кількості пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування на 2024 – 2028 роки

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Орієнтовна кількість пацієнтів	211	214	217	219	222

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі (далі – ЛЗ).

Заявником було вказано, що розрахунок потреби було проведено на основі показника захворюваності, оскільки подвоєння концентрації ПСА у пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування відбувається протягом 10 місяців. Зауважуємо, що за даними НКРУ показник захворюваності відображає

¹⁰ Liede A., Arellano J., Hechmati G. et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). • Journal of Clin Oncol .Vol 31, Issue 15_suppl.

¹¹ Rohini H.K., Karynsa C., Melissa P. et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. Center for Observational Research, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA Aug 2015; Vol. 22, Issue 4, P: 7858–7864.

кількість пацієнтів з вперше встановленим діагнозом у звітному році з розподілом на стадії. З метою з'ясування особливостей розвитку кастраційно-резистентної форми у пацієнтів з РПЗ уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців. За результатами залучення клінічних фахівців було встановлено, що кастраційно-резистентна форма неметастатичного РПЗ виникає протягом декількох років (дані опитування представлені в таблиці 3).

Отже, твердження заявника, що розрахунок потреби має базуватись на основі показника захворюваності з НКРУ не є коректним, оскільки такий розрахунок не враховує тривалість виникнення резистентності у пацієнтів з РПЗ.

Необхідно зауважити, що кількість пацієнтів з РПЗ є значною. За даними НКРУ та Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹² кількість осіб з РПЗ становить 50 716 чоловіків (2022 рік) та 60 705,64 відповідно станом на 2021 рік. Значну кількість пацієнтів з РПЗ в окремих регіонах України підтверджують результати опитування клінічних експертів (дані опитування представлені в таблиці 3).

Також за даними Співки онкоурологів України (2021 рік), повідомляється, що на 5-річному обліку в Україні в 2019 році перебувало 25 492 чоловіка з РПЗ. Згідно з міжнародними даними близько 15% пацієнтів з РПЗ мають кастраційно-резистентну форму, 84% з яких мають метастази. Таким чином, за орієнтовними оцінками фахівців Співки онкоурологів України кількість пацієнтів з нмКРРПЗ в Україні може становити 600 пацієнтів.

За допомогою проведення альтернативного пошуку уповноваженим органом було встановлено, що серед усіх пацієнтів з РПЗ середня частка пацієнтів з нмКРРПЗ становить приблизно 6% (публікація “Неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у практиці українських лікарів” (2022 р.)¹³, що є співставним з показником, який представлено в досьє (7%).

При верифікації відсотка пацієнтів з високим ризиком прогресування за даними опитування клінічних фахівців (таблиця 3) було встановлено, що даний відсоток може варіювати в межах від 10 до 100%, що в середньому становить приблизно 60%.

Таблиця 3. Опитування клінічних фахівців щодо особливостей прогресування нмРПЗ до кастраційно-резистентної форми РПЗ, кількості пацієнтів з високим ризиком прогресування, кількості пацієнтів з РПЗ

№	Питання/Заклад охорони здоров'я	У якій кількості пацієнтів та протягом якого періоду відбувається прогресування нмРПЗ до кастраційно-резистентної форми РПЗ	Яка кількість (%) пацієнтів з нмКРРПЗ може мати високий ризик прогресування?	Кількість пацієнтів з РПЗ
1	КНП “Київський	У 30-40% з нмРПЗ (I-III стадії)	80%	-

¹² <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

¹³ <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/69180-nemetastatichnij-kastratsijnorezistentnij-rak-peredmhurovo-zalozi-upraktitc->

	міський клінічний онкологічний центр	протягом 3 років відбувається прогресування до кастраційно-резистентної форми РПЗ		
2	КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	-	Серед популяції з КРРПЗ М0 приблизно $\frac{2}{3}$ мають час подвоєння ПСА менше 6 місяців, тобто високий ризик розвитку метастазів з коротким часом подвоєння ПСА менше 10 місяців спостерігається майже у 30% пацієнтів	-
3	КНП “Запорізька обласна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради	Кастраційно-резистентна форма нмРПЗ розвивається від кількох місяців до кількох років	Серед пацієнтів з нмКРРПЗ - 10-20% з високим ризиком	В Запорізькому регіоні на обліку перебуває 2354 пацієнтів з РПЗ, 50% з яких із нмРПЗ
4	КНП “Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр” Одеської обласної ради	Середній час розвитку кастраційно-резистентної форми РПЗ становить 1-3 роки після початку лікування	-	На обліку перебувають 5336 пацієнтів, з яких 4279 пацієнтів з нмРПЗ (80,2%)
5	КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради”	Неметастатична кастраційно-резистентна форма розвивається через декілька років після початку проведення гормональної терапії	100%	Станом на 01.01.2024 на обліку з діагнозом РПЗ перебуває 1917 пацієнтів, з них неметастатичну форму РПЗ має 70%
6	КНП “Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради”	Швидкість настання неметастатичної кастраційно-резистентної форми РПЗ залежить від стадії хвороби	Серед усіх хворих на РПЗ 5% мають нмКРРПЗ високого ризику прогресування	На даний час на обліку знаходиться 1593 пацієнти з РПЗ, із них з неметастатичною формою - 67%
7	КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради”	На швидкість розвитку КРРПЗ впливають: сімейні історії РПЗ, дієтичні/екзогенні/екологічні фактори, наявність мутації	За даними сучасних досліджень серед всієї популяції пацієнтів з КРРПЗ М0 приблизно $\frac{2}{3}$ мають час подвоєння ПСА менше 6 місяців. Тобто високий ризик розвитку метастазів з коротким часом подвоєння ПСА менше 10 місяців спостерігається майже у 30% пацієнтів	На обліку з діагнозом РПЗ перебуває 2648 пацієнтів, з них 2096 (77,8%) має неметастатичну форму РПЗ

Таким чином, враховуючи вищезазначене, кількість пацієнтів, які потребують застосування ЛЗ ензалутамід може бути більшою, оскільки не враховано загальну кількість пацієнтів з РПЗ (показник поширеності), у яких може виникнути кастраційно-резистентна форма РПЗ протягом декількох років.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі чоловіки з нмКРРПЗ високого ризику прогресування.

Втручання (I, intervention) – ензалутамід, капсули 40 мг № 112. Рекомендована доза ензалутаміду становить 160 мг (4 капсули по 40 мг) перорально 1 раз на добу у поєднанні з АДТ.

Компаратор (C, comparator) – гозерелін (АДТ), імплантат у попередньо наповнених шприцах, 10,8 мг № 1. Один імплантат 10,8 мг вводиться підшкірно у передню черевну стінку кожні 3 місяці.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), виживаність без метастазування (MFS), QALY, побічні реакції (далі - ПР), безпека.

Уповноважений орган зазначає, що за даними публікації “Metastasis-free survival as a surrogate for OS in men receiving salvage radiation therapy for recurrence after prostatectomy” (2022 рік) було виявлено, що виживаність без метастазування (MFS) є валідованою сурогатною кінцевою точкою загальної виживаності (OS) у чоловіків, які отримували лікування локалізованого РПЗ. На основі даних дослідження NRG/RTOG 9601¹⁴ було встановлено, що для виявлення рецидивуючого РПЗ рекомендовано використання кінцевої точки MFS в якості пріоритетної на відміну від кінцевої точки, заснованої на виявленні рівня ПСА¹⁵.

Варто зауважити, що QALY (кількість років/місяців життя, які отримує пацієнт завдяки лікуванню з поправкою на якість) не є кінцевою точкою оцінки клінічної ефективності, а є змодельованим показником, що розраховується за результатами проведення фармакоеконімічного аналізу.

Тип дослідження (S, study type) – прямі порівняльні клінічні дослідження.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора гозереліну у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність рекомендацій щодо застосування АДТ при лікуванні РПЗ у вітчизняному Стандарті медичної допомоги «Рак передміхурової залози», 2023 рік¹⁶;

- наявність в Національному переліку основних ЛЗ: гозерелін, капсули для підшкірного введення пролонгованої дії: 3,6 мг, 10,8 мг, включений за напрямом «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби» Національного переліку з поміткою «*Рак передміхурової залози»¹⁷;

- наявність гозереліну 3,6 мг та 10,8 мг у Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», затверджену постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 07.03.2022 р.¹⁸;

¹⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9514834/>

¹⁵ <https://www.bjmo.be/metastasis-free-survival-as-a-surrogate-for-os-in-men-receiving-salvage-radiation-therapy-for-recurrence-after-prostatectomy/>

¹⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

¹⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

- рекомендації в міжнародних стандартах: Американське товариство урології¹⁹, Національна комплексна мережа з онкології (NCCN) 2022²⁰, Іспанське товариство медичної онкології (SEOM) 2020²¹;
- дані клінічних фахівців України щодо застосування ЛЗ гозерелін в якості найчастіше призначуваної АДТ серед існуючих представників аналогів гонадотропін-рилізінг-гормонів²²;
- наявність фактичних закупівель гозереліну за бюджетні кошти ДП “Медичні закупівлі України”.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору в якості компаратора ЛЗ гозерелін. При верифікації вибору компаратору відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратору у досьє є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України, який було здійснено відповідно до рекомендацій Настанови.

Додатково уповноважений орган зазначає, що АДТ залишається базисним методом лікування всіх форм РПЗ, починаючи з неметастатичного гормоночутливого, продовжується при появі метастазів і кастраційної рефрактерності та не відмінюється до летального результату при метастатичній кастраційно-резистентній фазі за даними статті медичної газети “Здоров'я України” (Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія» № 3 (70) 2021 р.)²³.

Одним із найпоширеніших напрямів АДТ є застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), до яких відносяться гозерелін, трипторелін та лейпрорелін. ЛЗ гозерелін, лейпрорелін та трипторелін включені до Національного переліку лікарських засобів. До переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженому постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” включено гозерелін.

Вибір заявником гозереліну як представника аналогів (агоністів) ЛГ-РГ в якості супутньої АДТ є прийнятним, оскільки за даними проведеного маркетингового аналізу уповноваженим органом та заявником даний ЛЗ має найбільшу частку закупівель за кошти державного бюджету.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутаміду на додаток до АДТ (гозерелін) проти АДТ для дорослих

¹⁹ Eastham J.A., Auffenberg G.B., Barocas D. A. et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions. J Urol. 2022; 208 (1): 26–33.

