

# 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:* [natalia.serhienko@astrazeneca.com](mailto:natalia.serhienko@astrazeneca.com)

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

АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB), Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція

### 2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

1) *торговельна назва лікарського засобу:* ТАГРІССО

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

3) *склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):* Діюча речовина: osimertinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 або 80 мг осимертинібу; *Допоміжні речовини:* маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію стеарилфумарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172);

4) *форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів):* Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг по 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці;

5) *відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:* Реєстраційне посвідчення: UA/16232/01/02. Наказ МОЗ: №673 від 22.04.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 22.04.2022 по 22.04.2027. Заявник: АстраЗенека АБ, Швеція.

6) *фармакологічна дія лікарського засобу:* Механізм дії: Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (TKI). Лікарський засіб є необоротним інгібітором рецепторів епідермального фактора росту (EGFRs), що містять сенсibiliзуючі мутації (EGFRm) та мутацію TKI-резистентності T790M. Фармакодинамічні ефекти: Дослідження *in vitro* показали, що осимертиніб проявляє високопотужну інгібіторну активність проти EGFR у діапазоні усіх клінічно значущих клітинних ліній недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з сенсibiliзуючими мутаціями EGFR та мутацією T790M (уявні IC50 від 6 нМ до 54 нМ проти фосфо-EGFR). Це призводить до пригнічення росту клітин, при цьому активність проти EGFR у клітинних лініях дикого типу є значно нижчою (уявні IC50 від 480 нМ до 1,8 мкМ проти фосфо-EGFR). Пероральне введення осимертинібу *in vivo* зумовлює зменшення пухлини як у ксенотрансплантатах НДКРЛ з EGFRm та T790M, так і на трансгенній мишачій моделі пухлини легень.

7) *фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:* Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ: L01E B04.

8) *одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:* Тагріссо як монотерапію застосовують для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів.

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

Тагріссо як монотерапію застосовують:

- як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ–ІІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21;
- як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів (ммНДКРЛ);
- для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів.

### 10) *спосіб застосування:*

Лікування лікарським засобом Тагріссо слід починати і проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протиракових лікарських засобів. Вирішуючи питання щодо застосування лікарського засобу Тагріссо необхідно визначити наявність мутації EGFR (у зразках пухлини для ад'ювантної терапії та у зразках пухлини або плазми при місцевопоширеному раку або метастазах) за допомогою валідованого методу аналізу.

Дозування: Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу. Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася. Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Якщо прийом чергової дози лікарського засобу Тагріссо пропущений, дозу слід прийняти, за винятком випадків, коли до наступного планового прийому залишилося менше 12 годин. Лікарський засіб Тагріссо потрібно приймати в один і той же час дня, незалежно від прийому їжі. Корекція дозування: Залежно від індивідуальної

безпеки та переносимості може виникнути потреба у перериванні прийому та/або зменшенні дози лікарського засобу. Якщо необхідно зменшити дозу, то її слід знизити до 40 мг один раз на добу. *Таблиця 1* досьє містить вказівки щодо зменшення дози у зв'язку з побічними реакціями. Інтенсивність клінічних побічних реакцій визначають згідно із Загальними термінологічними критеріями для небажаних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку (NCI), (США) версії 4.0. ЕКГ: електрокардіографія; QTc: інтервал QT з поправкою на частоту серцевих скорочень. Особливі категорії пацієнтів: Корекція дози відповідно до віку, маси тіла, статі, етнічної належності чи наявності звички до куріння не потрібна. Порушення функції печінки: За результатами клінічних досліджень було встановлено, що корекція дози для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого (клас А за Чайлдом – П'ю) або помірного (клас В за Чайлдом – П'ю) ступеня не потрібна. Аналогічно, на підставі популяційного фармакокінетичного аналізу, корекція дози для пацієнтів з легким ступенем порушення функції печінки (загальний білірубін  $\leq$  VMH та аспартатамінотрансфераза (АСТ)  $>$  VMH або загальний білірубін від  $>1,0$  до  $1,5 \times$  VMH та будь-який рівень АСТ) або помірним порушенням функції печінки (загальний білірубін у  $1,5$ - $3$  рази вищий від VMH та будь-який рівень АСТ) не рекомендується. Безпека та ефективність цього лікарського засобу для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не встановлені. Доки не з'являться додаткові дані, застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Порушення функції нирок: Згідно з результатами клінічних досліджень і популяційного ФК аналізу, корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня не потрібна. Безпека та ефективність цього лікарського засобу для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності [кліренс креатиніну (CLcr) менше 15 мл/хв, розрахунок за формулою Кокрофта – Голта] або для пацієнтів на діалізі не встановлені. Лікування пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок та термінальною стадією ниркової недостатності слід проводити з обережністю.

