

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

**1. Інформація про заявника**

1) *Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника* ТОВ «Астеллас Фарма» від імені «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нідерланди;

2) *Місцезнаходження (місце проживання)* 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 7В/41

3) *Номер телефон( факсу)* Тел. 044 247 19 45, моб. (050) 358-42-14, факс 044 495 28 04

4) *Адреса електронної пошти.* [yaroslav.zahorui@astellas.com](mailto:yaroslav.zahorui@astellas.com)

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

Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС (виробництво bulk), США АндерсонБрекон Інк. (первинне пакування), США Астеллас Фарма Юроп Б.В. (вторинне пакування, випуск серії), Нідерланди.

**2. Дані щодо заявленого лікарського засобу**

1) *Торговельна назва лікарського засобу*

КСТАНДІ (XTANDI).

2) *Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування*

Enzalutamide.

3) *Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини)*

*Діюча речовина:* enzalutamide; 1 капсула містить ензалутаміду 40 мг;

*Допоміжні речовини:* каприлокапроїлмакрогліцериди, бутилгідроксіанізол (Е 320), бутилгідрокситолуол (Е 321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), чорнило для друку

4) *Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків*

Капсули.

5) *Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні*

Реєстраційне посвідчення: UA/14503/01/01. Наказ МОЗ №1787 від 03.10.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.06.2020. Заявник: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди.

6) *Фармакологічна дія лікарського засобу*

Ензалутамід є потужним інгібітором андрогенних рецепторів, який блокує декілька етапів сигнального шляху андрогенних рецепторів. Ензалутамід конкурентно інгібує зв'язування андрогенів з андрогенними рецепторами, пригнічує ядерну транслокацію активованих рецепторів і пригнічує зв'язування активованих рецепторів андрогенів з ДНК, навіть в умовах надлишкової експресії андрогенних рецепторів і в клітинах пухлини, резистентних до антиандрогенів. Лікування ензалутамідом пригнічує ріст клітин пухлини передміхурової залози і може індукувати загибель клітин і регресію пухлини. В ході доклінічних досліджень у ензалутаміду була відсутня активність агоніста андрогенних рецепторів.

7) *Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією*

Антагоністи гормонів та споріднені засоби, антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

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

Лікарський засіб КСТАНДІ показаний для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування.

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

Лікарський засіб КСТАНДІ показаний для лікування:

- метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ) у дорослих чоловіків, у комбінації з андрогендеприваційною терапією;
- неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;

- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні невдалої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії;
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

#### **10) Спосіб застосування**

Рекомендована доза ензалутаміду становить 160 мг (4 капсули по 40 мг) перорально 1 раз на добу.

Медикаментозна кастрація з використанням аналога лютеїнізуючого гормону, що вивільняє гормон ЛГ-РГ, повинна бути продовжена під час лікування пацієнтів, яким не проводили хірургічну кастрацію.

**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 07.10.2022р. № 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 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 передміхурової залози є однією з основних проблем охорони здоров'я, особливо в розвинених країнах з більшою часткою літніх людей в загальній популяції. В Європі РПЗ є найбільш поширеною солідною неоплазмою (пухлиною), захворюваність на яку складає 214 випадків на 1000 чоловіків, випереджаючи рак легень, колоректальний рак. На цей час РПЗ посідає друге місце серед основних причин смерті від раку у чоловіків.

За даними Національного інституту раку, в 2014 р. загальна кількість випадків РПЗ в Україні становила 6851, а у 2021 р. — 7220. Показник захворюваності серед чоловіків у 2014 р. становив 40,6, а у 2020 р. — 39 на 100 тис. чоловічої популяції. Рівень виявлення хворих на РПЗ при профілактичних оглядах низький і становить не більш як 12,9 %. Як результат, до 70 % хворих звертаються за медичною допомогою щодо розвитку ускладнень, зумовлених РПЗ. У 2020 р. 31,7 % з числа тих, хто вперше захворів, мали РПЗ стадії IV згідно з TNM. Стандартизований показник смертності через РПЗ в Україні в 2020 р. становив 18,6.

Найбільш поширений тип РПЗ — аденокарцинома. На її частку припадає >95 % усіх злоякісних епітеліальних пухлин передміхурової залози.

У більшості випадків РПЗ виявляють і підозрюють при проведенні пальцевого ректального дослідження (ПРД) та/або за рівнями простат-специфічного антигену (ПСА). Остаточний діагноз ставиться при виявленні аденокарциноми в біопсійному або післяопераційному матеріалі передміхурової залози (ПЗ) при трансуретральній резекції або простатектомії щодо доброякісної гіперплазії ПЗ.

Виявлення пухлини у хворих з рівнем ПСА <2 нг/мл має позитивну прогностичну цінність 5–30 %. Аномальні дані ПРД пов'язані з підвищеним ризиком високого балу за шкалою Gleason та є показанням до біопсії.

Тест на ПСА є найважливішим компонентом діагностики РПЗ, однак його не можна розглядати як специфічний маркер злоякісної пухлини. Вважається, що чим вище значення ПСА, тим більша вірогідність наявності РПЗ. Це означає, що немає загальноприйнятого порогового або граничного значення цього показника.