²⁰ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>

²¹ Gonzalez del Alba A., Mendez-Vidal M.J., Vazquez S. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Clinical and Translational Oncology (2021) 23: 969–979

²² <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/69180-nemetastatichnij-kastratsijnorezistentnij-rak-peredmhurovo-zalozi-upraktitc->

²³ <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/66382-androgendeprivatcjna-terapya-ulkuvann-hvorih-namstcevposhirenij-metastatic>

чоловіків з нмКРРПЗ високого ризику прогресування заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

Метою пошукової стратегії були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування ЛЗ ензалутамід + гозерелін проти плацебо + гозерелін. Критеріями включення були дорослі пацієнти з нмКРРПЗ високого ризику прогресування.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування ЛЗ ензалутамід + АДТ та плацебо + АДТ було знайдено 46 публікацій в базі даних PubMed і 14 публікації в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу заявником було відібрано дослідження III фази **PROSPER** (NCT02003924)²⁴, результати якого представлено в публікаціях **Hussain et al., 2018**²⁵ та **Sternberg et al., 2020**²⁶. Дослідження PROSPER було включено в клінічний аналіз ефективності застосування ензалутаміду + АДТ порівняно із плацебо + АДТ для лікування дорослих чоловіків з нмКРРПЗ високого ризику прогресування.

Заявником в дос'є надано опис дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020), яке є багаторічним, плацебоконтрольованим, рандомізованим подвійним сліпим дослідженням фази III. В дослідженні PROSPER вивчалась ефективність застосування ЛЗ ензалутамід в порівнянні з плацебо за участю 1401 пацієнта з нмКРРПЗ (з 26 листопада 2013 року по 15 жовтня 2019 року). Чоловіки з підтвердженою аденокарциномою передміхурової залози з підвищенням рівня ПСА, незважаючи на кастраційний рівень тестостерону в сироватці $\leq 1,73$ нмоль/л (0,5 нг/мл), вихідним рівнем ПСА ≥ 2 нг/мл і часом подвоєння ПСА ≤ 10 міс., які продовжували отримувати АДТ, були рандомізовані 2:1, з яких 933 були включені до групи ензалутаміду, а 468 — до групи плацебо. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження були збалансованими. Середній час подвоєння ПСА серед усіх пацієнтів становив 3,7 міс.

Пацієнти не мали попередніх або поточних ознак метастатичного захворювання, які оцінювали за допомогою КТ або МРТ для виявлення захворювань м'яких тканин та радіонуклідного сканування кісток всього тіла; результати були підтверджені незалежними експертами. Пацієнти отримували 160 мг один раз на добу ЛЗ ензалутамід до рентгенологічного прогресування, неприйнятної токсичності або смерті.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без метастазування, яка визначалась як час від рандомізації до рентгенографічного прогресування або смерті від будь-якої причини без наявності прогресування за даними візуалізації за період від рандомізації до 112 днів після припинення лікування, залежно від того, яка подія була першою (далі - MFS). Рентгенографія проводилась кожні 16 тижнів до моменту підтвердження рентгенографічного прогресування.

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003924>

²⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800536>

²⁶ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2003892>

Вторинними кінцевими точками були OS (час від рандомізації до смерті з будь-якої причини), час до прогресування рівня ПСА, частота відповіді на ПСА (на основі зниження від вихідного рівня $\geq 50\%$), час до першого застосування нової протипухлинної терапії, час до першого застосування цитотоксичної терапії, виживаність без застосування хіміотерапії (далі - ХТ), час до прогресування болю, оцінка якості життя та безпека.

За даними досьє при проведенні первинного аналізу застосування ензалутаміду в порівнянні з плацебо (дата зрізу даних — 28 червня 2017 р.) були отримані статистично значущі результати щодо:

- MFS (HR 0,29; 95% CI: 0,24–0,35; $p < 0,0001$), медіана MFS у групі ензалутаміду становила 36,6 міс. (95% CI: 33,1– не досягнуто), в групі плацебо — 14,7 міс. (95% CI: 14,2–15,0);

- часу до прогресування рівня ПСА (HR 0,07; 95% CI: 0,05–0,08; $p < 0,0001$), медіана в групі ензалутаміду становила 37,2 міс. (95% CI: 33,1 – не досягнуто), в групі плацебо — 3,9 міс. (95% CI: 3,8–4,0);

- часу до першого застосування нової наступної протипухлинної терапії (HR 0,21; 95% CI: 0,17–0,26; $p < 0,0001$), медіана в групі ензалутаміду становила 39,6 міс. (95% CI: 37,7 – не досягнуто), в групі плацебо — 17,7 міс. (95% CI: 16,2–19,7).

Оскільки за представленими точками було отримано статистично значущі результати, аналіз вищезазначених кінцевих точок вважався фінальним. Надалі пацієнти спостерігались для оцінки безпеки і OS. Було заплановано 2 додаткових проміжних аналізи щодо оцінки OS (після приблизно 285 смертей і 440 смертей) та фінальний аналіз (після приблизно 596 смертей). Також було представлено оновлені результати щодо оцінки часу до першого застосування наступної протипухлинної терапії, часу щодо застосування першої цитотоксичної ХТ та виживаності без застосування ХТ. Аналіз безпеки включав події, які відбувались від моменту введення першої дози ензалутаміду або плацебо до 30 днів після останньої дози чи дня до початку нової протипухлинної терапії, залежно від того, що відбулося раніше.

Після завершення первинного аналізу дані дослідження були розкриті і пацієнтам у групі плацебо надали можливість отримувати ензалутамід (з 12 лютого 2018 р.). Із 114 пацієнтів у групі плацебо, які все ще отримували лікування на момент початку перехресного переходу, 87 осіб отримували ензалутамід у відкритому продовженні дослідження. На момент фінального зрізу даних (15 жовтня 2019 р.) 552 із 933 пацієнтів (59%) групи ензалутаміду і 17 із 87 пацієнтів (20%) групи кросовер припинили застосування ензалутаміду. Найпоширенішою причиною припинення лікування було прогресування захворювання в групі ензалутаміду (288 із 552 пацієнтів: 31% хворих із групи ензалутаміду і 52% пацієнтів групи ензалутаміду, які припинили лікування) та в групі плацебо (247 з 465; 53%) і ПР, які були найпоширенішою причиною в групі кросовер (10 із 17; 59%). Медіана тривалості спостереження становила 48 міс.

В дослідженні PROSPER медіана OS становила 67 міс. (95% CI: 64,0 – не досягнуто) у групі ензалутаміду та 56,3 міс. (95% CI: 54,4–63,0) у групі плацебо. Лікування ензалутамідом + АДТ було пов'язане зі зниженням ризиком смерті на

27%, ніж плацебо + АДТ (HR 0,73; 95% CI: 0,61–0,89; $p = 0,001$). Оскільки межа значущості О'Брайєна – Флемінга була перетнута, аналіз зазначених результатів став фінальним для визначення загальної виживаності.

В таблиці 4 представлені порівняльні результати клінічної ефективності застосування досліджуваного ЛЗ та плацебо за даними дослідження PROSPER.

Таблиця 4. Результати порівняльної клінічної ефективності застосування ензалутаміду та плацебо щодо оцінки MFS та OS за даними дослідження PROSPER

Клінічні точки/публікація	Публікація Hussain et al., 2018 (первинний аналіз)	Sternberg et al., 2020 (фінальний зріз даних)
Медіана виживаності без метастазування (MFS), міс.	36,6 (33,1- не досягнуто) vs 14,7 (14,2-15,0) HR (95% CI): 0,29 (0,24-0,35) $p < 0,001$	-
Загальна виживаність (OS), міс.	не досягнуто HR (95% CI): 0,80 (0,58-1,09) $p = 0,15$	67,0 (64,0 - не досягнуто) vs 56,3 (54,4-63,0) HR (95% CI): 0,73 (0,61-0,89) $p = 0,01$

За даними досьє додатковий аналіз вторинних джерел інформації (систематичних оглядів і метааналізів) не виявив релевантних актуальних даних, присвячених оцінці застосування ензалутаміду порівняно із плацебо для лікування дорослих пацієнтів з нмКРППЗ високого ризику прогресування.

Для проведення фармакоекономічного аналізу були використані показники клінічної ефективності за даними дослідження PROSPER:

- HR для MFS 0,29 (95% CI: 0,24–0,35; $p < 0,0001$);
- HR для OS 0,73 (95% CI 0,61–0,89; $p = 0,001$).

Отже, за висновками заявника проведений клінічний аналіз ефективності застосування ензалутаміду і плацебо у пацієнтів з нмКРППЗ на основі даних дослідження PROSPER підтверджує наявність клінічної переваги ензалутаміду в порівнянні з плацебо за оцінкою MFS зі статистично значущою різницею в результаті (HR 0,29; 95% CI: 0,24–0,35). Медіана MFS в групі ензалутаміду становила 36,6 міс. (95% CI: 33,1– не досягнуто), в групі плацебо — 14,7 міс. (95% CI: 14,2–15,0). Показник HR для OS становив 0,73 (95% CI: 0,61–0,89) на користь застосування ензалутаміду, медіана OS в групі ензалутаміду становила 67 міс. (95% CI: 64,0 – не досягнуто), в групі плацебо — 56,3 міс. (95% CI: 54,4–63,0).

Щодо **профілю безпеки** відповідно до даних досьє оцінка побічних реакцій (далі - ПР) застосування ензалутаміду в порівнянні з плацебо у пацієнтів з нмКРППЗ з високим ризиком прогресування в досьє представлена за даними публікації **Hussain et al., 2018**, враховуючи більшу кількість доступних даних щодо частоти виникнення ПР.

Медіана часу надходження повідомлень про ПР становила 18 міс. у групі ензалутаміду та 11,1 міс. у групі плацебо. Виникнення ПР ступеня тяжкості ≥ 3

відзначали у більшого відсотка пацієнтів групи ензалутаміду, ніж у групі плацебо. Припинення застосування досліджуваного ЛЗ через ПР частіше спостерігали у групі ензалутаміду, ніж у групі плацебо.

