

ЗАЯВА
на проведення державної оцінки медичних технологій на лікарський засіб
АДЦЕТРИС® (брентуксимабу ведотин)
порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг,
1 флакон з порошком у картонній коробці

1. Інформація про заявника:

ТОВ «Такеда Україна» від імені «Такеда Фарма А/С» (Данія) на підставі Довіреності від 23 жовтня 2023 року. Адреса: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
Контактна особа заявника: Станіслав Макаров, stanislav.makarov@takeda.com, +380504679339

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) Торговельна назва лікарського засобу: АДЦЕТРИС®.
- 2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: брентуксимабу ведотин - brentuximab vedotin (далі – BV).
- 3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):
діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину;
допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, дигідрат; α , α -трегалози дигідрат; полісорбат 80.
- 4) Форма випуску, що пропонується до включення: порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці.
- 5) Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні: зареєстрований в Україні наказом МОЗ України від 18.10.2023, реєстраційне посвідчення UA/13286/01/01, термін дії посвідчення з 04.10.2018 по 04.10.2024.
- 6) Фармакологічна дія лікарського засобу: BV являє собою кон'югат антитіл з ЛЗ, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин (далі - CD30+), що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність BV є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монOMETИЛ ауристатин E (далі - MMAE) – єдина активна сполука. Зв'язування MMAE з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30+ пухлинної клітини.

При класичній лімфомі Ходжкіна, системній анапластичній великоклітинній лімфомі (далі – САВЛ) та підтипах шкірної Т-клітинної лімфому (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії BV здатний долати резистентність до хіміотерапії (далі – ХТ), оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної ХТ, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу.

Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії.

7) Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: відповідно до АТС/DDD класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ) BV відноситься до інших моноклональних антитіл та ЛЗ кон'югантів

антитіл та має код - L01FX05¹. В Україні Державним експертним Центром МОЗ України зареєстрований за кодом L01XC12².

8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява: Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (далі - СНР) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (далі – САВЛ).

9) Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні: Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30+ лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (далі - AVD).

Лікування дорослих пацієнтів з CD30+ лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після ауто-ТСК.

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30+ лімфоми Ходжкіна:

- після ауто-ТСК;
- після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо ауто-ТСК або полі-ХТ не розглядається як лікувальна опція.

В комбінації з СНР показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою САВЛ.

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною САВЛ.

Лікування дорослих пацієнтів з CD30+ Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії.

10) Спосіб застосування: деталі способу застосування зазначені у досьє та відповідають чинній інструкції для медичного застосування.

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 відносять до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я, згідно з наказом МОЗ України 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки»³.

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.

Пропонується включення лікарського засобу Адцетрис (брентуксимабу ведотин) до Національного переліку основних лікарських засобів та/або до переліків ЛЗ, визначених Постановою КМУ від 07.03.2022 №216.

Захворювання та цільова популяція, що розглядається: дорослі пацієнти з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (САВЛ) позитивна або негативна за геном кінази анапластичної лімфоми (далі - ALK+ або ALK-).

Відповідно до визначення, запропонованого Національною Всеосяжною Онкологічною мережею у США, National Comprehensive Cancer Network (далі – NCCN)^{4,5}, неходжкінські лімфоми (далі - НХЛ) — це гетерогенна група лімфопрліферативних захворювань, що виникають у В-лімфоцитах, Т-лімфоцитах або природних клітинах-кілерах (NK). У 2022 році у Сполучених Штатах Америки (далі – США) за оцінками, у 80 470 людей діагностовано НХЛ і

¹ ATC/DDD класифікація Всесвітньої охорони здоров'я, <https://www.who.int/medicines/atcddd/index?code=L01FX05>

² АДЦЕТРИС®, порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці, <http://www.drlz.com.ua/ibp/dds/ncsf/all/shlz/1?opendocument&stype=37E1AFFB2CD7B750C2258A4C002F0DE9>

³ Наказ МОЗ України 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴ National Comprehensive Cancer Network. T-Cell Lymphomas, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_t-cell.pdf

⁵ National Comprehensive Cancer Network for patients. T-Cell Lymphomas, 2022. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/PTCL-patient-guideline.pdf>

приблизно 20 250 смертей через дане захворювання. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру⁶ за останній обліковий період (2021 рік) налічувалось біля 2120 пацієнтів з НХЛ, 806 пацієнтів померли. Згідно з проспективно зібраними даними Національної бази даних про онкологічні захворювання у США⁷ основними підтипами НХЛ між 1998 і 2011 роками були: дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL, складала 32%), хронічний лімфолейкоз/малолімфоцитарна лімфома (CLL/SLL; складала 19%), фолікулярна лімфома (FL; складала 17%), лімфома маргінальної зони (MZL; складала 8%), мантийно-клітинна лімфома (MCL; складала 4%) і периферична Т-клітинна лімфома без іншої специфікації (PTCL-NOS; складала 2%).

Анапластична великоклітинна лімфома є CD30-експресуючим підтипом, на який припадає менше 5% усіх випадків НХЛ NCCN 2023. Існує чотири підтипи анапластичної великоклітинної лімфоми:

- САВЛ, ALK+;
- САВЛ, ALK-;
- Анапластична великоклітинна лімфома, пов'язана з грудним імплантатом;
- Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома.

САВЛ, ALK+ найчастіше зустрічається у дітей і молодих людей, а САВЛ, ALK- у дорослих. Більшість пацієнтів із САВЛ мають прогресуючу стадію захворювання III-IV (65% у ALK+ і 58% у ALK-). ALK+ має кращий прогноз, ніж ALK-, але з віком цей прогноз погіршується. За даними міжнародних джерел, САВЛ складає близько 2-3% від всіх НХЛ^{8, 9, 10, 11}, в Україні така детальна статистика, на жаль, не ведеться.

Згідно рекомендацій NCCN 2023 року, при вперше виявленій САВЛ ALK+/ ALK-, I-IV стадій, режим, якому необхідно надати перевагу: брентуксимабу ведотин + циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон.

Більш детальне обґрунтування наведено у Досьє.

Пункти 10—13 Досьє містять інформацію з обмеженим доступом (спеціальну цінову пропозицію та економічні розрахунки), тому дані пункти є конфіденційними.

Керівник відділу з питань доступу до ринку
та розвитку бізнесу ТОВ «Такєда Україна»

Станіслав Макаров

16 лютого 2024 року

⁶ Національний канцер-реєстр, 2021. http://www.nccr.int/ua/publications/BULL_24_PDF_nhl.pdf

⁷ Mohammed Al-Hamadani. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):790-5. doi: 10.1002/ajh.24086. Epub 2015 Jul 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26096944/>

⁸ The British Society for Haematology (BSH) «Guidelines for the management of mature T- and naturalkiller-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline», <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.17951>

⁹ Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24029-anaplastic-large-cell-lymphoma>

¹⁰ UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-systemic-anaplastic-large-cell-lymphoma>

¹¹ Medscape. https://emedicine.medscape.com/article/208050-overview?icd=login_success_email_match_norm#a4