

7

**ЗАЯВА**  
**на проведення державної оцінки медичних технологій**

**1. Інформація про заявника**

1) Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника — Мерк Юроп Б.В., Нідерланди, представник заявника в Україні — ТОВ «Сона-Фарм».

2) Місцезнаходження (місце проживання) — Густав Малерплейн 102, Іто Торен, 1082 МА Амстердам, Нідерланди; 03038, Україна, м. Київ, вул. Миколи Грінченка, 2/1.

3) Номер телефону (телефаксу) — + 380 67 118 41 80.

4) Адреса електронної пошти — kdykunova@sona-pharm.com.

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

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ (виробництво готового лікарського засобу, первинне пакування, контроль якості), Німеччина; Мерк Хелскеа КГаА (виробництво готового лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, маркування, контроль якості та випуск серій), Німеччина; Мерк Сероно С.п.А. (контроль якості), Італія.

**2. Дані щодо заявленого лікарського засобу**

1) Торговельна назва лікарського засобу — ЕРБИТУКС (ERBITUX®).

2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування — Cetuximab.

3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини) — діюча речовина: цетуксимаб; 1 мл розчину містить 5 мг цетуксимабу; допоміжні речовини: натрію хлорид, гліцин, полісорбат 80, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

4) Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків — розчин для інфузій, 5 мг/мл; по 20 мл або по 100 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

5) Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні — Реєстраційне посвідчення: UA/13055/01/01. Наказ МОЗ №2036 від 10.11.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 26.11.2018 по 26.11.2023. Заявник: Мерк Юроп Б.В., Нідерланди. Очікувана дата отримання нового реєстраційного посвідчення — січень 2024 р.

6) Фармакологічна дія лікарського засобу.

Цетуксимаб — це химерне моноклональне антитіло класу IgG1, специфічна дія якого спрямована на рецептори епідермального фактора росту (EGFR). EGFR залучені до сигнального каскаду, який регулює життєздатність клітин, клітинний цикл, ангиогенез, міграцію клітин та клітинні інвазії/метастазування. Афінітет зв'язування цетуксимабу з EGFR приблизно в 5–10 разів вища за афінітет зв'язування з ендogenousними лігандами. Цетуксимаб блокує зв'язування ендogenousних лігандів з EGFR, що призводить до інгібування функціонування рецепторів. Далі він індукує інтерналізацію EGFR, що може призводити до негативної регуляції EGFR. Цетуксимаб також сенсibiliзує цитотоксичні імунні ефекторні клітини по відношенню до EGFR-експресуючих пухлинних клітин (антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність, ADCC). Цетуксимаб не зв'язується з іншими рецепторами, що належать до сімейства HER. Білковий продукт протоонкогену RAS (саркома шурів) є центральним низхідним трансдуктором сигналу від EGFR. У пухлинах активація RAS за участю EGFR сприяє EGFR-опосередкованому зростанню проліферації, життєздатності та продукуванню проангіогенних факторів. RAS належить до сімейства онкогенів, які найчастіше активуються у людини при захворюванні на рак. Мутації генів RAS на певних чутливих до змін екзонах 2, 3 та 4 призводять до суттєвої активації білків RAS незалежно від сигнального каскаду EGFR.

7) Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією — Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з

лікарським засобом. Інгібітори EGFR (рецепторів епідермального фактора росту). Цетуксимаб. Код ATX L01F E01.

8) Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява.

Лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR:

- у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії.

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

Лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR:

- у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії;
- як монотерапія у разі неефективності попередньої хіміотерапії на основі оксаліплатину або іринотекану, а також при непереносимості іринотекану.

Лікування пацієнтів із плоскоклітинним раком голови та шиї:

- у комбінації з променевою терапією для лікування локально поширених форм як перша лінія терапії;
- у комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини для лікування рецидивуючих та/або метастатичних пухлин;
- як монотерапія рецидивуючих та/або метастатичних пухлин у разі неефективності попередньої хіміотерапії.

10) Спосіб застосування — за усіма показаннями Ербітукс вводять 1 раз на тиждень. Початкова доза становить 400 мг цетуксимабу на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. У подальшому вводять дози по 250 мг цетуксимабу/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла щотижнево; Ербітукс вводять внутрішньовенно за допомогою інфузійної системи, інфузійного або шприцевого насоса. Першу дозу слід вводити повільно зі швидкістю не більше 5 мг/хв впродовж 120 хв. Наступні щотижневі інфузії рекомендується вводити впродовж 60 хв. Швидкість інфузії не повинна перевищувати 10 мг/хв.

