

ЗАЯВА
на проведення державної оцінки медичних технологій

1. **Інформація про заявника** - «Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ», від імені якого Товариство з обмеженою відповідальністю «МСД Україна», код ЄДРПОУ 37593131, діє на території України, в особі Генерального директора Сейтяг'яєва Ільдара Діляверовича, на підставі Довіреності від 06.05.2021 року.
 - **Місцезнаходження** - Трібшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія.
 - **Номер телефону (телефаксу)** - +41 58 618 30 30.
 - **Адреса електронної пошти** - switzerland.pharmacovigilance@merck.com.

2. **Дані щодо заявленого лікарського засобу:**
 - Торговельна назва лікарського засобу - КІТРУДА® (KEYTRUDA®).
 - Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування - Pembrolizumab.
 - Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини) - діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. *Допоміжні речовини:* L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій.
 - Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів) - концентрат для розчину для інфузії (100 мг/4 мл).
 - Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні - номер реєстраційного посвідчення: UA/16209/01/01. Наказ МОЗ №1814 від 07.10.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 02.07.2022 по 02.07.2027. Заявник: Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія.
 - Фармакологічна дія лікарського засобу - препарат КІТРУДА® є гуманізованим моноклональним антитілом, що блокує взаємодію між рецептором програмованої смерті клітин-1 (PD-1) та його лігандами PD-L1 і PD-L2. Зв'язування PD-1 ліганду (PD-L1 і PD-L2) із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганду відбувається у деяких пухлинах і передача сигналів цим шляхом може сприяти гальмуванню активного Т-лімфоцитарного контролю пухлин. Пембролізумаб є моноклональним антитілом, що зв'язує PD-1 рецептори і блокує їх взаємодію з PD-L1 і PD-L2, запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь.
 - Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Протипухлинні засоби. Моноклональні антитіла. Інгібітори PD-1/PDL-1 (білок програмованої смерті клітин 1/ліганд смерті 1). Пембролізумаб. Код АТХ L01F F02.
 - одне показання до медичного застосування, за яким подається заява - Тричі негативний рак грудної залози. Препарат Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥10), що підтверджено валідованим тестом.
 - Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні.

Меланома

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.

Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Недрібноклітинний рак легень

Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (non-small cell lung cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).

Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC.

Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

– III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або

– метастатичного захворювання.

Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1 %), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Плоскоклітинний рак голови та шиї

Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (head and neck squamous cell cancer, HNSCC).

Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1], що підтверджено валідованим тестом.

Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

Класична лімфома Ходжкіна

Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих з рецидивуючою або рефрактерною класичною лімфомою Ходжкіна (classical Hodgkin lymphoma, cHL).

Препарат Кітруда® призначений для лікування дітей з рефрактерною cHL або з рецидивом cHL після 2 або більше ліній терапії.

Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома

Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.

Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії.

Уротеліальна карцинома

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта – Герена), з карциномою *in situ* з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR):

– солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або

– колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.

Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

Препарат Кітруда® показаний як терапія першої лінії для лікування пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).

Рак шлунка

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.

Езофагеальний рак

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

Рак шийки матки

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

Гепатоцелюлярна карцинома

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

Карцинома клітин Меркеля

Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel cell carcinoma, MCC).

Нирково-клітинний рак

Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (renal cell carcinoma, RCC).

Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high, TMB-H) [≥ 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Плоскоклітинна карцинома шкіри

Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.

Тричі негативний рак грудної залози

Препарат Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом.

- Спосіб застосування - відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією базується на наявності позитивної експресії PD-L1 при місцево рецидивуючому нерезектабельному або метастатичному TNBC. Вводять препарат Кітруда® до хіміотерапії, якщо

вона проводиться в один і той же день. Розведений розчин пембролізумабу вводять у формі в/в інфузію впродовж 30 хв., використовуючи інфузійну систему, що містить стерильний, апірогенний, з низьким рівнем зв'язування білків, прохідний або розширюваний фільтр 0,2–5 мк. Доза 200 мг/400 мг кожні 3 тиж. Середня тривалість курсу лікування до прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 міс.

