

ЗАЯВА

на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника:

- 1) найменування заявника: Новартіс Фарма Сервісез АГ, Представництво в Україні
- 2) місцезнаходження: Проспект С.Бандери, 28А, SP Hall BC, м.Київ, 04073, Україна
- 3) номер телефону: +38 044 389 3930; +38 050 388 8488
- 4) адреса електронної пошти: igor.rozkladka@novartis.com

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) **торговельна назва лікарського засобу:** Комбінація препаратів: ТАФІНЛАР (TAFINLAR) та МЕКІНІСТ (MEKINIST)
- 2) **міжнародна непатентована назва** або синонімічне найменування: дабрафеніб та траметиніб;
- 3) **склад лікарського засобу** (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: дабрафеніб;

1 капсула містить 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; оболонка твердої капсули: оксид заліза червоний (E 172), титану діоксид (E 171), гіпромелоза (E 464), чорнило S-1-17822 або S-1-17823 (шелак, заліза оксид чорний (E 172), пропіленгліколь (E 1520), амонію гідроксид (E 527), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий).

діюча речовина: траметиніб;

1 таблетка містить:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: траметинібу диметилсульфоксид, що відповідає траметинібу – 2 мг;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), макрогол, полісорбат 80 (E 433), заліза оксид червоний (E 172).

4) **форма випуску**, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів): дабрафеніб, капсули тверді, 75 мг №120 та траметиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг № 30

5) **відомості про державну реєстрацію** заявленого лікарського засобу в Україні:

дабрафеніб Реєстраційне посвідчення: UA/14420/01/02

Наказ МОЗ №347 від 24.02.2021

Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 27.02.2020

Заявник: Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

Траметиніб Реєстраційне посвідчення: UA/16836/01/02

Наказ МОЗ №2220 від 30.09.2020

Термін дії реєстраційного посвідчення: з 13.07.2018 по 13.07.2023

Заявник: Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

6) **фармакологічна дія лікарського засобу:** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF зі значеннями IC50 (інгібуюча концентрація) 0,65, 0,5 і 1,84 нМ для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. Онкогенні мутації в гені BRAF призводять до конститутивної активації метаболічного шляху RAS/RAF/MEK/ERK і стимуляції росту пухлинних клітин. Мутації в гені BRAF були виявлені з високою частотою у певних видах пухлин, включаючи приблизно 45 % меланом. Найчастішою мутацією гена BRAF є мутація V600E, наступною за частотою – мутація V600K, які разом становлять приблизно 90 % всіх BRAF-мутацій при меланомі. Ряд інших мутацій, включаючи V600D, V600G і V600R, спостерігаються рідко.

Дабрафеніб також пригнічує ферменти BRAF і CRAF дикого типу зі значеннями IC50 3,2 та 5,0 нМ відповідно.

Дабрафеніб пригнічує ріст клітин меланоми з мутацією в гені BRAF V600 in vitro та in vivo.

Дабрафеніб продемонстрував супресію сигнального шляху фармакодинамічного біомаркера (фосфорильованої ERK), а також пригнічення росту BRAF V600-мутованих клітинних ліній меланоми in vitro і в експериментальних моделях на тваринах.

У суб'єктів з меланою, що експресує V600-мутантний BRAF, застосування дабрафенібу призводило до пригнічення фосфорильованої ERK у пухлині порівняно з початковим рівнем.

Траметиніб – це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. При меланомі та інших видах раку цей шлях часто активують варіанти гена BRAF з мутацією, що в свою чергу активує MEK. Траметиніб пригнічує активацію MEK, викликану геном BRAF, і пригнічує активність MEK-кінази. Траметиніб пригнічує ріст клітинних ліній меланоми з мутацією гена BRAF V600 і демонструє протипухлинну дію на моделях тварин, що мають меланому з мутацією гена BRAF V600.

Траметиніб знижує рівень фосфорильованої ERK у пухлинних клітинних лініях меланоми з мутацією гена BRAF і в моделях ксенотрансплантата меланоми.

