

ЗАЯВА

на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника: ТОВ "Байєр"
 - 1) Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника: Комендатур Денис Олександрович
 - 2) Місцезнаходження (місце проживання): вул. Верхній Вал 4-б, м. Київ, 04071, Україна
 - 3) Номер телефону (телефаксу): (044) 220-33-00
 - 4) Адреса електронної пошти: iulii.vorkuieva@bayer.com
 - 5) Інформація про виробника заявленого лікарського засобу: Байєр АГ, Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина. Веб-сторінка: <https://www.bayer.com>.
2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:
 - 1) Торговельна назва лікарського засобу: Нубека®;
 - 2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: Даролутамід (Darolutamide);
 - 3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: Активна речовина: даролутамід — 300,0 мг. Допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, кроскармелоза натрію, лактоза моногідрат, магнію стеарат, повідон К 30. Плівкова оболонка (білий лак): гіпромелоза 15 сР, лактоза моногідрат, макрогол 3350, діоксид титану;
 - 4) Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів): Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг. По 16 таблеток у блістери з Ал/ПВХ. 7 блістерів (16x7) разом з інструкцією для медичного застосування в картонну упаковку, яка має контроль першого відкриття;
 - 5) Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні: Препарат не зареєстровано в Україні (перебуває у процес реєстрації станом на грудень 2024);
 - 6) Фармакологічна дія лікарського засобу: Даролутамід є нестероїдним антагоністом андрогенових рецепторів із гнучкою полярно-заміщеною піразольною структурою, яка з високою афінністю безпосередньо зв'язується з ліганд-зв'язувальним доменом рецептора. Це дозволяє зберегти високу антагоністичну активність щодо андрогенових рецепторів (АР). Даролутамід чинить конкурентний гальмівний вплив на зв'язування андрогенів, транслокацію андрогенових рецепторів у ядро та опосередковану АР транскрипцію. На моделях in vivo було показано достовірну протипухлинну ефективність даролутаміду (зниження проліферації пухлинних клітин), що сприяло зменшенню об'єму пухлини на моделях раку передміхурової залози з ксенотрансплантатами, включаючи модель VCaP кастраційно-резистентного раку з гіперекспресією АР;
 - 7) Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Антиандроген. Код АТХ: L02BB;
 - 8) Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява: Лікування неметастатичного кастрат-резистентного раку передміхурової залози (нмКРРП) з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) у комбінації з АДТ;
 - 9) Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні: Препарат не зареєстровано в Україні (перебуває у процес реєстрації станом на грудень 2024);
 - 10) Спосіб застосування: Для перорального прийому.

Рекомендується приймати препарат НУБЕКА® по 2 таблетки по 300 мг (600 мг даролутаміду) два рази на добу, що еквівалентно добовій дозі даролутаміду 1200 мг. Таблетки приймають цілими під час їжі. Одночасно з терапією препаратом НУБЕКА® пацієнти повинні отримувати аналог гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) або їм повинна бути проведена білатеральна орхіектомія. Якщо черговий прийом препарату пропущено, пацієнт повинен прийняти таблетки до наступного прийому дози, як тільки про це згадає. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеного прийому.

Корекція дози: У разі виникнення токсичності > 3-го ступеня або появи непереносимої небажаної реакції слід тимчасово припинити терапію або зменшити дозу препарату до 300 мг два рази на добу до зменшення симптомів. Потім терапію препаратом НУБЕКА® можна відновити в дозі 600 мг два рази на добу. Зниження дози препарату нижче 300 мг два рази на добу не рекомендується. Рекомендована максимальна ефективна добова доза препарату НУБЕКА® становить 600 мг два рази на добу.

Особливі групи пацієнтів:

Діти: Дані щодо безпеки та ефективності препарату НУБЕКА® у дітей і підлітків молодше 18 років не встановлені.

Пацієнти похилого віку: У клінічних дослідженнях не відзначалося значущих відмінностей у безпеці та ефективності препарату НУБЕКА® у пацієнтів похилого віку (65–74, 75–84 та > 85 років) порівняно з молодшими пацієнтами (молодшими за 65 років). Корекція дози для пацієнтів похилого віку не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції печінки: Не було виявлено клінічно значущого збільшення концентрації даролутаміду в пацієнтів із середньою (клас В за класифікацією Чайлд-П'ю) печінковою недостатністю. Пацієнтам із легкою або середньою печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Фармакокінетичні параметри даролутаміду в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлд-П'ю) не встановлені.