- *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 07.10.2022 р. № 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. 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.

Рак грудної залози (РГЗ) — злоякісна пухлина залозистої тканини грудної залози.

За даними ВООЗ, РГЗ є найбільш поширеним видом раку у жінок, число випадків якого щорічно зростає. У 2020 р. було зареєстровано >2,2 млн випадків РГЗ. Впродовж свого життя на РГЗ буде хворіти приблизно кожна 12-та жінка. РГЗ є головною причиною смерті жінок через онкологічні захворювання. У 2020 р. приблизно 685 тис. жінок померли через РГЗ. Більшість випадків захворювання та смерті від РГЗ зареєстровані у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

За даними Національного канцер-реєстру (НKR), у 2020 р. в Україні зареєстровано 12 736 РГЗ серед жінок, внаслідок цієї хвороби померли 4 960 жінок (без урахування даних Донецької, Луганської областей та АР Крим).

Зареєстровані у НКР дані за 2020 р. свідчать, що у нозологічній структурі захворюваності пропорційна кількість захворювань на ЗН грудної залози у жінок зросла на 1,2 % (до 21,5 %).

Група хворих на тнРГЗ становить ~10–15 % від усіх форм РГЗ і має найгірші показники виживаності.

Зазвичай РГЗ лікують різними комбінаціями хірургічного втручання, променевої терапії, ХТ і гормональної терапії. Прогноз і вибір стратегії лікування можуть залежати від наступних клінічних і патологічних особливостей (на основі традиційної гістології та імуногістохімії).

Відповідно до результатів проведених клінічних досліджень KEYNOTE-522 KEYNOTE-355 KEYNOTE-012 KEYNOTE-086 KEYNOTE-119, пембролізумаб рекомендований в якості доповнення до ХТ у хворих на тнРГЗ з експресією PD-L1.

Пермолізумаб рекомендований для застосування при тнРГЗ настановами ASCO, 2021; ESMO, 2021; NCCN, 2022; NICE, 2022; канадськими рекомендаціями; рекомендаціями медичного консорціуму Шотландії.

Препарат КІТРУДА® (пембролізумаб) пропонується для застосування за процедурою договору керованого доступу згідно положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333».

Пункт 10 Досьє містить конфіденційну інформацію, а саме інформацію з ціновою пропозицією для препарату КІТРУДА®.

Сейтягієв І. Д.

Генеральний Директор
ТОВ «МСД Україна»

13 лютого 2023 року

Примітки: 1. Текст заяви не повинен перевищувати трьох сторінок і повинен складатися на підставі інформації, зазначеної в досьє.

2. Заява складається державною мовою, підписується уповноваженою посадовою особою заявника.

До заяви додаються:

досьє, що засвідчує порівняльну ефективність (результативність) та безпеку лікарського засобу, фармакоекономічний аналіз та аналіз впливу на показники бюджету; супровідний лист від заявника.

Заява та інші документи подаються на паперовому та електронному носіях у двох примірниках. Комплект поданих документів повинен бути прошнурованим, сторінки пронумеровані. На зворотному боці останньої сторінки робиться напис: "Усього прошнуровано, пронумеровано ___ сторінок", який засвідчується підписом уповноваженої посадової особи заявника. Якщо комплект документів перевищує 500 сторінок (250 аркушів), заявнику рекомендовано розподілити матеріали на частини (томи). Кожна частина (кожний том) нумерується окремо. На обкладинці частини (тому) зазначається: міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: торговельна назва лікарського засобу; найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника; показання до застосування, за яким подається заява; номер частини (тому) та загальна кількість частин (томів) (наприклад, частина (том) № 1 із двох частин (томів)); рік.

3. Збір та обробка персональних даних здійснюються відповідно до вимог Закону України "Про захист персональних даних".