

ЗАЯВА
на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника -

- 1) **найменування (прізвище, ім'я, по батькові) 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'єва Ільдара Діляверовича, на підставі Довіреності від 13.02.2025 року.
- 2) **місцезнаходження (місце проживання) -** Трібшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія.
- 3) **номер телефону (телефаксу) -** +41 58 618 30 30.

адреса електронної пошти - switzerland.pharmacovigilance@merck.com.

У випадку виникнення будь-яких питань, що можуть виникнути у процесі оцінки, та у разі необхідності подачі додаткових супровідних документів, просимо Вас звертатись до менеджера з оцінки медичних технологій та ціноутворення в Україні та країнах СНД, Олени Хлопіцької, що діє на підставі довіреності від 04.03.2025 року – +38 050 447 96 59, elena.khlopitska@merck.com.

1¹. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу

МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) (виробник нерозфасованої продукції, контроль якості та тестування стабільності, первинне пакування)/МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Брінні) (контроль якості та тестування стабільності), Ірландія/Ірландія Н.В. Органон (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація)), Нідерланди Нувісан ГмбХ (тестування стабільності: тестування цілісності закриття контейнеру), Німеччина МСД Біотек Б.В. (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу; контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація)), Нідерланди Органон Хейст бв (вторинне пакування та маркування, дозвіл на випуск серії)/Мерк Шарп і Доум Б.В. (вторинне пакування та маркування, дозвіл на випуск серії), Бельгія/Нідерланди.

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) Торговельна назва лікарського засобу - КІТРУДА* (KEYTRUDA*).
- 2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування - Pembrolizumab.
- 3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини) - 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. *Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій.*
- 4) Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків - концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл.
- 5) Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні - номер реєстраційного посвідчення: № UA/16209/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 02.07.2022 № 1142. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 02.07.2022 по 02.07.2027. Заявник: Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія.
- 6) Фармакологічна дія лікарського засобу – Пембролізумаб являє собою антитіло, що блокує рецептор програмованої смерті клітин 1 (PD-1). Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом IgG4 каппа з приблизною молекулярною масою 149 кДа. Зв'язування PD-1 ліганда (PD-L1 і PD-L2) із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганда 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 їхню взаємодію з PD-L1 і PD-L2, запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь.
- 7) 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 L01FF02.
- 8) Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява – Препарат Кітруда® в поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.
- 9) 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 дорослих та дітей (віком від 12 років) з меланою стадій IIB, IIC або III 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) $\geq 1\%$], 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 $\geq 1\%$), 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. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для ад'ювантного лікування після резекції та платиновмісної хіміотерапії дорослим пацієнтам з NSCLC стадії IB (T2a ≥ 4 см), II або IIIA. **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 лімфою 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 лімфою (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 карциною: • яким не показана будь-яка платиновмісна хіміотерапія або • у яких спостерігається прогресування захворювання при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців неоад'ювантної або 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 карциною *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 нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами, з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR), що підтверджено валідованим тестом, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування. 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), що підтверджено валідованим тестом. **Рак шлунка** Препарат Кітруда® у комбінації з трастузумабом, фторпіримідин- та платиновмісною хіміотерапією показаний як перша лінія лікування пацієнтів з місцево прогресуючою нерезектабельною або метастатичною HER2-позитивною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання (gastroesophageal junction, GEJ).

Езофагеальний рак Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною карциномою стравоходу або гастроєзофагеального з'єднання (GEJ) (центр пухлини розташований на 1–5 см вище GEJ), що не піддається хірургічній резекції або остаточному хіміопроменевому лікуванню: • у комбінації з хіміотерапією на основі платини або фторпіримідину або • як монотерапія після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії для пацієнтів з пухлинами плоскоклітинної гістології, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом. **Рак шийки матки** Препарат Кітруда® в поєднанні з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® як монотерапія 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 \geq 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 лікування дорослих з прогресуючим нирково-клітинним раком (renal cell carcinoma, RCC).

Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з RCC із помірно високим або високим ризиком рецидиву після нефректомії або після резекції метастатичних уражень (критерії відбору див. у розділі «Спосіб застосування та дози»). **Карцинома ендометрію** Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із прогресуючою карциномою ендометрію, яка є MSI-H або dMMR, що підтверджено валідованим тестом, у яких спостерігається прогресування захворювання після попередньої системної терапії в будь-яких умовах і які не підлягають хірургічному лікуванню або опроміненню. **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) [\geq 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи TMB-H не встановлено. **Плоскоклітинна карцинома шкіри** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) або місцево прогресуючою cSCC, яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню. **Тричі негативний рак грудної залози** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC) ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання. Препарат Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним TNBC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Класична лімфома Ходжкіна у дорослих та первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома у дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів** Препарат Кітруда® показаний для застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при класичній лімфомі Ходжкіна та первинній медіастинальній В-крупноклітинній лімфомі у дорослих (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»). Це показання затверджено за процедурою прискореного схвалення на підставі фармакокінетичних даних, співвідношення експозиції/ефективності та співвідношення експозиції/безпеки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі в підтверджувальних дослідженнях.

- 10) Спосіб застосування – Тільки кваліфіковані лікарі, що мають досвід лікування раку, повинні призначати і контролювати лікування.

Відбір пацієнтів для комбінованої терапії: Для застосування препарату Кітруда® у комбінації з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, відбирають пацієнтів на основі наявності позитивної експресії PD-L1 при персистуючому, рецидивуючому або метастатичному раку шийки матки (табл. 1). Таблиця 1. Застосування пембролізумабу при персистуючому, рецидивуючому або метастатичному раку шийки матки.

Показання	Рекомендовані дози препарату Кітруда*	Тривалість/час лікування
Комбінована терапія Дорослі пацієнти з раком шийки матки	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів* Застосовують препарат Кітруда® перед хіміотерапією з бевацизумабом або без нього, якщо вона проводиться в той же день.	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або, для препарату Кітруда®, до 24 місяців
* 30-хвилинна внутрішньовенна інфузія		

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. Онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки, затверджених наказом МОЗ України № 1832 від 07.10.2022 р.

- 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 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.**

Майже завжди причиною РШМ є ВПЛ, який виявляють у 99 % пухлин шийки матки. Не зважаючи на наявність програм вакцинації та скринінгу, рак шийки матки (РШМ) залишається четвертим найпоширенішим жіночим раком у Світі. В Україні РШМ займає друге місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення репродуктивного віку. Згідно з Національним канцер-реєстром України у 2022 році мало місце 3004 нові випадки та 1106 смертей від РШМ, 15,2% пацієнок прожили менше одного року з моменту встановлення діагнозу.

Клінічний маршрут пацієнтки починається у надавача ПМД або акушера-гінеколога. Діагноз РШМ встановлюють за результатами морфологічного дослідження біопсії шийки матки у спеціалізованому закладі. Лікування дисплазії епітелію шийки матки легкого та помірного ступенів проводять у кабінетах патології шийки матки жіночих консультацій. При цервікальній інтраепітеліальній неоплазії (ЦІН) III і початкових форм раку лікування проводять в кабінетах патології шийки матки онкологічних закладів. Спеціалізовану терапію онкологічних хворих здійснюють виключно в онкологічному закладі.

Діагностика РШМ полягає у підтвердженні наявності ЗН шляхом морфологічного дослідження. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії. План лікування визначають після комісійного огляду спеціалістів — онколога-гінеколога, променевого терапевта, хіміотерапевта. Залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і важкості стану пацієнтки, у лікуванні РШМ застосовують усі відомі в онкології методи: хірургічний, променевий, хіміотерапевтичний та різні їх комбінації у поєднанні з іншими лікувальними заходами. Хіміотерапія (ХТ) — основний метод лікування місцевопоширеного та метастатичного РШМ. Стандартом першої лінії ХТ при поширеному РШМ залишаються комбінації на основі препаратів платини — цисплатину чи карбоплатину. У контексті вибору оптимальної схеми ХТ важливо розглянути клінічну практику в Україні щодо лікування пацієнок із РШМ. Найчастіше використовують ХТ у формі комбінації карбоплатину з паклітакселом, яка є реальною клінічною практикою в Україні. Також часто застосовують режими із цисплатином, зокрема цисплатин + паклітаксел. Отже, препарати платини є ключовими у клінічній практиці при РШМ в Україні.

