

# ЗАЯВА

## на проведення державної оцінки медичних технологій

### 1. Інформація про заявника:

1) *найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника:* АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB); уповноважений представник – ТОВ «АстраЗенека Україна»; 2) *місцезнаходження (місце проживання):* вул.Сім'ї Прахових, 54, Київ, 01033, Україна, Бізнес-парк «ЄВРОПАСАЖ», 3) *номер телефону (телефаксу):* Т: +38 044 391 52 82 М: +38 095 771 64 48; 4) *адреса електронної пошти:* [nataliia.serhiienko@astrazeneca.com](mailto:nataliia.serhiienko@astrazeneca.com)

### 1<sup>1</sup>. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу:

АстраЗенека ЮК Лімітед, Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2 NA, Велика Британія; АстраЗенека АБ, Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція.

### 2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

1) *торговельна назва лікарського засобу:* ЛІНПАРЗА (LYNPARZA)

2) *міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:* Olaparib

3) *склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):* Діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу; *допоміжні речовини:* коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, маніт (Е 421), натрію стеарилфумарат; оболонка таблетки по 100 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172); оболонка таблетки по 150 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е172).

4) *форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів):* Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг та 150 мг.

5) *відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:* Реєстраційне посвідчення олапариб 150 мг: UA/14747/02/02. Наказ МОЗ: №2174 від 07.10.2021. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 30.11.2020 по 30.11.2025. Заявник: АстраЗенека АБ, Швеція.

Реєстраційне посвідчення олапариб 100 мг: UA/14747/02/01. Наказ МОЗ: №2174 від 07.10.2021. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 30.11.2020 по 30.11.2025. Заявник: АстраЗенека АБ, Швеція.

6) *фармакологічна дія лікарського засобу:* Олапариб — це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. Для ефективної PARP-індукованої репарації необхідно, щоб після модифікації хроматину фермент PARP самостійно видозмінився і відокремився від ДНК для відкриття доступу ферментам базової ексцизійної репарації (BER) до місця розриву. Коли *олапариб* зв'язується з активним центром ферменту PARP, з'єднаного з ДНК, він перешкоджає роз'єднанню ферменту PARP, утримуючи його на ДНК, таким чином блокуючи репарацію. В клітинах, що діляться, це призводить до зустрічі реплікаційної вилки з адуктом комплексу PARP-ДНК і виникненню дволанцюгових розривів (ДЛР) ДНК. У нормальних клітинах ефективна репарація цих ДЛР ДНК забезпечується шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації (HRR). В ракових клітинах, у яких відсутні функціональні компоненти HRR, такі як гени BRCA1 або 2, репарація ДЛР ДНК не може бути точною або ефективною. Натомість активується репарація альтернативними шляхами, такими як класичне негомологічне з'єднання кінців (NHEJ), пов'язаними з ризиком великої кількості помилок, що призводить до збільшення геномної нестабільності. Після декількох раундів реплікації генетична нестабільність може досягти критичних рівнів, що може призвести до загибелі ракових клітин, оскільки ДНК в ракових клітинах вже має uszkodження більшою мірою, ніж ДНК нормальних клітин. Коли немає мутацій гена BRCA1 або BRCA2, процеси, що відбуваються на шляху HRR, можуть порушуватися внаслідок реалізації інших механізмів, хоча аберації та пенетрації, що призводять до цього, не до кінця вивчені. Відсутність повністю функціонуючого шляху HRR є одним з основних чинників чутливості раку яєчників та інших типів раку до лікарських засобів платини. У BRCA1/2-дефіцитних моделях *in vivo*, коли після введення препаратів платини призначали *олапариб*, пухлина прогресувала повільніше і загальна виживаність була вищою, ніж при введенні лише препаратів платини, що корелювало з періодом підтримуючої терапії *олапарибом*.

7) *фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:* Антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46.

8) *одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:* Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнок з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини;

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

Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнок з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня

або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнок з чутливим до препаратів платини рецидивуючим ЕРЯ, РФТ або ППР високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для: підтримуючого лікування дорослих пацієнок із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) ЕРЯ, РФТ або ППР високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. Аденокарцинома підшлункової залози. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. Рак передміхурової залози. Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату.

