

## ЗАЯВА

### на проведення державної оцінки медичних технологій

#### 1. Інформація про заявника:

1) найменування заявника:

**Оріон Корпорейшн/Orion Corporation, Фінляндія**

Представництво в Україні: 03067 м. Київ, проспект Берестейський (Перемоги) 53, офіс В – 101

Тел.: +380 44 230 4721, факс: +380 44 230 4722, [www.orionpharma.com.ua](http://www.orionpharma.com.ua)

Уповноважена особа, що виступає від імені заявника): Цар Руслан Олександрович.

2) місцезнаходження:

**ОРИОН КОРПОРЕЙШН, Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія**

3) номер телефону (телефаксу): +380 67 235 2275

4) адреса електронної пошти: [ruslan.tsar@orionpharma.com](mailto:ruslan.tsar@orionpharma.com)

#### 2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

1) торговельна назва лікарського засобу: **ФАРЕСТОН (FARESTON)**

2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: тореміфен

3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

*діюча речовина:* 1 таблетка містить тореміфену цитрат, еквівалент 60 мг тореміфену;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний.

4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків: Таблетки

5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:

Реєстраційне посвідчення: UA/4251/01/02. Наказ МОЗ: №301 від 22.02.2021. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 22.02.2021. Заявник: Оріон Корпорейшн, Фінляндія.

6) фармакологічна дія лікарського засобу:

Тореміфен є нестероїдною похідною речовиною трифенілетилену. Як і інші представники цього класу (наприклад, тамоксифен і кломіфен), тореміфен зв'язується з рецепторами естрогену і чинить естрогеноподібний та/або антиестрогенний ефект, залежно від тривалості лікування, статі, органа-мішені та інших особливостей.

При лікуванні тореміфеном хворих на рак молочної залози у постменопаузі було виявлено помірне зниження сироваткового холестеролу і ЛПНЩ.

Тореміфен конкурентно зв'язується з естрогенрецепторами і гальмує естрогенопосередковану стимуляцію синтезу ДНК і клітинну реплікацію. На експериментальних моделях раку при застосуванні високих доз тореміфен чинив естрогеннезалежний протипухлинний ефект.

Протипухлинний ефект тореміфену на рак молочної залози опосередкований антиестрогенною дією, проте не можна виключити, що інші механізми (зміни в експресії онкогенів, секреція чинників росту, індукція апоптозу і вплив на кінетику клітинного циклу) також можуть чинити протипухлинний ефект.

7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A02.

8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:

Лікування гормонозалежного метастатичного раку молочної залози у постменопаузі у якості препарату першої лінії.

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

Лікування гормонозалежного метастатичного раку молочної залози у постменопаузі у якості препарату першої лінії.

Фарестон не рекомендований пацієнтам з естрогенрецепторнегативними пухлинами.

10) спосіб застосування:

Препарат призначений для перорального застосування незалежно від прийому їжі.



Рекомендована доза становить 60 мг на добу.

*Ниркова недостатність.* При нирковій недостатності корекція дози не потрібна.

*Печінкова недостатність.* При печінковій недостатності тореміфен слід призначати з обережністю.

Інформація щодо схеми застосування тореміфену наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Схема застосування тореміфену при гормонозалежному мРМЗ у постменопаузі

Схема застосування	Тореміфен
Спосіб введення	п/о
Доза	60 мг/доб
Частота застосування	1 р/доб
Середня тривалість курсу лікування	-
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	-
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-

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. Зазначити перелік або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб.**

Рак молочної залози (РМЗ) залишається надзвичайно актуальною проблемою для системи охорони здоров'я будь-якої країни. Щорічно захворюваність у світовому масштабі зростає на 1–2 % і реєструється більш як 1 млн нових випадків хвороби. Успіхи у виявленні й лікуванні РМЗ є незаперечними. Більшість хворих із ранніми стадіями захворювання при належному лікуванні й спостереженні мають високі шанси на тривале життя. Водночас при поширених і метастатичних варіантах хвороби лише 24 % пацієнтів живуть більш ніж 5 років від моменту встановлення діагнозу, середній показник виживаності при метастатичному раку молочної залози (мРМЗ) становить 2–3 роки.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2016 р. РМЗ становив 20,3 % онкологічної захворюваності жінок (14 406 випадків) і 20,2 % смертності жінок від онкопатології (5851 випадок). У 2017 р. практично кожна десята жінка із вперше виявленим РМЗ мала ІV (8 %) або невизначену стадію (1,9 %) хвороби. Тривалість життя менш як 1 рік з моменту встановлення діагнозу була зафіксована у 9,8 % жінок з РМЗ.