Пацієнти з порушенням функції нирок: Аналіз даних у пацієнтів із неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та в здорових добровольців не виявив клінічно значущого збільшення концентрації даролутаміду в пацієнтів із легкою, середньою або тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ 15–89 мл/хв/1,73 м²). Пацієнтам із легкою, середньою або тяжкою нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Фармакокінетика даролутаміду в пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі (рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²), не вивчалася.

Етнічна приналежність: Не було відзначено клінічно значущих відмінностей у пацієнтів різних етнічних груп. Корекція дози залежно від етнічної приналежності пацієнта не потрібна.

- 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:** Даролутамід застосовується при лікуванні неметастатичного кастрат-резистентного раку передміхурової залози. Згідно з опублікованим Наказом МОЗ № 1832 від 07 жовтня 2022 року «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 — 2025 роки» онкологічні захворювання входять до переліку під пунктом 8: Першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики й лікування неінфекційних захворювань». Згідно з розробленим документом Експертного комітету «Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати», рак передміхурової залози (C61-C61.9, D07.5, D29.1, D40.0) входить до пріоритетних захворювань у пацієнтів віком 50–69 років (16-ий ранг), у віковій групі 70+ років (16-ий ранг);

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 простати є одним із найбільш поширених видів раків у чоловіків, за оцінками щороку реєструється до 1,6 млн випадків раку простати, а також 366 000 смертей через це захворювання. У США 12,8 % чоловіків отримують діагноз раку простати протягом їхнього життя, проте 5-річна виживаність доволі висока і становить понад 98 %.

Рак простати в більшості випадків на момент діагностики є безсимптомним, хоча може також проявлятися неспецифічними симптомами нижніх сечовивідних шляхів (часті позиви до сечовипускання, часте сечовипускання, ніктурія), гематурія, гематспермія. Важливо відмітити, що в багатьох випадках пухлина простати має дуже повільний ріст і може не спричиняти клінічного захворювання взагалі. Проте в разі метастазування, 5-річна виживаність пацієнтів різко знижується і складає тільки 31 %. Діагностика раку простати зазвичай відбувається під час профілактичних оглядів, лабораторно за допомогою визначення простат-специфічного антигену (PSA) у крові, або через звернення до лікаря через виникнення симптомів.

Згідно American Joint Committee on Cancer (AJCC) виділяють 9 стадій раку простати залежно від класифікації за системою TNM, патогістологічною класифікацією за Глісоном та рівнем PSA у крові.

Крім цього з клінічної точки зору розрізняють гормон-чутливий та кастрат-резистентний рак простати залежно від відповіді на андроген-депривуючу терапію (АДТ). Цей поділ чітко відображає природній перебіг раку простати.

Підходи до лікування локалізованого (неметастатичного) захворювання включають:

1. Пильне очікування;
2. Активне спостереження;
3. Хірургічне лікування (радикальна простатектомія);
4. Променева терапія.

У разі прогресування захворювання після остаточного (definitive) лікування, основною лікувальною опцією є гормональна терапія, яка також відома як андроген-депривуюча терапія (АДТ). Вона може відбуватися як у формі хірургічного втручання (орхіектомія), так і у формі медикаментозної терапії (медикаментозна кастрація).

АДТ базується на тому, що пухлинні клітини потребують тестостерон для свого росту. Відтак, зниження рівня тестостерону до кастраційних рівнів (<50 нг/дл) сповільнює/зупиняє ріст пухлини.

Такі групи препаратів використовуються при АДТ:

- Агоністи гонадотропін-релізінг гормону — синтетичні засоби із високою афінністю до рецепторів на поверхні гонадотропін-синтезуючих клітин у гіпофізі. Після початкового вивільнення гонадотропінів із клітин спричиняють зниження кількості рецепторів на поверхні клітин і, відповідно, падіння рівня тестостерону. До цієї групи препаратів належать: леупролід, гозерелін, трипторелін та бусерелін;
- Антагоністи гонадотропін-релізінг гормону — засоби блокують рецептори гонадотропін-релізінг гормону, але водночас не спричиняють початкового вивільнення фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. До цієї групи препаратів належать дегарелікс та релуголікс.