Найчастішою ПР у пацієнтів групи ензалутаміду була втома. ПР, що представляли особливий інтерес і виникали частіше ($\geq 2\%$) у групі ензалутаміду, ніж у групі плацебо, незалежно від зв'язку зі схемою лікування, були артеріальна гіпертензія (12% проти 5%), серйозні ПР з боку серцево-судинної системи (5% проти 3%) і психічні розлади (5% проти 2%). У 5 пацієнтів, які отримували ензалутамід, було виявлено неінфекційну енцефалопатію або делірій (3 пацієнти з делірієм, 1 — з енцефалопатією та 1 — з лейкоенцефалопатією). У 3 пацієнтів групи ензалутаміду спостерігали судоми, всі вони були розцінені як серйозні, що були пов'язані з застосуванням ЛЗ і виникли впродовж 180 днів після початку застосування досліджуваного ЛЗ. Один пацієнт із судомами припинив лікування ензалутамідом. В іншого пацієнта із судомами виникло ускладнення, що призвело до смерті. Про падіння та непатологічні переломи повідомлялось від більшого відсотку пацієнтів групи ензалутаміду, ніж пацієнти групи плацебо (17% проти 8%).

За даними досьє найчастішими ПР, що призводили до летального випадку, були серцево-судинні події (9 пацієнтів або 1% групи ензалутаміду і 2 особи або $<1\%$ групи плацебо). У групі ензалутаміду гострий інфаркт міокарда виник у 6 пацієнтів, а серцева недостатність, зупинка дихання та шлуночкова аритмія — по одному пацієнту. У групі плацебо зупинка серця та лівошлуночкова недостатність виникли в 1 пацієнта. У кожній досліджуваній групі частота основних небажаних серцево-судинних подій була вищою серед пацієнтів, які мали в анамнезі серцево-судинні захворювання, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет чи гіперліпідемію на початку дослідження або були старше 75 років, ніж серед пацієнтів без цих характеристик.

Узагальнені дані аналізу безпеки застосування ензалутаміду та плацебо у пацієнтів з нмКРППЗ із публікації Hussain et al., 2018 наведені у таблиці 5.

Дані про загальну кількість серйозних ПР та загальну кількість ПР у дослідженні PROSPER, які призвели до тимчасової або постійної відміни лікування представлені в досьє за даними [clinicaltrials.gov NCT02003924](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02003924), оскільки не були описані в публікації Hussain et al., 2018.

Таблиця 5. ПР ступеня тяжкості ≥ 3 , які виникали у дослідженні PROSPER при застосуванні ензалутаміду чи плацебо у $\geq 1\%$ пацієнтів

Побічні реакції	Ензалутамід, N = 930		Плацебо, N = 465	
	n	%	n	%
Загальна кількість ПР	292	31	109	23
Втома	27	3	3	1
Артеріальна гіпертензія	43	5	10	2
Падіння	12	1	3	1
Астенія	11	1	1	<1
Гематурія	16	2	13	3

Інфекція сечовидільної системи	7	1	3	1
Печінкова недостатність	5	1	2	<1
Нейтропенія	5	1	1	<1
Затримка сечовипускання	4	<1	5	1

Для розрахунку відносного ризику (relative risk, RR) і відмінності ризику (risk difference, RD) за даними публікації Hussain et al., 2018 було використано онлайн калькулятор²⁷ (таблиця 6).

Таблиця 6. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування ензалутаміду та плацебо у дослідженні PROSPER

Показник	Ензалутамід, n (%) (N = 930)	Плацебо, n (%) (N = 465)	RR (95% CI)
Загальна кількість ПР	808 (87)	360 (77)	1,122 (1,062–1,186)
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)**	372 (40)	100 (21,51)	1,86 (1,537–2,251)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР*	32 (3)	4 (1)	4 (1,423–11,243)
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування***	120	31	1,935 (1,325–2,827)
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	НД	НД	НД

* Дані табл. S2 «Причина смерті без ознак рентгенологічного прогресування» (англ. Cause of Death without Evidence of Radiographic Progression) додаткових матеріалів дослідження Hussain, 2018.

** Дані clinicaltrials.gov NCT02003924, табл. «Serious Adverse Events».

*** Дані clinicaltrials.gov NCT02003924, табл. «Participant Flow» з «Period Title: Double-blind Phase» графа «Reason Not Completed» — «Adverse Event».

НД - недоступні дані

Уповноважений орган зазначає, що заявником було некоректно розраховано відмінність ризиків виникнення ПР, тому зазначений показник у висновку уповноваженого органу не представлено.

Також в дос'є були представлені ПР з публікації Sternberg et al., 2020, в якій були розглянуті показники OS при подовженому спостереженні дослідження PROSPER. У публікації Sternberg et al., 2020 описані ПР без розподілу за

²⁷ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

ступенями тяжкості. Вказується, що найчастіші ПР узгоджуються з тими, про які повідомляли в первинному аналізі (публікація Hussain et al., 2018). ПР, які виникали у $\geq 10\%$ пацієнтів, за даними публікації Sternberg et al., 2020 представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. ПР, які виникали у $\geq 10\%$ пацієнтів, за даними публікації Sternberg et al., 2020

Побічні реакції	Ензалутамід, N = 930		Плацебо, N = 465	
	Всі ступені тяжкості, n (%)	Ступінь тяжкості ≥ 3 , n (%)	Всі ступені тяжкості, n (%)	Ступінь тяжкості ≥ 3 , n (%)
Втома	348 (37)	38 (4)	73 (16)	3 (1)
Артеріальна гіпертензія	161 (17)	54 (6)	27 (6)	10 (2)
Астенія	94 (10)	16 (2)	32 (7)	1 (<1)
Біль у спині	120 (13)	4 (<1)	38 (8)	1 (<1)
Запаморочення	112 (12)	5 (1)	27 (6)	0
Діарея	112 (12)	5 (1)	47 (10)	2 (<1)
Нудота	125 (13)	4 (<1)	42 (9)	0
Припливи	132 (14)	1 (<1)	38 (8)	0
Артралгія	119 (13)	1 (<1)	36 (8)	2 (<1)
Закреп	121 (13)	3 (<1)	39 (8)	2 (<1)
Гематурія	97 (10)	29 (3)	41 (9)	17 (4)

За даними публікації Sternberg et al., 2020 медіана тривалості лікування становила 33,9 міс. (95% CI: 0,2–68,8) у групі ензалутаміду та 14,2 міс. (95% CI: 0,1–51,3) у групі плацебо. Частота ПР впродовж перших 3 і 6 міс. була вищою в групі ензалутаміду, ніж у групі плацебо. Однак після коригування з урахуванням впливу частота ПР на 100 пацієнтів у обох групах була однаковою. Графіки кумулятивної захворюваності продемонстрували подібний початок виникнення ПР ступеня тяжкості 3 або 4 і серйозних ПР в обох групах, тоді як ПР, які представляють особливий інтерес, мали більш високу швидкість початку у групі ензалутаміду. Найчастішими ПР були втома та події, пов'язані з опорно-руховим апаратом (падіння, переломи).

Найчастішими ПР, про які повідомляли як про такі, що призвели до смерті впродовж усього періоду дослідження, були серцево-судинні події (14 або 2% у групі ензалутаміду та 2 або <1% у групі плацебо). У групі ензалутаміду 10 із 14 пацієнтів із серцево-судинною подією, що призвела до смерті, мали клінічно значуще попереднє або поточне серцево-судинне захворювання. 17 ПР, що призвели до смерті, виникли після первинного аналізу; група чоловіків, які постраждали, мала середній вік 80 років (діапазон від 63 до 93 років). Жодну із серцево-судинних подій, які призвели до смерті під час дослідження, дослідники не вважали пов'язаними з лікуванням ензалутамідом.

В досьє зазначено, що було проведено аналіз періодичного звіту з 31.08.2017–30.08.2020 про оцінку переваг і ризику застосування ензалутаміду

(PSUR), за результатами якого не було отримано нових важливих знахідок щодо загального профілю користі та ризику ензалутаміду. Співвідношення користь/ризик для ензалутаміду вважається сприятливим.

Оцінка методологічної якості дослідження PROSPER була проведена заявником за шкалою Джадад. За 5-бальною шкалою Джадад було встановлено високу якість досліджень (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія з метою виявлення та аналізу останніх доступних і релевантних даних клінічної ефективності та безпеки застосування ензалутаміду + АДТ в порівнянні з плацебо + АДТ для лікування нмКРРПЗ у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування ензалутаміду для досліджуваної нозології порівняно з плацебо, у базах даних PubMed і Cochrane Library було знайдено 124 публікації клінічних досліджень, з них 110 публікацій у базі даних PubMed та у Cochrane Library 14 публікацій. При відтворенні пошукової стратегії уповноваженим органом не було виявлено нових публікацій.

Результати порівняльної клінічної ефективності застосування ензалутаміду + АДТ в порівнянні з плацебо + АДТ в досьє представлені за даними дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020, фінальний зріз даних 15 жовтня 2019 року), метою якого було порівняння клінічної ефективності та безпеки терапії ензалутамідом на додаток до АДТ у пацієнтів нмКРРПЗ високого ризику прогресування порівняно з найкращою підтримуючою терапією (АДТ).

Середній вік пацієнтів в дослідженні PROSPER становив 74 роки в групі ензалутаміду та 73 роки в групі плацебо. Варто зауважити, що за даними чинного Стандарту медичної допомоги “Рак передміхурової залози” (2023 рік) РПЗ часто зустрічається у літніх чоловіків (середній вік 68 років)²⁸. Також за даними публікації “Неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у практиці українських лікарів” (2022 рік) середній вік хворих на нмКРРПЗ становить приблизно 60 років²⁹. Тому серед усіх хворих на РПЗ гормональну терапію здебільшого призначають чоловікам віком старше 70 років. Таким чином, середній вік пацієнтів з нмКРРПЗ в Україні є послідовним з базовими характеристиками пацієнтів в дослідженні PROSPER, враховуючи тривалий період виникнення кастраційної форми нмРПЗ, а також відсутність вчасної діагностики РПЗ за даними реальної клінічної практики.

Пацієнти були стратифіковані відповідно до часу подвоєння рівня ПСА (<6 місяців або ≥6 місяців) і попереднього або поточного використання ЛЗ, що впливає на кісткову тканину. Застосування біфосфонатів або інших ЛЗ, які впливають на кісткову тканину (наприклад, деносумаб) було дозволено, якщо

²⁸ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

²⁹ <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/69180-nemetastatichnij-kastratsijnorezistentnij-rak-peredmhurovo-zalozi-upraktitc->

пацієнт почав прийом зазначених ЛЗ не менше ніж за 4 тижні до включення в дослідження. Також було схвалено застосування кальцію та вітаміну Д.

Пацієнти, які попередньо отримували ХТ, не приймали участь в дослідженні. В дослідженні було не рекомендовано припинення застосування ензалутаміду виключно через підвищення рівня ПСА, проте було дозволено при появі прогресування захворювання або токсичних ефектів.