У пацієнтів, які мають меланому з мутаціями генів BRAF і NRAS, застосування траметинібу призводить до дозозалежних змін у пухлинних біомаркерах, включаючи пригнічення фосфорильованої ERK, інгібування Kі67 (маркер проліферації пухлинних клітин) та збільшення p27 (маркер апоптозу). Середні значення концентрації траметинібу, що спостерігаються після його багаторазового застосування у дозі 2 мг один раз на добу, перевищують доклінічну цільову концентрацію протягом 24-годинного інтервалу між застосуваннями траметинібу, що забезпечує стійке пригнічення сигнального шляху MEK

Комбінація дабрафенібу з траметинібом:

траметиніб і дабрафеніб інгібують дві кінази, MEK і RAF, отже, їхня комбінація забезпечує супутнє інгібування. Комбінація дабрафенібу з траметинібом показала протипухлинну активність в BRAF V600-матованих клітинних лініях меланоми in vitro і затримала появу резистентності в ксенотрансплантатах меланоми з мутацією BRAF V600 in vivo.

7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Дабрафеніб.

Код АТХ L01X E23. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25.

8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява: Дабрафеніб призначається в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

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

Меланома.

Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.
Меланома.

Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена BRAF V600.

Ад'ювантне лікування меланоми

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції.

Недрібноклітинний рак легень

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

10) спосіб застосування: Рекомендована доза дабрафенібу як для застосування у монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг).

При застосуванні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу.

Тривалість лікування: Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності.

11) 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. Злоякісна меланома шкіри (Malignant skin melanoma), коди МКХ-10: C43-C43.9, D03-D03.9, D22-D23.9, D48.5, входить до Переліку пріоритетних захворювань для 15-49 років та Переліку пріоритетних захворювань для 50-69 років, пункт 38 Таб. №6 та пункт 40 Таб. №7 «Переліку пріоритетних захворювань в Україні». Дабрафеніб призначається в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування

Меланома шкіри (МК) - злоякісна пухлина нейроектодермального походження, яка розвивається з трансформованих меланоцитів, розташованих переважно в шкірі. Сучасні епідеміологічні дослідження встановили стрімке зростання захворюваності МК в різних країнах, в т.ч. і в Україні.

Згідно з клінічними рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network лікування меланоми на ранніх стадіях являє собою хірургічне висічення пухлини, а у випадках нерезектабельних і метастатичних форм пацієнтам показано застосування тривалої системної лікарської терапії.

Показано, що близько 45% пацієнтів з меланою мають мутацію гена BRAF, яка призводить до неконтрольованої проліферації клітин.

Дабрафеніб і вемурафеніб (інгібітори BRAF протеїнкіназ), а також траметиніб і кобіметиніб (MEK інгібітори) - лікарські препарати для таргетної терапії пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою шкіри з мутацією гена BRAF. Лікування проводиться до прогресування або розвитку виражених токсичних явищ.

Згідно з результатами непрямого порівняння, лікування комбінацією дабрафеніб траметиніб дозволяє досягнути більш високих показників загальної виживаємості (ЗВ) і виживаємості без прогресування (ВБП) порівняно з монотерапією дабрафенібом, вемурафенібом або дакарбазином, а також показників частоти загальної відповіді (ЧЗВ) порівняно з вемурафенібом або дакарбазином. Схема дабрафеніб-траметиніб статистично значимо не відрізняється від комбінації вемурафеніб-траметиніб за параметрами ефективності терапії метастатичної меланоми шкіри з мутацією гена BRAF (ЗВ, ВБП, ЧЗВ), при цьому має достовірно нижчу частоту небажаних явищ 3-4 ступеня важкості.

За даними Канцер-Реєстру, кількість BRAF+ пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, які раніше не отримували лікування, в Україні - 33 (при сьогоднішньому рівні охопту валідованим дослідженням мутації гена BRAF у пацієнтів)

Потреба у лікарському засобі дабрафеніб 75 мг №120 - 396 упаковок на рік

Потреба у лікарському засобі траметиніб 2 мг № 30 - 396 упаковок на рік

Комбінацію лікарських засобів: дабрафеніб, капсули тверді, 75 мг №120 та траметиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 2 мг № 30, пропонується включити до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що будуть додатково закуповуватись за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у тому числі шляхом укладання договорів керованого доступу, відповідно до Порядку укладання, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №61 від 27.01.

Розділи 10 - 12 досьє містять інформацію цінової пропозиції. Дана інформація є конфіденційною.

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
ОНКОЛОГІЧНИХ ПРЕП.
РОЗКЛАДКА І. А.

(найменування посади уповноваженої особи заявника)

(підпис)

18. 10 2021 р.