Спосіб застосування: Цей лікарський засіб призначений тільки для перорального застосування. Таблетку необхідно ковтати цілою, запиваючи рідиною, не подрібнюючи, не розділяючи і не розжовуючи її. Якщо пацієнт не може проковтнути таблетку, її можна розчинити у 50 мл негазованої води. Для цього таблетку поміщають у воду, не подрібнюючи, розмішують до повного розчинення та негайно ковтають. Щоб бути впевненим, що у склянці нічого не залишилось, додають ще півсклянки води і негайно випивають. Інші рідини додавати не слід. Якщо необхідне введення лікарського засобу через назогастральний зонд, чинять так само, як описано вище, але використовують об'єм 15 мл для початкового розчинення і 15 мл для виполісування залишків. Отримані 30 мл рідини слід ввести через назогастральний зонд згідно з інструкцією його виробника та належно промити трубку водою. Розчинену таблетку та залишок води слід прийняти протягом 30 хвилин з моменту додавання таблетки у воду. Діти: Безпека та ефективність лікарського засобу Tagrisso для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. *Детальна схема застосування наведена у таблиці 2 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 Міністерства охорони здоров'я України від 26.07.2019 р. № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020–2022 роки», онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я. Показанням до медичного застосування осимертинібу є лікування мНДКРЛ.

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.

Приблизно 85 % усіх випадків захворювань на рак легень (РЛ) становить НДКРЛ. На цей час досягнуто значних успіхів у розумінні канцерогенезу РЛ, особливо його недрібноклітинного варіанту, коли онкогенним драйвером розвитку онкологічного процесу часто виступає гіперактивація рецептора епідермального фактора росту (EGFR). Більш як 70 % пацієнтів з НДКРЛ звертаються за допомогою на поширених стадіях хвороби, включаючи хворих із метастазами, місцевопоширеною формою захворювання і злоякісними плевральними та перикардіальними випотами. Сучасні варіанти терапії для пацієнтів з поширеною формою хвороби мають потенціал до зменшення симптомів і продовження тривалості життя, проте захворювання залишається невиліковним. У клінічних дослідженнях осимертиніб продемонстрував більшу ефективність по показникам ЗВ (заг. виживаності) та ВВП (виживаності без прогресування) порівняно з ХТ (хіміотерапією) на основі платини. Молекулярні дослідження з'ясували, що мутація гену EGFR в екзоні 19 або 21, роблять пухлини чутливим до інгібіторів EGFR-ТКІ.

У 2015 р. осимертиніб був схвалений FDA для лікування пацієнтів з мутацією EGFR T790M і для хворих, стан яких погіршився після терапії EGFR-ТКІ першої генерації. У 2016 р. осимертиніб був схвалений в ЄС в якості препарату другої лінії терапії для дорослих пацієнтів із мНДКРЛ за наявності EGFR T790M-мутації. У 2018 р. FDA схвалила осимертиніб в якості ЛЗ першої лінії терапії для пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, пухлини яких мають делецію екзону 19 EGFR або мутації екзону 21 L858R. У 2018 р. осимертиніб був схвалений в ЄС у якості ЛЗ першої лінії терапії для дорослих пацієнтів із мНДКРЛ за наявності активуючих EGFR-мутацій.

За даними Національного канцер-реєстру, у 2021 р. захворюваність на РЛ в Україні становила 10,3 на 100 тис. жіночого населення і 46,7 на 100 тис. чоловічої популяції. Щорічно реєструють близько 10 351 летальних випадків через РЛ. Ця патологія посідає перше місце в онкозахворюваності чоловіків віком 30–74 років. Питома вага хворих на РЛ в Україні, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу в 2020 р., становить 57,8 %. П'ять років після встановлення діагнозу живуть 9,4 % хворих. Із числа вперше виявлених хворих стадію I мали 7,9 %, стадію II — 7,8 %, стадію III — 30,0 %, стадію IV — 43,5 %. Більшість випадків РЛ (85 %) класифікуються як НДКРЛ; дрібноклітинний РЛ діагностують приблизно у 13–15 % пацієнтів. Активуючі (сенсibilізуючі)