В якості АДТ, яку пацієнти мали продовжувати отримувати під час дослідження, застосовувались агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, або попередньо було проведено двосторонню орхієктомію. В той же час, у дослідженні відсутня інформація щодо того, які саме ЛЗ з агоністів або антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону застосовувались.

Кінцеві точки ефективності були проаналізовані для всіх пацієнтів, які були рандомізовані (ITT-популяція). Пацієнти, яких було рандомізовано до групи плацебо, під час відкритого продовження дослідження отримували ензалутамід в групі кросовер та були включені до всіх аналізів ефективності групи плацебо. Безпека була проаналізована у всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ензалутаміду або плацебо.

Загальна виживаність оцінювалась за допомогою групової послідовної процедури тестування на основі витратної альфа-функції О'Брайена-Флемінга з трьома заздалегідь запланованими проміжними аналізами. При досягненні межі значущості результати проміжного аналізу повідомлялись як фінальні, а подальші аналізи не проводились. Результати першого та другого (дані не представлені) проміжних аналізів загальної виживаності не досягли межі значущості. Третій проміжний аналіз відповідно до протоколу був попередньо спланований після 440 смертей, фінальний аналіз - після 596 смертей. За даними публікації Sternberg et al., 2020 фінальний аналіз OS було проведено після 466 смертей (288 смертей в групі ензалутаміду, 178 смертей в групі плацебо).

За даними публікації Sternberg et al., 2020 застосування ензалутаміду було пов'язано з відтермінуванням застосування нової протипухлинної терапії (HR 0,29; 95% CI 0,25-0,34), медіана в групі ензалутаміду становила 66,7 міс. (56,4 - не досягнуто) проти 19,1 міс. (17,4-22,1) в групі плацебо. Середній час від припинення застосування досліджуваного лікування до початку наступної протипухлинної терапії становив 30 днів у групі ензалутаміду та 22 дні в групі плацебо.

310 пацієнтів (33%) в групі ензалутаміду та 303 пацієнтів (65%) в групі плацебо отримували щонайменше 1 протипухлинну терапію після припинення застосування ензалутаміду або плацебо. В групі досліджуваного ЛЗ доцетаксел отримали 60% (185) пацієнтів, абіратерон - 49% (152), кабазитаксел - 15% (46), ензалутамід - 14% (44) та бікалутамід - 9% (28). В групі плацебо 59% (178) пацієнтів отримали абіратерон, 47% (141) - доцетаксел, 36% (109) - ензалутамід, 16% (49) - кабазитаксел, 14% (41) - бікалутамід. Крім того, 87 пацієнтів з групи плацебо отримували ензалутамід у результаті кросоверу на етапі проведення відкритого дослідження; загальна кількість пацієнтів, які отримували лікування ензалутамідом у групі плацебо становить 196 пацієнтів.

Уповноважений орган звернувся до клінічних експертів з метою з'ясування поточної практики лікування пацієнтів при прогресуванні захворювання з нмКРРПЗ високого ризику до мКРРПЗ (таблиця 8).

Таблиця 8. ЛЗ, які застосовуються при прогресуванні нмКРРПЗ високого ризику до мКРРПЗ

№	Назва закладу охорони здоров'я	ЛЗ, які використовуються при прогресуванні нмКРРПЗ високого ризику до мКРРПЗ
1	КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр”	Доцетаксел, кабазитацел, абіратерон, гормонотерапія (бікалутамід + гозерелін), біфосфонати (золедренова кислота), паліативна променева терапія.
2	КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	Золедренова кислота, деносумаб (лікування ураження скелету). Абіратерон, доцетаксел, ензалутамід, кабазитацел, олапариб - у пацієнтів з BRCA мутацією, пембролізумаб - при наявності мікросателітної нестабільності. Мітоксантрон - при неможливості застосування інших видів терапії при попередньому прийомі доцетакселу.
3	КНП “Запорізька обласна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради	Доцетаксел, абіратерон + преднізолон, кабазитацел, ензалутамід. Антирезорбтивна терапія (деносумаб або золедренова кислота).
4	КНП “Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр” Одеської обласної ради	АДТ, ензалутамід, апалутамід, абіратерон, ХТ (доцетаксел, кабазитацел), інгібітори PARP (олапариб, рукапариб), радіонуклідна терапія (радій-223), імунотерапія (сипулейцил-Т). Підтримуюча терапія: біфосфонати або деносумаб.
5	КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради”	Абіратерон, доцетаксел, кабазитацел, олапариб.
6	КНП “Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради”	У разі прогресування з нмКРРПЗ у метастатичний на тлі кастраційної терапії (хірургічної або гормональної) або комбінованого лікування (кастрація + антиандроген першого покоління) застосовують доцетаксел (90%), рідше - ензалутамід (5%) та абіратерону ацетат (5%). Пацієнтам з нмКРРПЗ, які вже отримують кастраційну терапію, при прогресуванні хвороби застосовують схему аналог ЛГРГ + доцетаксел (70%), аналог ЛГРГ + абіратерону ацетат (10%) аналог ЛГРГ + ензалутамід (10%), аналог ЛГРГ + кабазитацел (5%). При метастатичному ураженні кісток додається золедренова кислота.
7	КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради”	Золедренова кислота, деносумаб. Вибір стартової терапії залежить від наявних ЛЗ в закладі охорони здоров'я та фінансових можливостей пацієнта.

За результатами залучення клінічних фахівців було встановлено, що для лікування пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику при прогресуванні захворювання до мКРРПЗ найчастіше застосовуються доцетаксел, кабазитацел, абіратерон та інші ЛЗ, що відповідає даним дослідження PROSPER, однак варто зауважити, що пацієнти в Україні не мають доступу до отримання ЛЗ ензалутамід за кошти державного бюджету.

Додатково за результатами дослідження PROSPER (за даними публікації Sternberg et al., 2020) було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах при застосуванні ензалутаміду в порівнянні з плацебо щодо:

- оцінки часу щодо застосування першої цитотоксичної ХТ (HR 0,54; 95% CI 0,44-0,67), медіана не була досягнута в обох групах порівняння;
- оцінки виживаності без застосування ХТ (HR 0,62; 95% CI 0,52-0,72), медіана 58,3 міс. (52,6-66,0) в групі ензалутаміду проти 41,6 міс. (37,3-46,4) в групі плацебо.

За результатами субгрупового аналізу загальної виживаності було встановлено, що ензалутамід порівняно з плацебо має клінічну перевагу зі статистично значущою різницею в результаті при застосуванні у пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА менше 6 місяців (HR 0,69; 95% CI 0,56-0,86). У пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА більше 6 місяців (HR 0,90; 95% CI 0,59-1,36) зберігається наявність клінічної переваги, проте без статистично значущої різниці в результаті. Клінічна перевага щодо застосування ензалутаміду зі статистично значущою різницею в результаті наявна для пацієнтів, які не використовували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину до початку участі в дослідженні (HR 0,69; 95% CI 0,57-0,84) на відміну від пацієнтів, які попередньо отримували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину (HR 1,17; 0,64-2,13). Проте, варто зауважити, що результати клінічної ефективності у пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА більше 6 місяців та пацієнтів, які попередньо отримували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину, варто інтерпретувати з обережністю у зв'язку з незначною вибіркою пацієнтів.

Варто зауважити, що в дослідженні PROSPER було проведено оцінку якості життя при застосуванні досліджуваного ЛЗ на основі опитування із застосуванням Анкети функціональної оцінки терапії раку простати (FACT-P), Анкети здоров'я Європейської якості життя – 5 вимірів – 5 рівнів (EQ-5D-5L), модуля анкети якості життя – Простата 25 (QLQ-PR25)). За результатами проведеного аналізу було встановлено, що застосування ензалутаміду асоціювалось з покращенням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020) за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу методологічну якість.

Отже, за результатами дослідження PROSPER було встановлено наявність клінічної переваги щодо застосування досліджуваного ЛЗ в порівнянні з плацебо для лікування пацієнтів з нмКРППЗ за всіма визначеними кінцевими точками в дослідженні зі статистично значущою різницею. Застосування ензалутаміду призводить до зниження ризику метастазування на 71% та отримання додаткових 21,9 міс. до медіани MFS порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею в результатах. Застосування ензалутаміду також призводить до зниження ризику смерті на 27% та отримання додаткових 10,7 міс. до медіани OS, порівняно з плацебо зі статистично

значущою різницею, незважаючи на те, що в аналізі ІТТ-популяції 36% пацієнтів з групи плацебо (109 пацієнтів) отримували ензалутамід в якості подальшої терапії та 87 пацієнтів у групі плацебо в рамках кросоверу отримували ензалутамід на етапі проведення відкритого дослідження.

Варто зауважити, що в дослідженні PROSPER відсутня інформація щодо того, які саме ЛЗ застосовувались в якості АДТ, відомо лише те, що могли застосовуватись як агоністи, так і антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, тому на узагальнення отриманих результатів клінічної ефективності застосування ензалутаміду для лікування пацієнтів з нмКРППЗ в Україні може мати вплив відсутність результатів в дослідженні PROSPER щодо клінічної ефективності комбінації ензалутаміду саме з гозереліном при лікуванні пацієнтів з нмКРППЗ, який є поточною практикою АДТ для пацієнтів з РПЗ.

Аналіз безпеки заявником було представлено за результатами публікації Hussain et al., 2018, оскільки в зазначеній публікації профіль безпеки заявленого лікарського засобу та компаратору надано більш детально. Уповноважений орган підтверджує, що у публікації Sternberg et al., 2020 описані ПР без розподілу за ступенями тяжкості та зазначається, що найчастіші ПР узгоджуються з тими, про які повідомляли в первинному аналізі (публікація Hussain et al., 2018). За результатами проведеного порівняльного аналізу безпеки за даними публікації Hussain et al., 2018 було встановлено, що будь-які ПР частіше виникали в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо (87% проти 77%). ПР ступеня тяжкості більше 3, які також частіше виникали в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо, були: втома (3% проти 1%); гіпертензія (5% проти 2%); серйозні серцево-судинні захворювання (4% проти 2%). За даними публікації Sternberg et al., 2020 найчастішими ПР були слабкість та події, пов'язані з опорно-руховим апаратом (падіння, переломи).

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію щодо безпеки застосування досліджуваного ЛЗ. На основі оприлюдненого протоколу засідання Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) про оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки для ЛЗ, що містять ензалутамід (enzalutamide), було прийнято рішення про необхідність оновлення інструкції для медичного застосування, а саме про обґрунтовано можливу наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ензалутаміду та тяжкими шкірними побічними реакціями і підвищенням рівня печінкових ферментів³⁰. Співвідношення користь/ризик лікарських засобів, що містять ензалутамід залишається незмінним за умови внесення запропонованих змін до інструкції для медичного застосування.