Критеріями діагнозу кастраційно-резистентного РПЗ (КРРПЗ) є наявність кастраційного рівня тестостерону (<20 нг/дл або <0,7 нмоль/л) у поєднанні з біохімічною прогресією (підвищення ПСА на 50 % від мінімального значення, підтвержене трьома послідовними вимірами, проведеними з різницею в часі не менш як 1 тиж. при вихідному рівні ПСА >2 нг/мл) або радіологічної прогресії (поява 2-х і більше нових вогнищ підвищеного накопичення радіофармпрепарату на сканограмах або прогресування за критеріями Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)).

Впродовж останніх років актуальною проблемою став неметастатичний КРРПЗ (нмКРРПЗ). Збільшення частоти застосування радикальних методів лікування у пацієнтів з РПЗ груп високого і дуже високого ризиків прогресування призвело до зростання частоти місцевих рецидивів, що є показанням до АДТ, і, як наслідок, — до ескалації частоти нмКРРПЗ.

Неметастатичний КРРПЗ розвивається у пацієнтів, які отримували АДТ при РПЗ з T1-4N0M0 і у хворих, яким АДТ призначали через місцевий рецидив пухлини після радикального лікування.

Єдиною опцією, яку раніше застосовували для лікування хворих на нмКРРПЗ, було продовження АДТ до появи метастазів. Найбільший ризик розвитку метастазів і смерті через КРРПЗ мають хворі з часом подвоєння ПСА (ЧППСА)  $\leq 10$  міс. На цей час ефективним і безпечним методом поліпшення результатів лікування пацієнтів з нмКРРПЗ групи високого ризику метастазування та смерті є введення у схему лікування антиандрогенів другого покоління — ензалутаміду (160 мг/доб), апалутаміду (240 мг/доб) або даролутаміду (600 мг 2 р/доб) до прогресування в комбінації з АДТ, що триває. Цей лікувальний підхід призводить до статистично та клінічно значущого збільшення часу до появи віддалених метастазів, часу до появи симптомів хвороби та збільшення медіани загальної тривалості життя.

Пацієнти з РПЗ високого ризику з T1-4N0M0 перебувають під диспансерним наглядом районного онколога та отримують АДТ.

За наявності у пацієнта кастраційного рівня тестостерону ( $< 20$  нг/дл або  $< 0,7$  нмоль/л) у поєднанні з біохімічною прогресією (підвищення ПСА на 50 % від мінімального значення, підтверджене трьома послідовними вимірами, проведеними з різницею в часі не менш як 7 днів при вихідному рівні ПСА  $> 2$  нг/мл) або радіологічної прогресії (поява  $\geq 2$  нових вогнищ підвищеного накопичення радіофармпрепарату на сканограмах або прогресування за критеріями RECIST) за відсутності метастатичного ураження за даними остеосцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$  і КТ діагностується нмКРРПЗ з подальшим спостереженням (обережне очікування) і продовженням АДТ.

В разі подвоєння рівня ПСА в сироватці крові за період  $\leq 10$  міс. хворому призначають ензалутамід (160 мг/доб), апалутамід (240 мг/доб) або даролутамід (600 мг 2 р/доб) до прогресування в комбінації з АДТ, що триває.

Основою терапії РПЗ з використанням гормональних препаратів є факт гормонозалежності клітин передміхурової залози. Ріст, проліферація та функціонування цих клітин залежать від впливу андрогенів. Хоча тестостерон і не є туморогенним фактором, він відіграє істотну роль у регулюванні механізму росту і розвитку пухлинних клітин.

Проте стандартним методом лікування в сучасній медицині є використання гонадотропін-рилізінг гормону гозереліну ацетату або лейпрореліну ацетату, які мають еквівалентний кастраційний ефект щодо рівня тестостерону та відповіді на РПЗ. Ці препарати діють шляхом зниження кількості рецепторів гіпофіза і, як наслідок, інгібування вивільнення фолікулостимулювального гормона і лютеїнізуючого гормону зі зниженням вироблення тестостерону зі сім'яників.

Основна клінічна доказова база для ензалутаміду отримана у подвійному сліпому плацебоконтрольованому рандомізованому контрольованому дослідженні фази III PROSPER (ClinicalTrials.gov number, NCT02003924). Було встановлено, що пацієнти з нмКРРПЗ, які отримували ензалутамід, мали довшу виживаність без метастазування, ніж ті, хто отримував плацебо, зберігаючи низький рівень болю та симптомів РПЗ і високу якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Ензалутамід порівняно з плацебо продемонстрував клінічну користь, затримуючи прогресування болю, погіршення симптомів і зниження функціонального статусу.

Препарат КСТАНДІ (ензалутамід) пропонується до переліків ЛЗ, які закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу.

Менеджер з виведення препаратів на ринок  
(найменування посади уповноваженої  
особи заявника)



Загоруй Я.В.  
(прізвище, ім'я,  
по-батькові)

«29» лютого 2024р.