**10) спосіб застосування:** Терапію Лінпарза слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Виявлення мутацій гена BRCA1/2. Перед призначенням Лінпарзи як препарату першої лінії підтримуючої терапії епітеліального раку яєчників (ЕРЯ), раку фаллопієвих труб (РФТ) або первинного перитонеального раку (ППР) високого ступеня злоякісності в пацієнтів повинні бути підтверджені шкідливі або підозрювані шкідливі гермінальні та/або соматичні мутації гена схильності до раку молочної залози (BRCA) 1 або 2 за допомогою валідованого тесту. Перед застосуванням Лінпарза для підтримуючої терапії рецидивуючого ЕРЯ, РФТ або ППР у пацієнтів з повною або частковою відповіддю на терапію із застосуванням препаратів платини тест гена BRCA1/2 проводити не потрібно. Дози. Лінпарза є доступною у формі таблеток по 100 мг і 150 мг. Рекомендована доза Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим ЕРЯ, РФТ чи ППР високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє. Тривалість лікування. Пацієнтки можуть продовжувати лікування до прогресування захворювання, що буде виявлене радіологічним методом, до виникнення неприйняттого токсичного ефекту або протягом не більше 2 років, якщо захворювання не підтверджене радіологічним методом через 2 роки лікування. Пацієнтки, в яких через 2 роки лікування виявлятиметься захворювання і які, на думку лікуючого лікаря, отримують додаткову користь від подальшого лікування, можуть продовжувати отримувати лікування понад 2 роки. Підтримуюча терапія чутливого до препаратів платини рецидивуючого РЯ. Пацієнткам із чутливим до препаратів платини рецидивуючим ЕРЯ, РФТ або ППР високого ступеня злоякісності рекомендується продовжувати лікування доти, доки не прогресує основне захворювання або не виникне неприйнятний токсичний ефект. Важливі відмінності між дозуванням Лінпарзи, таблеток, та Лінпарзи, капсул. Лінпарза, таблетки (по 100 мг і 150 мг), не повинен застосовуватися замість Лінпарза, капсули (по 50 мг). з дозуванням з точністю до міліграма через відмінності в дозуванні та біодоступності кожної лікарської форми. Тому слід дотримуватися конкретних рекомендацій з дозування кожної лікарської форми. Пропущений прийом: наступного разу потрібно прийняти звичайну дозу в призначений час. Корекція дози при виникненні побічних реакцій. Лікування може бути припинене для контролю побічних реакцій, таких як нудота, блювання, діарея та анемія. Можливе зменшення дози. Рекомендується зменшувати до 250 мг (одна таблетка дозуванням 150 мг і одна таблетка дозуванням 100 г) два рази на добу. Якщо необхідно ще зменшити дозу, її рекомендується зменшити до 200 мг (дві таблетки по 100 мг) два рази на добу. Корекція дози препарату при супутньому введенні інгібіторів СУР3А. Якщо необхідне супутнє введення сильного інгібітора СУР3А, дозу Лінпарза рекомендується зменшити до 100 мг (одна таблетка дозуванням 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 200 мг). Якщо необхідне супутнє введення помірною інгібітора СУР3А, дозу Лінпарза рекомендується зменшити до 150 мг (одна таблетка дозуванням 150 мг) два рази на добу. Особливі групи пацієнтів. Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують корекції початкової дози. Клінічні дані про пацієнтів віком від 75 років є обмеженими. Порушення функції нирок. Для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок (з кліренсом креатиніну 31–50 мл/хв) рекомендована доза Лінпарза – 200 мг (дві таблетки по 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 400 мг). Лінпарза можуть приймати пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (з кліренсом креатиніну 51–80 мл/хв) без корекції дози. Лінпарза не рекомендується призначати пацієнтам з тяжкими порушенням функції нирок або термінальною стадією ниркової недостатності (з кліренсом креатиніну  $\leq$  30 мл/хв). Порушення функції печінки. Лінпарза можна приймати пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки без корекції дози. Лінпарза не

раси. Клінічні дані від пацієнтів, які не належать до європеїдної раси, є обмеженими. Однак корекція дози з огляду на етнічне походження не потрібна. Спосіб застосування. Для перорального застосування. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати цілими, не розжовуючи, не подрібнюючи, не розчиняючи та не розділяючи їх на частини. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати під час прийому їжі або в інший час (таблиця 1, наведена у досьє).