Варто зауважити, що клінічні фахівці наголошують про необхідність стратифікації ризику для вибору ефективної тактики терапії при РПЗ, а саме визначення часу подвоєння рівня ПСА, який рекомендовано використовувати Настановою з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) та іншими європейськими клінічними настановами (Європейської асоціації урології – EAU, Європейського товариства медичної онкології – ESMO)

³⁰<https://www.dec.gov.ua/materials/zminy-informaciyi-z-bezpeky-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-enzalutamid-enzalutamide-za-rezultatamy-zasidannya-komitetu-z-ocinky-ryzykiv-u-farmakonaglyadi-prac-vid-08-11-kvitnya-2024-r/>

для первинної діагностичної програми при клінічно локалізованому РПЗ (будь-який T, N0, M0 або будь-який T, NX, MX), місцево-поширеному (будь-який T, N1, M0) та метастатичному РПЗ (будь-який T, будь-який N, M1). Для визначення часу подвоєння рівня ПСА використовують спеціальні онлайн-калькулятори (PSADT-calculator)³¹. Клінічні експерти рекомендують проводити моніторинг рівня тестостерону та ПСА 1 раз на місяць для своєчасного виявлення кастраційно-резистентного РПЗ, у разі підвищення рівня ПСА - 1 раз на тиждень³².

Визначення рівня ПСА проводиться за кошти державного бюджету відповідно до пакету медичних послуг «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах» відповідно до Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 р., затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 22.12.2023 р. № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році»³³.

ЛЗ ензалутамід не включений до чинного 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)³⁴.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Стандарт медичної допомоги “Рак передміхурової залози”³⁵.

В стандарті медичної допомоги “Рак передміхурової залози”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 червня 2023 року № 1144, надано рекомендації щодо застосування ензалутаміду пацієнтам з M0 КРРПЗ і високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 місяців) для продовження часу до метастазування та загальної виживаності.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування дорослих чоловіків з нмКРРПЗ високого ризику прогресування, що представлені у досьє:

1. Рак простати: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up), 2023³⁶

Неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати. Апарлутамід, даролутамід або ензалутамід слід розглядати як варіанти для лікування чоловіків із M0 (на скануванні кісток і КТ) КРРПЗ і високим ризиком прогресування захворювання (I, B).

2. Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN): Рак передміхурової залози, версія (National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines, 1.2023)³⁷

³¹ https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time

³² <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/69180-nemetastatichnij-kastratsijnorezistentnij-rak-peredmhurovo-zalozi-upraktitc->

³³ <https://umj.com.ua/uk/novyna-254531-roz-yasnennya-nszu-shhodo-paketu-profilaktika-diaagnostika-sposterezhennya-ta-likuvannya-v-ambulatornih-umovah>

³⁴ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

³⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

³⁶ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39898-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39898-7/fulltext)

³⁷ National Comprehensive Cancer Network, (NCCN Guidelines), 3.2023

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 3.2024 від 8 березня 2024 року³⁸.

Для пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування (час подвоєння ПСА < 10 міс.) рекомендовано застосовувати апалутамід, даролутамід та ензалутамід.

3. Клінічні рекомендації SEOM щодо лікування раку передміхурової залози (SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020))³⁹

Для пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику застосування АДТ + ензалутамід, даролутамід або апалутамід покращує показники PFS і OS. Вибір системної терапії має базуватись на профілі токсичності та загальній стратегії лікування. З огляду на тривале лікування пацієнтів, у яких відсутні симптоми захворювання при застосуванні зазначених ЛЗ, необхідно враховувати потенційні ПР і відповідно інформувати пацієнта (І, А).

4. Поширений рак передміхурової залози: Рекомендації Американської урологічно асоціації. Частина II (Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II), 2021⁴⁰

Пацієнтам з нмКРРПЗ із високим ризиком розвитку метастатичного захворювання (час подвоєння ПСА ≤ 10 міс.) рекомендовано застосовувати апалутамід, даролутамід або ензалутамід із продовженням застосування АДТ (наполеглива рекомендація; рівень доказовості А).

5. Рекомендації EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG щодо лікування раку передміхурової залози. Частина II — Оновлення 2020: Лікування рецидиву та метастатичного раку передміхурової залози, 2020 (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer, 2020)⁴¹

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 2024 року⁴².

Рекомендовано застосування ЛЗ апалутамід, даролутамід або ензалутамід пацієнтам з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування (виникнення метастазів, час подвоєння ПСА < 10 міс.) для продовження часу до моменту появи метастазів та загальної виживаності. Сила рекомендації - сильна.

6. Консенсус щодо діагностики та лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози в Бразилії: фокус на пацієнті, вибір, ефективність лікування, побічні ефекти та сприйняття лікаря відповідно до супутніх захворювань пацієнта (Consensus on diagnosis and management of non-metastatic castration resistant prostate cancer in Brazil: focus on patient, selection, treatment efficacy, side effects and physician's perception according to patient comorbidities), 2020⁴³

³⁸ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

³⁹ https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_ADVANCED_PROSTATE_CANCER_2020.pdf

⁴⁰ <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000001376>

⁴¹ https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf

⁴² https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf

⁴³ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7857750/>

Лікування пацієнтів з КРРПЗ М0. Комісією рекомендовано застосування апалутаміду або ензалутаміду для лікування пацієнтів з КРРПЗ М0 із очікуваною тривалістю життя >10 років і час подвоєння ПСА <10 міс., незалежно від рівня ПСА (ПСА >2 нг/мл — 96% голосів; для рівня ПСА <2 нг/мл — 84% голосів). Для пацієнтів із очікуваною тривалістю життя <10 років і часом подвоєння ПСА <10 міс. комісією рекомендовано застосування апалутаміду або ензалутаміду при рівні ПСА >2 нг/мл (92%). Зазначені рекомендації відповідають настановам NCCN (версія 1.2020), які підтримують рекомендацію щодо застосування апалутаміду чи ензалутаміду незалежно від рівня ПСА у пацієнтів із часом подвоєння ПСА <10 міс. переважно тому, що це є найбільш надійним фактором виникнення кісткових метастазів в таких умовах.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію Європейського товариства з медичної онкології щодо наявності клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутамід. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) ЛЗ ензалутамід для лікування дорослих пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування за даними дослідження PROSPER фази III (NCT02003924) отримав оцінку 4 бали (суттєва користь)⁴⁴.

Отже, за даними джерел третинної інформації ЛЗ ензалутамід, апалутамід та даролутамід із продовженням застосування АДТ рекомендовано для лікування пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для визначення ефективності витрат ензалутаміду за даними досьє було використано методи “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), що дозволяють порівнювати технології, відмінні за показниками ефективності та безпеки, або за показником впливу на якість життя. Показниками ефективності для проведення фармакоекономічного аналізу за методами “витрати-ефективність” і “витрати-користь” були, відповідно, додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY).

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований заявником статистично значущою різницею у показниках виживаності без метастазування та загальної виживаності у групах ензалутаміду та плацебо у хворих на нмКРРПЗ високого ризику прогресування у дослідженні PROSPER (Hussain et al., 2018⁴⁵, Sternberg et al., 2020⁴⁶). Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” обґрунтований визначеними на основі дослідження PROSPER показниками корисності у відповідних станах захворювання.

⁴⁴https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=Enzalutamide

⁴⁵ Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 June 28; 378(26): 2465–2474

⁴⁶ Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F., Shore N.D. et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206

Базисом фармакоекономічних розрахунків стала напівмарківська модель у поєднанні з підходом моделювання розділеної виживаності, яка порівнювала 2 когорти по 100 пацієнтів, що отримували терапію ензалутамідом у комбінації з гозереліном або гозерелін.

Розроблена модель ґрунтується на стандартній структурі з трьох станів, яку використовують в онкології (стабільна хвороба, прогресуюча хвороба, смерть), що відображає природне прогресування захворювання від нмКРРПЗ до мКРРПЗ і до смерті. Всі пацієнти в межах моделі починають рух зі стану “нмКРРПЗ”, переходять у стан прогресування - “ПХ 1” (прогресування хвороби 1), “ПХ 2” (прогресування хвороби 2) та “ПХ 3” (прогресування хвороби 3), а смерть є абсорбуючим станом. При цьому стани Маркова “нмКРРПЗ”, “прогресування” і “смерть” є взаємовиключними, а прогресування до наступного стану хвороби вважається незворотнім. Довжина циклу напівмарківської моделі - 1 місяць, обраний часовий горизонт - 20 років, що є достатнім для відображення і моделювання клінічно значущих результатів при найоптимістичнішому прогнозі виживаності пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати фармакоекономічного аналізу ензалутамід у комбінації з гозереліном із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ензалутамід у комбінації з гозереліном (АДТ) Компаратор: гозерелін (АДТ) Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років) із нмКРРПЗ високого ризику прогресування.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи державного платника у якості потенційного джерела фінансування технологій.
		Часовий горизонт моделювання становить 20 років.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018, Sternberg et al., 2020). Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на опублікованих даних щодо корисності у дослідженні щодо ефективності витрат застосування ензалутаміду при нмКРРПЗ, проведеного в межах співпраці скандинавських

		агенцій з ОМТ Фінляндії, Норвегії та Швеції - FINOSE, 2018⁴⁷, яке своєю чергою посиляється на дослідження якості життя пацієнтів в межах дослідження PROSPER та інші дослідження застосування ензалутаміду. За результатами економічної оцінки у межах 20-річного часового горизонту було отримано результат: • 5,47 LYG для комбінації ензалутаміду та гозереліну • 4,53 LYG для гозереліну • 4,42 QALY для комбінації ензалутаміду та гозереліну • 3,53 QALY для гозереліну Ензалутамід у комбінації з гозереліном для дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років) із нмКРРПЗ високого ризику прогресування з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,94 LYG та 0,9 QALY порівняно з монотерапією гозереліну.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: - витрати на лікарські засоби (комбінація ензалутаміду та гозереліну, монотерапія гозереліном); - витрати на медичні послуги; - витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії ензалутамідом у комбінації з гозереліном та монотерапії гозереліном; - витрати на лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна ензалутаміду капсули 40 мг, №112 становить 91 221,42 грн (наказ МОЗ України від 24.12.2020 № 2991⁴⁸). Витрати на ензалутамід розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за упаковку. Витрати на ензалутамід на один цикл (1 місяць) становлять ██████ грн, а річні витрати на ензалутамід становлять ██████ грн. Ціна гозереліну - імплантат у шприці-аплікаторі 10,8 мг №1 (ГОЗЕРЕЛІН ЗЕНТІВА), включеного у модель, розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro⁴⁹ становить 1 280,59 грн. Витрати на один цикл (1 місяць) - 388,06 грн, а річні витрати на гозерелін становлять 4 656,69 грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 20 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 20 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.