У разі виникнення кастрат-резистентності на фоні АДТ (підвищення PSA незважаючи на кастраційні рівні тестостерону) без метастазування пухлини виділяють неметастатичний кастрат-резистентний рак простати. У разі, якщо час подвоєння PSA складає менше 10 місяців, то таким пацієнтам рекомендується до наявної АДТ призначати антиандрогени другого покоління (**даролутамід**/апалутамід/ензалутамід).

Даролутамід у разі призначення пацієнтам із mCRPC дає можливість покращити загальну виживаність та виживаність без метастазування. Зокрема, медіана виживаності без метастазування при застосуванні АДТ складає 18,4 місяці, у той час як застосування даролутаміду дозволяє збільшити цей період до 40,4 місяців. Також даролутамід дає змогу знизити ймовірність смерті на 31% через 3 роки. Відтак застосування даролутаміду дозволяє покращити якість та тривалість життя пацієнтам з mCRPC.

З огляду на наведену вище інформацію, цільовою популяцією для даролутаміду за показанням, наведеним у пункті 1.2.8, є пацієнти із *неметастатичним кастрат-резистентним раком простати, у яких спостерігається подвоєння PSA протягом менше ніж 10 місяців*.

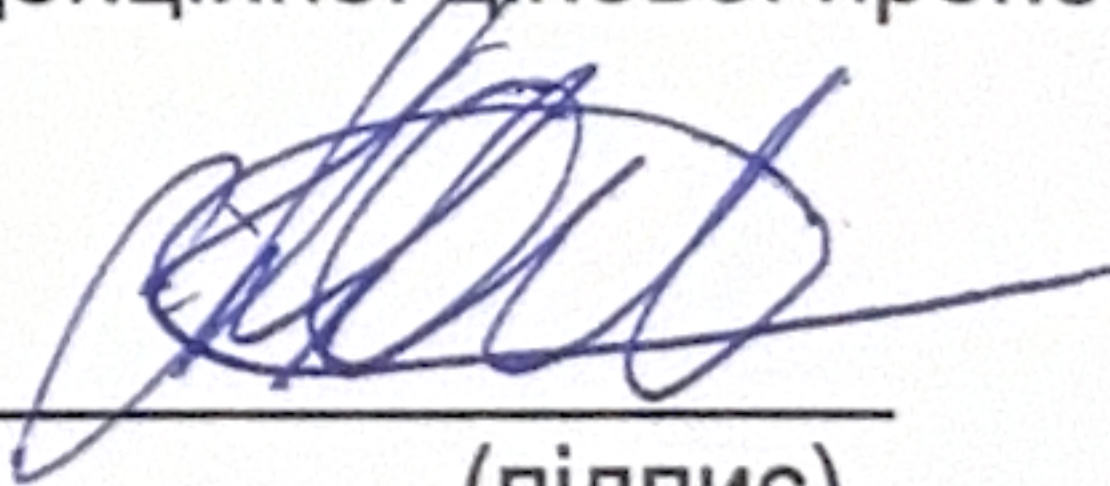
Згідно описаного маршруту пацієнта, даролутамід повинен призначатися на третинній ланці надання медичної допомоги (високоспеціалізованій) лікарями, які безпосередньо ведуть пацієнтів із раком простати — урологами, онкологами, онкоурологами.

Препарат даролутамід пропонується включити до Національного переліку, розділ VIII Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби, 3 Гормони та антигормони. Зважаючи на наявність програми централізованих закупівель протипухлинних засобів, також пропонується внести препарат у перелік лікарських засобів за програмою «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Пункти 3.10 - 3.11 та Додатки до досьє є конфіденційними через наявність конфіденційної цінової пропозиції та комерційних даних третіх сторін, та не підлягають розголошенню.

Заступник генерального директора ТОВ "Байєр" /

(найменування посади уповноваженої особи
заявника)


(підпис)
_____ 20__ р.