EGFR-мутації є предикативними щодо відповіді пухлини на застосування EGFR-ТКІ (*осимертиніб*), що призводить до збільшення частоти відповіді і показника ВБП при кращій переносності лікування і якості життя порівняно з першою лінією ХТ, що засвідчено низкою рандомізованих досліджень. У хворих з EGFR-мутацією відповідь на лікування ТКІ становить 70–100 %, а за її відсутності — 0–30 %. Виділяють три генерації EGFR-ТКІ: перша — ерлотиніб і гефітиніб, друга — афатиніб, *третья — осимертиніб*. Застосування *осимертиніб* для дорослих пацієнтів з мНДКРЛ з позитивним статусом EGFR Т790М-мутації рекомендоване низкою міжнародних рекомендацій і настанов, серед яких DUODECIM Medical Publications (Настанова 00131. Рак легень), NCCN, NICE (Керівництво з ОМТ), Американське товариство клінічної онкології та охорони здоров'я Онтаріо, ESMO.

Серед новітніх таргетних препаратів *осимертиніб* привертає увагу, оскільки у т.ч. чинить вплив і на резистентну Т790М-мутацію. Більше, важливою характеристикою препарату є те, що він добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, зв'язується з резистентними Т790М і зі звичайними рецепторами (делеція екзона 19 і L858R). Саме з наявністю Т790М-мутації пов'язана резистентність до терапії ерлотинібом і гефітинібом. У дослідженні FLAURA *осимертиніб* у якості монотерапії був більш ефективним у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ і EGFR-мутацією. В дослідженні FLAURA (пацієнти з метастазами у ЦНС), пацієнти групи *осимертиніб* продемонстрували перевагу щодо ефективності порівняно з пацієнтами групи компаратора EGFR-ТКІ першого покоління. У рандомізованому відкритому активно контрольованому дослідженні фази III AURA3 були доведені ефективність і безпека застосування *осимертиніб* у терапії пацієнтів з мНДКРЛ з наявністю Т790М-мутації, у яких захворювання прогресувало на фоні терапії EGFR-ТКІ першої лінії або після її завершення. В усіх проаналізованих групах стабільно спостерігалось клінічно значуще поліпшення ВБП на користь пацієнтів групи *осимертиніб* проти групи ХТ. Про документально підтверджену позитивну відповідь у всій популяції пацієнтів також свідчать результати досліджень AURAex та AURA2; також, осимертиніб був ефективним при метастазах у ЦНД у дослідженнях фази II AURAex та AURA2.

Клінічний маршрут пацієнта описаний наступним загальним алгоритмом діагностики: 1. Первинна діагностика РЛ із встановленням локалізації і клініко-анатомічної форми пухлини у ЗОЗ загальнолікарняної мережі; 2. У консультативній поліклініці спец. установи - уточнююча діагностика, яка направлена на визначення поширеності пухлини і встановлення її операбельності; 3. Морфологічна верифікація пухлини з уточненням гістологічної структури і ступеня диференціювання пухлини; 4. Для планування тактики лікування у стаціонарі спеціалізованої установи - визначення початкового статусу хворого, функціональних можливостей життєво важливих органів і систем. Перед початком спеціальної терапії необхідно обстежити пацієнта щодо оцінки протипоказань до її застосування. Спеціальне лікування РЛ полягає у застосуванні хірургічних методів, хіміо- та променевої терапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, морфології і стадії пухлини. Вибір лікування РЛ визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком і загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта. Лікування *осимертинібом* слід починати і проводити під наглядом лікаря із досвідом застосування протиракових ЛЗ. Вирішуючи питання щодо застосування *осимертиніб* для лікування мНДКРЛ, необхідно визначити позитивний статус EGFR-мутації. У 50–60% випадків після терапії ТКІ можуть розвиватися вторинні мутації, зокрема точкова мутація в 20-му екзоні Т790М. Мутація Т790М є основним механізмом формування набутої резистентності до терапії ТКІ EGFR першого та другого покоління.

Хоча проблема ефективної терапії хворих на НДКРЛ з рідкими EGFR-мутаціями залишається досить складною, на цей час вдалося наблизитись до її вирішення. Зокрема, **дуже обнадійливими виглядають результати досліджень ТКІ третього покоління, а саме осимертиніб**, який продемонстрував ефективність щодо ЧОВ (частоти об'єктивної відповіді) і ВБП у пацієнтів із НДКРЛ і EGFR-мутацією у 20-у екзоні Т790М. Варто також підкреслити прийнятний рівень проявів токсичності при застосуванні *осимертиніб*. Препарат ТАГРІССО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг пропонується до включення в Номенклатуру лікарських засобів для закупівель за кошти державного бюджету за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у тому числі шляхом укладання договорів керованого доступу. Пункти 5-13 досє 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)

13 вересня 2022 р.