⁴⁷ FINOSE joint assessment report, Xtandi (enzalutamide), Enzalutamide for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer, Case number Norwegian Medicines Agency: 18/14686; Case number TLV: 2610/2018; Case number Fimea: 006120/12.01.01/2018

⁴⁸ https://moz.gov.ua/uploads/5/27840-dn_2991_24_12_2020_dod_1.pdf

⁴⁹ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-29-005098-a>

		Різниця витрат: ██████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів: - ціна ензалутаміду, ціна гозереліну, показники корисності (але не більше 1), показники зменшення корисності, вартість діагностики, медичних послуг, вартість лікування прогресування захворювання, частота виникнення ПР, тривалість лікування наступними схемами терапії у стані після прогресування, вартість паліативної терапії, ставка дисконтування у межах +/- 20% від початкового значення; - довжина горизонту дослідження зменшена на 10 років, оскільки 20-річний горизонт виживаності є досить оптимістичним для пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику прогресування. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі - ціна ензалутаміду, горизонт дослідження, показники корисності, а також виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-ефективний статус (але поза межами ймовірного порогу платоспроможності в Україні) технології застосування ензалутаміду порівняно з плацебо при лікуванні нмКРРПЗ високого ризику прогресування. <i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості ензалутамід у комбінації з гозереліном порівняно з монотерапією гозереліну є більш ефективною та дорожчою технологією, проте не є витратно-ефективною технологією, оскільки значення ICER/QALY перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні є неефективними.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені ПР ступеня тяжкості >3, було зроблене припущення, що такі ПР потребують стаціонарного лікування. 2. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 3. Популяція хворих нмКРРПЗ у дослідженні PROSPER відповідає такій в Україні; - лікування із використанням АДТ триває при прогресуванні захворювання (мКРРПЗ); - тривалість перебування в одному зі станів “мКРРПЗ” залежить від тривалості лікування визначеною схемою терапії;

		- модель не враховує припущень щодо інтенсивності дозування/комплаєнсу та обмеженої тривалості лікування. Обмеження дослідження: 1. Відсутність даних щодо вікового розподілу та кількості пацієнтів із нмКРРПЗ в Україні. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних вікового розподілу пацієнтів з РПЗ за даними “Звіту про захворюваність на злоякісні новоутворення” Центру громадського здоров’я МОЗ України. 2. У клінічному дослідженні PROSPER 14% пацієнтів групи ензалутаміду і 36% пацієнтів групи плацебо отримували ензалутамід у складі подальшої терапії при прогресуванні нмКРРПЗ у мКРРПЗ, оскільки в країнах проведення дослідження ензалутамід застосовують у локальній практиці лікування мКРРПЗ, що має вплив на показник OS, у т. ч. з урахуванням тривалості життя в стані прогресуючої хвороби. <i>На думку уповноваженого органу, в дослідженні PROSPER найбільше на результат щодо OS могло вплинути те, що 87 пацієнтів рандомізованих до групи плацебо на початку дослідження, у фазі “open-label” приймали ензалутамід (кросовер група), проте були включені до групи плацебо в аналізі ефективності щодо оцінки загальної виживаності.</i> <i>Щодо подальшої терапії при прогресуванні у пацієнтів нмКРРПЗ у мКРРПЗ в дослідженні PROSPER, окрім ензалутаміду, що в локальних умовах не забезпечується за державні кошти, використовувались абіратерону ацетат, доцетаксел, кабазитаксел, бікалутамід, що входять до 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 в Україні.</i>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування ензалутаміду у комбінації з гозереліном забезпечує додаткові 0,94 LYG та 0,9 QALY порівняно із застосуванням гозереліну, а додаткові витрати становлять █████ грн протягом 20-річного часового горизонту.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ензалутаміду у комбінації з гозереліном при нмКРРПЗ високого ризику прогресування становить █████ грн на один додатково набутий LYG та █████ грн на один додатково набутий QALY, що в у █████ перевищує поріг ефективних витрат.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія ензалутаміду у комбінації з гозереліном характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (перевищують 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) порівняно з монотерапією гозереліном у дорослих пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування, однак забезпечує більше якісних років життя при значно більшому об’ємі витрат.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵⁰.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу комбінації ензалутаміду з гозереліном порівняно із монотерапією гозереліну можливе, якщо ціна на лікарський засіб ензалутамід буде [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Для проведення фармакоекономічної оцінки ефективності витрат заявником у якості компаратора обрано лікарський засіб гозерелін - імплантат у шприці-аплікаторі 10,8 мг №1 (ГОЗЕРЕЛІН ЗЕНТІВА) за ціною, встановленою на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro - 1 280,59 грн за упаковку. Уповноваженим органом було верифіковано використані заявником дані та встановлено, що остання доступна закупівельна ціна на лікарський засіб гозерелін, відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro станом на 14.11.2023⁵¹ – 1 400,00 грн.

Використання у моделі фармакоекономічного аналізу заявника останньої закупівельної ціни гозереліну незначно впливає на ICER, витрати залишаються неефективними, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення.

2. При визначенні ефективності витрат заявленої медичної технології заявник не включав показники зниження корисності та відповідні витрати на лікування побічної реакції «Major adverse cardiovascular event» (ступінь тяжкості ≥ 3 ; 4% - група ензалутамід та гозерелін; 2% - монотерапія гозереліном), що включає інфаркт міокарда, стан після цереброваскулярного крововиливу, стан після цереброваскулярної ішемії та серцеву недостатність. Проте з огляду на невелику різницю в частоті виникнення побічної реакції між групами дослідження, використання у моделі показника зниження корисності та розрахованих витрат на лікування даної побічної реакції незначно впливає на ICER, витрати залишаються неефективними, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення.

3. Ще одним фактором, щодо якого існує невизначеність отриманого результату, є обрані заявником тунельні стани, їх кількість та тривалість.

Особливістю напівмарківської моделі є те, що вона явно враховує час, проведений у кожному тунельному стані до переходу в наступний стан, такий час моделюється дослідником і може бути довільною випадковою величиною, на

⁵⁰ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁵¹ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-10-17-015689-a>

відміну від моделі Маркова, яка має єдину шкалу часу час від вступу до завершення моделювання.

У побудованій заявником моделі, кожен тунельний стан відображає одну з наступних ліній терапії після прогресування пацієнта, а частки змодельованої когорти в кожен момент часу, що використовують наступні лінії терапії при прогресуванні, розраховуються за допомогою ймовірностей переходу, оцінених на основі середньої тривалості лінії терапії, кількості наступних терапій та їх пропорційного вкладу в загальну тривалість стану після прогресування.

Тому визначення кількості та тривалості наступних ліній терапії (кількості та тривалості перебування пацієнтів в тунельних станах) є важливим.

Заявником визначено, що пацієнти після прогресування послідовно переходять і перебувають у трьох тунельних станах прогресування - "ПХ 1" (прогресування хвороби 1), "ПХ 2" (прогресування хвороби 2) та "ПХ 3" (прогресування хвороби 3), та припущено, що тривалість перебування в кожному з них залежить від тривалості лікування обраною заявником схемою терапії ("ПХ 1" - доцетаксел (6 місяців - 6 циклів), "ПХ 2" - абіратерон (8 місяців - 8 циклів), "ПХ 3" - паліативна допомога (11,6 місяців).

Уповноважений орган приймає підхід заявника, проте зазначає, що:

- згідно клінічного дослідження PROSPER, середній час від припинення застосування порівнюваних технологій до наступної протипухлинної терапії становив 30 днів у групі ензалутаміду та 22 дні в групі плацебо, що можна розглядати як окремий тунельний стан у напівмарківській моделі. Такий підхід збільшить загальний час перебування пацієнта у стані прогресії, змінить пропорційний розподіл наступних ліній терапії в загальній тривалості стану прогресування і призведе до зміни ймовірності переходу пацієнтів між тунельними станами (до наступних ліній терапії перейде менша кількість пацієнтів, через можливість померти у тунельному стані до початку протипухлинної терапії);

- заявником зазначено, що 14% пацієнтів групи ензалутаміду і 36% пацієнтів групи плацебо продовжували отримували ензалутамід у складі подальшої терапії при прогресуванні захворювання. Відповідно до міжнародних рекомендацій, застосування ензалутаміду може розглядатися як одна з наступних ліній терапії. Проте проведення фармакоекономічного аналізу з перспективи державного платника не дозволяє розглядати ензалутамід у якості терапії після прогресування захворювання, що зазначено заявником як обмеження дослідження, а відповідна схема терапії не включена у модель;

- за даними фахівців КНП "Київський міський клінічний онкологічний центр" та КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради", КНП "Запорізької обласної клінічної лікарні" ЗОР вибір схем лікування мКРРПЗ є багатофакторним і залежить від попереднього лікування, якості відповіді та швидкості прогресування, наявності інформації про генетичні особливості та супутні захворювання. Найбільш поширеними схемами терапії, що можуть комбінуватися у різному порядку та кількості (до 4 схем терапії, не включаючи

паліативну терапію) є: абіратерон, абіратерон+преднізолон, доцетаксел (8-10 місяців), кабазитаксел+карбоплатин+преднізолон, кабазитаксел+преднізолон;

- заявником було прийнято, що тривалість паліативної терапії при прогресуванні захворювання відповідає тривалості паліативної терапії при метастатичному недрібноклітинному раку легені (11,6 міс.), оскільки у пацієнтів з обширними метастазами при різних онкологічних захворюваннях смертність зумовлена переважно метастазами, а не первинною пухлиною. Проте зазначимо, що відповідно до публікації Zaorsky et al.⁵², відносний відсотковий розподіл метастазів за патерном локалізації при раку передміхурової залози відрізняється від такого при раку легенів, та ближчий до раку молочної залози;

- заявником зазначається, що існують “обмежені дані щодо вивчення паліативної допомоги особливо при раку передміхурової залози”, з чим погоджується уповноважений орган, та зазначає, що тривалість паліативної терапії може бути значно довшою, а ніж 11,6 місяців. За даними фахівців КНП “Запорізької обласної клінічної лікарні”, тривалість паліативної терапії для лікування мКРРПЗ може значно варіюватися в залежності від багатьох факторів, включаючи стан пацієнта, вік, супутні захворювання, і може коливатися від декількох місяців до кількох років;

- оскільки у дослідженні PROSPER встановлено статистично та клінічно значуще покращення загальної виживаності пацієнтів у групі, що застосовували комбінацію ензалутаміду та гозереліну, загальний час перебування пацієнтів у тунельних станах для групи ензалутаміду може бути більшим, ніж для групи пацієнтів, що приймали монотерапію гозереліном;

- у всіх тунельних станах ймовірність перейти до стану “смерть” розподілена рівномірно, що може недооцінювати кількість років прожитих пацієнтами у тунельному стані “ПХ 1” і переоцінювати кількість років прожитих пацієнтами у тунельному стані “ПХ 3”.