Для лікування метастатичного колоректального раку Ербітукс застосовують у комбінації з хіміотерапією, а також як монотерапію. Перед початком застосування Ербітуксу необхідно підтвердити дикий статус генів RAS (KRAS та NRAS). Супутні лікарські засоби не можна вводити раніше ніж через 1 годину після завершення інфузії Ербітуксу. Рекомендується продовжувати лікування Ербітуксом до прогресування основного захворювання.

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 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 сфери 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. Зазначити перелік або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Якщо пункти 4-13 дось містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.**

Колоректальний рак (КРР; код МКХ-10: C18-21) — збірне поняття для раку ободової та прямої кишок, оскільки дані нозології спільні за клініко-рентгенологічною семіотикою, але відрізняються за алгоритмом лікувальної тактики та прогнозом. За даними GLOBOCAN 2020 КРР посідає третє місце в світі за захворюваністю і друге — за смертністю серед інших видів раку.<sup>1</sup> Приблизно 15–30% пацієнтів із вперше діагностованим КРР мають метастази; у 20-50% хворих з первинно локалізованим захворюванням метастази з'являються пізніше.<sup>2,3</sup>

За уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2020 р. на обліку перебували 57 632 хворих на рак ободової кишки та 49 028 хворих на рак прямої кишки. Аналіз загальної розповсюдженості показав, що рак ободової кишки та рак прямої кишки посідали четверте і п'яте місця в чоловічій популяції (відповідно 6,7 і 6,2 %) і 6 та 8 місця в жіночій (відповідно 4,6 і 3,6 %).<sup>4</sup> Встановлено, що в Україні 5-річна виживаність при метастатичному КРР (стадії IV) не перевищує 4,5–7,3 %.<sup>5</sup>

Згідно з Уніфікованим протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак», 2016 р., пацієнт з підозрою на КРР впродовж 10 днів скеровується на третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу. Спеціальне протипухлинне лікування онкологічних хворих здійснюють виключно під час третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Спеціальне лікування КРР проводять залежно від поширеності пухлинного процесу (стадії), загального стану пацієнта, віку, супутньої патології та включає операцію, хіміо- та променеви терапію (ХТ та ПТ). Після неефективності перших ліній ХТ призначають комбіновану терапію — поєднання ХТ з таргетними препаратами.<sup>6</sup>

Таргетні препарати, які блокують рецептор EGFR, такі як цетуксимаб, допомагають суттєво підвищити виживаність серед пацієнтів із раком товстої кишки на пізній стадії у випадках, коли відсутні мутації KRAS. При застосуванні цетуксимабу у комбінації з ХТ (FOLFOX4) у пацієнтів з мКРР медіана загальної виживаності (мЗВ) склала 20,7 міс., а виживаність без прогресії (ВБП) — до 9,2 міс.<sup>7</sup>

Цільовою когортою пацієнтів для призначення цетуксимабу є пацієнти з метастатичним КРР і наявністю дикого типу генів RAS.

Лікарський засіб ЕРБИТУКС (цетуксимаб), розчин для інфузій 5 мг 1 мл, пропонується до включення у перелік 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 «Хімотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

**Пункти 10-12 досьє містять конфіденційну інформацію щодо спеціальної цінової пропозиції, відповідно, розрахунки та результати з її використання є конфіденційними.**

Генеральний директор ТОВ «Сона-Фарм»  
(найменування посади уповноваженої особи заявника)



/О.П. Купновицький/  
(підпис)

16. листопада 2023 р.

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209–249. 2. Cervantes A., Adam R., Roselló S. et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34 (1): 10–32. 3. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. Lancet. 2019; 394: 1467–1480. 4. Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / Федоренко З. П., Сумкіна О. В., Горох С. Л. та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 23. – 2022. – Режим доступу до ресурсу : [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/index.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm). Дата звернення: 30.03.2023. 5. Федоренко З.П., Колеснік О.О., Михайлович Ю.І., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В. Епідеміологічні передумови доцільності впровадження скринінгу колоректального раку в Україні. Клиническая онкология. 2018, Т. 8, N 4 (32): 258–263. 6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Колоректальний рак. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2016 р. № 703. 7. Qin S., Li J., Wang L., Xu J. et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. J Clin Oncol. 2018 Oct 20; 36 (30): 3031–3039.