Зі зростанням стадії захворювання у пацієнтів з РШМ суттєво погіршується прогноз, а опції лікування стають обмеженими. За літературними даними, частота 5-річної виживаності пацієнтів з метастатичним РШМ складає 17%, а у 61% пацієнок з більш ранніми стадіями метастатичне захворювання розвинеться протягом перших двох років після завершення первинного лікування. Зазначені факти свідчать про необхідність вдосконалення підходів до менеджменту пацієнтів з РШМ, зокрема у першій лінії лікування метастатичного процесу.

Стандартним підходом до лікування пацієнок з рецидивуючим або метастатичним РШМ згідно з міжнародними рекомендаціями є комбінована системна терапія на основі препаратів платини, топотекану або паклітакселу з або без додавання бевацизумабу.

Певний прогрес у лікуванні поширеного РШМ був досягнутий завдяки додаванню до стандартної ХТ бевацизумабу. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що застосування такої комбінації пов'язане зі збільшенням медіани загальної виживаності (ЗВ) на 3,7 міс. (17 міс. із бевацизумабом проти 13,3 міс. без нього). Однак, попри це поліпшення, прогноз для пацієток із поширеним РШМ залишався несприятливим, що наголошувало на необхідності розроблення нових підходів до терапії. Обнадійливі результати були отримані в когорті Е дослідження KEYNOTE-158, у якому оцінювали ефективність монотерапії пембролізумабом при поширеному РШМ. У пацієток з пухлинами, що експресували PD-1, ЧОВ склала 17,1 %. Цей результат продемонстрував потенціал імунотерапії у лікуванні РШМ і спонукав до подальших досліджень.

Імунотерапія, зокрема застосування інгібітора контрольних точок імунної відповіді пембролізумабу, є одним з перспективних напрямів лікування РШМ. В клінічному дослідженні KEYNOTE-826 використання пембролізумабу в комбінації з хіміотерапією (ХТ) з додаванням бевацизумабу або без нього у пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ та рівнем експресії PD-L1 за показником CPS ≥ 1 в першій лінії лікування призвело до статистично значущого збільшення показників виживаності без прогресування та загальної виживаності порівняно з групою плацебо в комбінації з ХТ з або без бевацизумабу.

Результати дослідження KEYNOTE-826 стали підґрунтям для внесення змін у міжнародні керівництва та настанови по веденню пацієнтів з РШМ в першій лінії лікування. Пембролізумаб рекомендований для застосування при персистуючому, рецидивуючому або метастатичному РШМ настановами NCCN, Cervical Cancer v4.2024; NICE. Reference number: TA939. 2023; CADTH Reimbursement Review Pembrolizumab. 2023; ASCO 2022; National guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer 2022 in China National Health Commission of the People's Republic of China. 2022; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines Update 2023; Clinical practice guidelines for cervical cancer: the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines 2023.

В Україні показання до застосування пембролізумабу зареєстровано в наступній редакції: «Препарат Кітруда® в поєднанні з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.»

Цільовою популяцією є дорослі пацієтки із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). Пембролізумаб пропонується до включення в «Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, розділ «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих», в т. ч. через застосування процедури договорів керованого доступу відповідно до положень Постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61, а також до відповідних переліків для здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державної адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм.

Оскільки інформація щодо безпеки пембролізумабу, яка міститься в періодично оновлюваному звіті з безпеки, ціна ЛЗ пембролізумаб, а також модель економічної ефективності, що подається разом із чинним Досьє, є конфіденційними, пп. 9–12 Досьє вважаються конфіденційними.

Сейтяєв І. Д.

Генеральний директор
ТОВ «МСД Україна»

7 березня 2025 року