Використання у моделі альтернативних комбінацій наступних ліній терапії (тунельних станів) незначно впливає на значення ICER/QALY, а витрати залишаються неефективними, оскільки альтернативно розраховані показники ICER/QALY перевищують 5 ВВП на душу населення та не мають значних відхилень від базового значення ICER/QALY, розрахованого заявником.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори незначно впливають на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), значення якого за заявленою конфіденційною ціною перевищує 5 ВВП на душу населення, що відповідає рівню неефективних витрат.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ензалутаміду у комбінації з гозереліном на основі недисконтованих

⁵² Zaorsky NG, Wang X, Garrett SM, Lehrer EJ, Lin C, DeGraff DJ, Spratt DE, Trifiletti DM, Kishan AU, Showalter TN, Park HS, Yang JT, Chinchilli VM, Wang M. Pan-cancer analysis of prognostic metastatic phenotypes. Int J Cancer. 2022 Jan 1;150(1):132-141. doi: 10.1002/ijc.33744. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34287840; PMCID: PMC8595638

прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова, з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, за результатами регресійного аналізу, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування (нові випадки), що потребують ензалутамід у комбінації з гозереліном, становить у 2024 році – 211 особи, у 2025 році – 214 осіб, у 2026 році – 217 осіб, у 2027 році – 219 особи, у 2028 році – 222 особи.

Заявником запропоновано сценарій впливу на бюджет, що відображає поточну практику - 100% хворих на нмКРРПЗ високого ризику прогресування впродовж найближчих 5 років будуть отримувати лише гозерелін та новий сценарій впливу на бюджет, відповідно до якого протягом наступних 5 років передбачається поступовий щорічний 30% - 50% -70% - 80% - 100 % перехід з поточної практики (гозерелін) на ензалутамід у комбінації з гозереліном.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, що враховує розподіл пацієнтів впродовж лікування ензалутамідом у комбінації з гозереліном чи монотерапії гозереліном та дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку.

Кількість пацієнтів щороку враховувала показники захворюваності (нові пацієнти зі встановленим діагнозом щороку) та показники поширеності з накопичувальним підсумком (пацієнти, що розпочали лікування заявленою медичною технологією та гозереліном, в попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту, перебувають у визначеному стані моделі та потребують відповідного лікування в кожному із циклів моделі).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику прогресування, наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування ензалутамідом у комбінації з гозереліном	211	214	217	219	222
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (гозерелін)	211	214	217	219	222

Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ензалутамід у комбінації з гозереліном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (гозерелін)	148	107	65	44	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ензалутамід у комбінації з гозереліном	63	107	152	175	222
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом (ензалутамідом)	████████	████████	████████	████████	████████
з них – витрати на ензалутамід	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет ензалутаміду, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на терапію ензалутамідом у комбінації з гозереліном, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. За висновком заявника, такі

додаткові витрати з бюджету на терапію ензалутамідом у комбінації з гозереліном забезпечать кращу ефективність лікування пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику прогресування, більшу тривалість життя, а також вищий QALY.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію ензалутамідом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (38 – 100 млн грн) в перший та другий роки аналізу і великим в наступні три роки аналізу (більше 100 млн грн).

При застосуванні сценарію поступового переходу на заявлений лікарський засіб витрати на ензалутамід будуть перевищувати рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з четвертого року аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією; реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування ензалутаміду у комбінації з гозереліном призводить до додаткових витрат порівняно з монотерапією гозереліном в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при поступовому переході пацієнтів на терапію ензалутамідом. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ при поступовому переході буде середнім (38 – 100 млн грн) в перші два роки аналізу і великим (більше 100 млн грн) в наступні три роки 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

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування, які можуть потребувати застосування ензалутаміду може бути більшою, оскільки заявником не було враховано показник поширеності РПЗ та кількість пацієнтів, у яких протягом декількох років може виникнути кастраційно-резистентна форма.

Порівняльна клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність заявленого ЛЗ ензалутамід, який використовується для лікування пацієнтів із

нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування у досьє представлена порівняно з гозереліном (андрогенна деприваційна терапія). Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності ензалутаміду + АДТ та плацебо + АДТ представлено в досьє за даними багаторнаціонального, плацебо контрольованого, рандомізованого подвійного сліпого дослідження фази III PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020) та заявником встановлено наявність клінічної переваги застосування ензалутаміду в порівнянні з плацебо зі статистично значущою різницею в результатах за оцінкою MFS (HR 0,29; 95% CI: 0,24–0,35); медіана MFS в групі ензалутаміду становила 36,6 міс. (95% CI: 33,1– не досягнуто), в групі плацебо — 14,7 міс. (95% CI: 14,2–15,0); за оцінкою OS (HR 0,73; 95% CI: 0,61–0,89); медіана OS в групі ензалутаміду становила 67 міс. (95% CI: 64,0 – не досягнуто), в групі плацебо — 56,3 міс. (95% CI: 54,4–63,0), що є коректним. Проте варто зауважити, що в дослідженні PROSPER відсутня інформація щодо того, які саме ЛЗ застосовувались в якості АДТ, відомо лише про те, що могли застосовувати як агоністи так і антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, тому на узагальнення отриманих результатів клінічної ефективності застосування ензалутаміду для лікування пацієнтів з нмКРРПЗ в Україні може мати вплив відсутність результатів в дослідженні PROSPER щодо клінічної ефективності комбінації ензалутаміду саме з гозереліном, який є поточною практикою АДТ для пацієнтів з РПЗ.

Аналіз профілю безпеки щодо застосування ензалутаміду представлено заявником за даними публікації Hussain et al., 2018, оскільки в зазначеній публікації профіль безпеки заявленого ЛЗ та компаратору надано більш детально (із зазначенням ступеня тяжкості), що є коректним. Заявником було встановлено, що ПР ступеня тяжкості ≥ 3 частіше виникали у групі ензалутаміду. Найчастішою ПР у пацієнтів групи ензалутаміду була втома. ПР, що представляли особливий інтерес і виникали частіше ($\geq 2\%$) у групі ензалутаміду, ніж у групі плацебо, незалежно від зв'язку зі схемою лікування, були артеріальна гіпертензія (12% проти 5%), серйозні ПР з боку серцево-судинної системи (5% проти 3%) і психічні розлади (5% проти 2%). За результатами періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування ензалутаміду співвідношення користь/ризик залишається сприятливим при лікуванні дорослих пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування за рекомендованих умов використання.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування ЛЗ ензалутамід у комбінації з гозереліном у дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику прогресування має додану користь, проте є більш витратним порівняно із монотерапією гозереліном, що відображає поточну практику лікування нмКРРПЗ високого ризику прогресування в Україні, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить █████ грн на один додатково набутий LYG та █████ грн на один додатково набутий QALY, що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. На підставі розрахунків, заявником було встановлено, що

застосування ензалутаміду у комбінації з гозереліном пов'язане з вищими витратами, порівняно із діючою практикою (монотерапія гозереліном), що є коректним – додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію ензалутамідом у комбінації з гозереліном коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде середнім (38 - 100 млн грн) у перший та другий рік впровадження, і високий в наступні три роки (понад 100 млн грн).

Також слід враховувати, що розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування ензалутаміду, що представлена у досьє, може бути більшою, що створює певну невизначеність щодо результатів аналізу впливу на показник бюджету.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ензалутамід (станом на 20.12.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу КСТАНДІ капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці, РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020) для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування щодо можливості включення препарату КСТАНДІ (ензалутамід) до переліків ЛЗ, які закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», в тому числі шляхом укладення договорів керованого доступу.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності ензалутаміду для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування захворювання, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

Результати порівняльної клінічної ефективності застосування ензалутаміду+АДТ в порівнянні з плацебо+АДТ в досьє представлені за даними дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020, фінальний зріз даних 15 жовтня 2019 року), метою якого було порівняння клінічної ефективності та безпеки терапії ензалутамідом на додаток до АДТ у пацієнтів нмКРРПЗ високого ризику прогресування порівняно з найкращою підтримуючою терапією (АДТ).

Пацієнти були стратифіковані відповідно до часу подвоєння рівня ПСА (<6 місяців або ≥ 6 місяців) і попереднього або поточного використання ЛЗ, що впливає на кісткову тканину. Застосування біфосфонатів або інших ЛЗ, які впливають на кісткову тканину (наприклад, деносумаб) було дозволено, якщо пацієнт почав прийом зазначених ЛЗ не менше ніж за 4 тижні до включення в дослідження. Також було схвалено застосування кальцію та вітаміну Д.

Пацієнти, які попередньо отримували ХТ, не приймали участь в дослідженні. В дослідженні було не рекомендовано припинення застосування ензалутаміду виключно через підвищення рівня ПСА, проте було дозволено при появі прогресування захворювання або токсичних ефектів.

В якості АДТ, яку пацієнти мали продовжувати отримувати під час дослідження, застосовувались агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, або попередньо було проведено двосторонню орхієктомію. В той же час, у дослідженні відсутня інформація щодо того, які саме ЛЗ з агоністів або антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону застосовувались.

Кінцеві точки ефективності були проаналізовані для всіх пацієнтів, які були рандомізовані (ІТТ-популяція). Пацієнти, яких було рандомізовано до групи плацебо, під час відкритого продовження дослідження отримували ензалутамід в групі кросовер та були включені до всіх аналізів ефективності групи плацебо.