**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:** Відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019р. № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022рр. 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 рр.

**3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу.**

В Україні у 2020р. зареєстровано 3102 випадків раку яєчників (РЯ), 16,3 на 100 тис. жіночого населення (грубий показник) і 10,2 на 100 тис. жіночого населення (світовий стандарт). В структурі жіночої онкопатології в 2020р. РЯ посідав 7-те рангове місце серед злоякісних захворювань, а в 2021р. — 6-те місце серед злоякісних захворювань та серед причин смерті жінок від онкопатології. Щороку реєструється близько 240 тис. нових випадків та близько 150 тис. жінок вмирають внаслідок РЯ; визначається підвищення захворюваності на РЯ, особливо у країнах з невисоким доходом та у країнах, що розвиваються. В осіб віком старше 40 років у більше ніж 90 % випадків виявляють епітеліальний РЯ. Близько 80% випадків РЯ діагностують у стадії III–IV, 5-річна виживаність становить <45 %. У 10 % пацієнок із діагнозом РЯ розвиток захворювання пов'язаний з наявністю відомих спадкових синдромів. Найбільш поширений синдром успадкування раку молочної залози та РЯ пов'язаний з мутаціями генів BRCA. Усім хворим із серозними та ендометріюїдними карциномами високого ступеня злоякісності показано молекулярно-генетичне дослідження мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 у крові або взяттям зіскрібку слизової ротової порожнини та/або в біопсійному (операційному) матеріалі, як предикторів результату захворювання та вибору алгоритму лікування пацієнта. Лікування всіх стадій РЯ розпочинають з виконання повної чи оптимальної циторедуктивної операції. Вирішення питання про проведення ХТ після операції базується на інформації про стадії процесу, морфологічний варіант пухлини та ступінь злоякісності. Пацієнткам із серозним РЯ високого ступеня злоякісності III–IV стадій призначають підтримуючу терапію олапарибом при дотриманні наступних умов: наявність гермінальної чи соматичної мутацій у генах BRCA1/2; протипухлинна відповідь (повна або часткова) на ХТ першої лінії. Зазвичай розпочинають підтримуючу терапію олапарибом протягом 8 тижнів після закінчення ХТ. ХТ, та/або таргетну терапію, та/або гормонотерапію починають у пацієнок з рецидивом РЯ за наявності показань та відсутності медичних протипоказань не пізніше 60 днів від моменту виявлення клінічних симптомів прогресування захворювання. При лікуванні рецидивів РЯ олапариб може бути призначений незалежно від мутаційного статусу генів BRCA1/2. Цільова когорта: Дорослі пацієнтки з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) ЕРЯ, РФТ або ППП високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини. В 2014 році ЄМА для лікування рецидивуючого РЯ з гермінальними та соматичними BRCA-мутаціями зареєстрований PARP-інгібітор олапариб. Його застосування рекомендоване для пацієнок, які вже отримали терапію на основі препаратів платини, і мають інтервал без рецидиву  $\geq 6$  міс. Наразі в Україні пацієнтки з поширеним або рецидивуючим ЕРЯ, РФТ або ППП високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини, не мають доступу до специфічного медикаментозного лікування. Підтримуюча терапія олапарибом забезпечує істотну перевагу щодо виживання без прогресування серед жінок з вперше діагностованим поширеним раком яєчників та мутацією BRCA1/2, при цьому ризик прогресування захворювання або смерті при застосуванні олапарибу є на 70 % нижчий, ніж при застосуванні плацебо. ЛІНПАРЗА (олапариб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 і 150 мг пропонується до включення в Номенклатуру лікарських засобів, імунобіол. препаратів (вакцин), медичних виробів (у т. ч. медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що будуть закуповуватись за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у тому числі із застосуванням механізму договорів керованого доступу. Пункти 5-13 досьє містять конфіденційну інформацію щодо даних PSUR, цінової пропозиції, розрахунків показників та аналізу результатів.

Директор ТОВ «АстраЗенека Україна» Гайдуков Є.А.  
(найменування посади уповноваженої особи заявника)

\_\_\_\_\_  
(підпис)

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