Загальна виживаність оцінювалась за допомогою групової послідовної процедури тестування на основі витратної альфа-функції О'Брайена-Флемінга з трьома заздалегідь запланованими проміжними аналізами. При досягненні межі значущості результати проміжного аналізу повідомлялись як фінальні, а подальші аналізи не проводились. Результати першого та другого (дані не представлені) проміжних аналізів загальної виживаності не досягли межі значущості. Третій проміжний аналіз відповідно до протоколу був попередньо спланований після 440 смертей, фінальний аналіз - після 596 смертей. За даними публікації Sternberg et al., 2020 фінальний аналіз OS було проведено після 466 смертей (288 смертей в групі ензалутаміду, 178 смертей в групі плацебо).

За даними публікації Sternberg et al., 2020 застосування ензалутаміду було пов'язано з відтермінуванням застосування нової протипухлинної терапії (HR 0,29; 95% CI 0,25-0,34), медіана в групі ензалутаміду становила 66,7 міс. (56,4 - не досягнуто) проти 19,1 міс. (17,4-22,1) в групі плацебо. Середній час від припинення застосування досліджуваного лікування до початку наступної протипухлинної терапії становив 30 днів у групі ензалутаміду та 22 дні в групі плацебо.

З 10 пацієнтів (33%) в групі ензалутаміду та 303 пацієнтів (65%) в групі плацебо отримували щонайменше 1 протипухлинну терапію після припинення застосування ензалутаміду або плацебо. В групі досліджуваного ЛЗ доцетаксел отримали 60% (185) пацієнтів, абіратерон - 49% (152), кабазитаксел - 15% (46), ензалутамід - 14% (44) та бікалутамід - 9% (28). В групі плацебо 59% (178) пацієнтів отримали абіратерон, 47% (141) - доцетаксел, 36% (109) - ензалутамід, 16% (49) - кабазитаксел, 14% (41) - бікалутамід. Крім того, 87 пацієнтів з групи плацебо отримували ензалутамід у результаті кросоверу на етапі проведення відкритого дослідження; загальна кількість пацієнтів, які отримували лікування ензалутамідом у групі плацебо становить 196 пацієнтів.

Додатково за результатами дослідження PROSPER (за даними публікації Sternberg et al., 2020) було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах при застосуванні ензалутаміду в порівнянні з плацебо щодо:

- оцінки часу щодо застосування першої цитотоксичної ХТ (HR 0,54; 95% CI 0,44-0,67), медіана не була досягнута в обох групах порівняння;
- оцінки виживаності без застосування ХТ (HR 0,62; 95% CI 0,52-0,72), медіана 58,3 міс. (52,6-66,0) в групі ензалутаміду проти 41,6 міс. (37,3-46,4) в групі плацебо.

За результатами субгрупового аналізу загальної виживаності було встановлено, що ензалутамід порівняно з плацебо має клінічну перевагу зі статистично значущою різницею в результаті при застосуванні у пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА менше 6 місяців (HR 0,69; 95% CI 0,56-0,86). У пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА більше 6 місяців (HR 0,90; 95% CI 0,59-1,36) зберігається наявність клінічної переваги, проте без статистично значущої різниці в результаті. Клінічна перевага щодо застосування ензалутаміду зі статистично значущою різницею в результаті наявна для пацієнтів, які не використовували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину до початку участі в дослідженні (HR 0,69; 95% CI 0,57-0,84) на відміну від пацієнтів, які попередньо отримували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину (HR 1,17; 0,64-2,13). Проте, варто зауважити, що результати клінічної ефективності у пацієнтів з часом подвоєння рівня ПСА більше 6 місяців та пацієнтів, які попередньо отримували ЛЗ, що впливають на кісткову тканину, варто інтерпретувати з обережністю у зв'язку з незначною вибіркою пацієнтів.

Варто зауважити, що в дослідженні PROSPER було проведено оцінку якості життя при застосуванні досліджуваного ЛЗ на основі опитування із застосуванням Анкети функціональної оцінки терапії раку простати (FACT-P), Анкети здоров'я Європейської якості життя – 5 вимірів – 5 рівнів (EQ-5D-5L),

модуля анкети якості життя – Простата 25 (QLQ-PR25)). За результатами проведеного аналізу було встановлено, що застосування ензалутаміду асоціювалось з покращенням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження PROSPER (публікації Hussain et al., 2018 та Sternberg et al., 2020) за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу методологічну якість.

Отже, за результатами дослідження PROSPER було встановлено наявність клінічної переваги щодо застосування досліджуваного ЛЗ в порівнянні з плацебо для лікування пацієнтів з нмКРППЗ за всіма визначеними кінцевими точками в дослідженні зі статистично значущою різницею. Застосування ензалутаміду призводить до зниження ризику метастазування на 71% та отримання додаткових 21,9 міс. до медіани MFS порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею в результатах. Застосування ензалутаміду також призводить до зниження ризику смерті на 27% та отримання додаткових 10,7 міс. до медіани OS, порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею, незважаючи на те, що в аналізі ІТТ-популяції 36% пацієнтів з групи плацебо (109 пацієнтів) отримували ензалутамід в якості подальшої терапії та 87 пацієнтів у групі плацебо в рамках кросоверу отримували ензалутамід на етапі проведення відкритого дослідження.

Варто зауважити, що в дослідженні PROSPER відсутня інформація щодо того, які саме ЛЗ застосовувались в якості АДТ, відомо лише те, що могли застосовуватись як агоністи, так і антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, тому на узагальнення отриманих результатів клінічної ефективності застосування ензалутаміду для лікування пацієнтів з нмКРППЗ в Україні може мати вплив відсутність результатів в дослідженні PROSPER щодо клінічної ефективності комбінації ензалутаміду саме з гозереліном при лікуванні пацієнтів з нмКРППЗ, який є поточною практикою АДТ для пацієнтів з РПЗ.

Безпечність:

Аналіз безпеки заявником було представлено за результатами публікації Hussain et al., 2018, оскільки в зазначеній публікації профіль безпеки заявленого лікарського засобу та компаратору надано більш детально. Уповноважений орган підтверджує, що у публікації Sternberg et al., 2020 описані ПР без розподілу за ступенями тяжкості та зазначається, що найчастіші ПР узгоджуються з тими, про які повідомляли в первинному аналізі (публікація Hussain et al., 2018). За результатами проведеного порівняльного аналізу безпеки за даними публікації Hussain et al., 2018 було встановлено, що будь-які ПР частіше виникали в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо (87% проти 77%). ПР ступеня тяжкості більше 3, які також частіше виникали в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо, були: втома (3% проти 1%); гіпертензія (5% проти 2%); серйозні серцево-судинні захворювання (4% проти 2%). За даними публікації Sternberg et al., 2020 найчастішими ПР були слабкість та події, пов'язані з опорно-руховим апаратом (падіння, переломи).

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію щодо безпеки застосування досліджуваного ЛЗ. На основі оприлюдненого протоколу

засідання Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) про оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки для ЛЗ, що містять ензалутамід (enzalutamide), було прийнято рішення про необхідність оновлення інструкції для медичного застосування, а саме про обґрунтовано можливу наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ензалутаміду та тяжкими шкірними побічними реакціями і підвищенням рівня печінкових ферментів. Співвідношення користь/ризик лікарських засобів, що містять ензалутамід залишається незмінним за умови внесення запропонованих змін до інструкції для медичного застосування.

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:

Для визначення ефективності витрат ензалутаміду за даними досьє було використано методи “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), що дозволяють порівнювати технології, відмінні за показниками ефективності та безпеки, або за показником впливу на якість життя. Показниками ефективності для проведення фармакоекономічного аналізу за методами “витрати-ефективність” і “витрати-користь” були, відповідно, додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY).

За розрахунками заявника застосування ензалутаміду у комбінації з гозереліном забезпечує додаткові 0,94 LYG та 0,9 QALY порівняно із застосуванням гозереліну, а додаткові витрати становлять ██████ грн протягом 20-річного часового горизонту.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ензалутаміду у комбінації з гозереліном при нмКРРПЗ високого ризику прогресування становить ██████ грн на один додатково набутий LYG та ██████ грн на один додатково набутий QALY, що в у ██████ перевищує поріг ефективних витрат.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія ензалутаміду у комбінації з гозереліном характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (перевищують 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) порівняно з монотерапією гозереліном у дорослих пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування, однак забезпечує більше якісних років життя при значно більшому об'ємі витрат.

Якість доказових даних

За даними публікації “Metastasis-free survival as a surrogate for OS in men receiving salvage radiation therapy for recurrence after prostatectomy” (2022 рік) було виявлено, що виживаність без метастазування (MFS) є валідованою сурогатною кінцевою точкою загальної виживаності (OS) у чоловіків, які отримували лікування локалізованого РПЗ. На основі даних дослідження NRG/RTOG 960 було встановлено, що для виявлення рецидивуючого РПЗ рекомендовано використання кінцевої точки MFS в якості пріоритетної на відміну від кінцевої точки, заснованої на виявленні рівня ПСА.

Таким чином, якість доказових даних щодо ефективності та безпеки аналізованої медичної технології слід визнати високою.

Організаційні критерії

Пріоритетність досліджуваного захворювання актуальна у зв'язку з тим, що однією із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року є зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, третина з яких є онкозахворюваннями. Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я і в Україні, що підтверджується чинними нормативно-правовими документами:

- наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я України;

- постановою Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 27.12.2022 N1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році», зокрема, змістом глави 21 «Лікування та супровід дорослих і дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах», що гарантує забезпечення лікування таким хворим;

- розпорядженням КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р «Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року».

На ринку України генеричні лікарські засоби ензалутаміду відсутні.

Ензалутамід за показанням для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування відсутній в переліку ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines).

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

Загальна кількість пацієнтів з неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози у дорослих чоловіків у 2015 і 2021 роки становила відповідно 182 і 207 пацієнтів. За допомогою прогнозування за методом екстраполяції наявних даних було представлено розрахунок кількості пацієнтів, яким можливе призначення ензалутаміду відповідно до визначеного показання у 2024–2028 роки. Кількість пацієнтів з нмКРРПЗ у 2024–2028 рр., яким можливе призначення досліджуваного лікарського засобу, становить від 211 до 222 пацієнтів.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр

Міністерства охорони здоров'я України", що відбулось 12.12.2024, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних високої якості, а також, беручи до уваги популяцію пацієнтів з нмКРРПЗ в Україні, рекомендовано включити лікарський засіб КСТАНДІ (ензалутамід) за показанням лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування до 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 на умовах укладення договорів керованого доступу, та (або) регіональних цільових програм з охорони здоров'я.

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.