Отже, лікування мРМЗ є складною клінічною та соціальною проблемою. Для зменшення гостроти цієї проблеми слід досягти кращих результатів у контролі над темпом прогресування хвороби та, відповідно, збільшення тривалості життя й водночас уникнути негативного впливу призначеного лікування на загальний стан і якість життя пацієнтів. Серед методів лікування, які застосовують для досягнення означених цілей, чільне місце посідає гормональна (антиестрогенна) терапія.

Приблизно 80 % пацієнок з РМЗ у статусі менопаузи мають естроген-рецептор позитивний (ER+) РМЗ. Антиестрогенна терапія у таких пацієнок за ефективністю не поступається хіміотерапії (ХТ), а за профілем токсичності й безпеки має переваги перед ХТ. Частота регресії при гормонотерапії естроген- та/або прогестерон-рецептор позитивного (ER+/PR+) РМЗ становить ~30–35 %. Крім цього, у 25–30 % хворих спостерігається тривала стабілізація процесу, тобто клінічного ефекту вдається досягти у 50–70 % хворих. Отже, сучасний підхід до лікування гормоночутливих типів мРМЗ ґрунтується на ендокринній терапії та лише згодом за потреби може бути призначена ХТ (винятки — наявність у пацієнтки резистентності до ендокринної терапії і/або розвиток порушень з боку внутрішніх органів, які можуть становити загрозу її життю).

Обов'язковим мінімумом діагностичних маркерів для прийняття рішення про доцільність ендокринної терапії є визначення у пацієнтки ER/PR статусу і рецепторів епідермального фактора росту людини 2 типу (human epidermal growth factor 2 або HER2). Пухлини, в яких  $\geq 1$  % клітин експресують ER/PR, вважаються чутливими до гормональної терапії, а пухлини без експресії ER/PR — нечутливими. Визначення менопаузального статусу є абсолютно обов'язковим; при наявності сумнівів слід визначити рівні естрадіолу і фолікулостимулювального гормону в сироватці крові.



Державний експертний центр МОЗ України та Національний інститут раку МОЗ України у якості першої лінії терапії (якщо пацієнтки попередньо не отримували гормональної терапії) рекомендують призначати інгібітори ароматази або селективні модифікатори естрогенних рецепторів (СМЕР), зокрема, тамоксифен, або селективні дизрегулятори естрогенних рецепторів (фулвестрант). Друга лінія (наступна ендокринна терапія системного захворювання): пацієнткам у пременопаузальний період з ER+ статусом необхідно провести оваріальну абляцію/супресію і надалі лікувати як таких у постменопаузальний період. Пацієнткам у період постменопаузи можуть бути призначені такі препарати: нестероїдні інгібітори ароматази (анастрозол, летрозол), стероїдний інактиватор ароматази (екземестан), екземестан + еверолімус, фулвестрант, тамоксифен або тореміфен, мегестролу ацетат, флуоксиместерон, етинілестрадіол.

Незважаючи на доведену перевагу інгібіторів ароматази, згідно з наявними доказовими даними і рекомендаціями, препарати з групи СМЕР посідають важливе місце в ад'ювантному лікуванні мРМЗ. Хоча перші препарати групи СМЕР були створені понад 60 років тому і використовуються у клінічній практиці більш як 35 років, лише нещодавно вдалось дослідити молекулярні механізми, які пояснюють їх селективну (агоністичну або антагоністичну) дію у певних тканинах/органах. Тамоксифен і тореміфен найширше використовуються серед препаратів СМЕР. Головна відмінність між лікарськими засобами (ЛЗ) полягає у тому, що їх метаболізм відбувається за допомогою різних печінкових ензимів — тореміфен метаболізується ензимами СYP3A, а тамоксифен — СYP2D6. Доведено, що метаболічна активність СYP2D6 залежить від індивідуальних генетичних особливостей пацієнтів. Зменшення кількості функціонуючих алелів СYP2D6 супроводжується нижчим рівнем метаболітів тамоксифену у плазмі пацієнтів. Тому у низці випадків лікувальна дія тамоксифену може бути менш ефективною, ніж очікується. Генетичний поліморфізм метаболізму тамоксифену може призводити до випадків підвищеної токсичності як його самого, так і його метаболітів. Менш виражена генотоксичність тореміфену може бути потенційною перевагою порівняно з тамоксифеном. Отже, тореміфен у цій ситуації може бути альтернативою тамоксифену. Окрім цього, у випадках, коли пацієнти змушені тривалий час використовувати препарати, які пригнічують ензими СYP2D6 (наприклад, антидепресанти), концентрація ефективних метаболітів тамоксифену знижується. У таких ситуаціях пацієнти за потреби можуть як альтернативу розглянути застосування тореміфену. Згідно з висновками метааналізів, клінічна ефективність обох препаратів вважається рівноцінною за основними показниками та критеріями клінічної онкології. Загалом обидва засоби мають схожий профіль фармакологічної безпеки, однак за деякими даними, лікування тореміфеном пов'язане з меншим ризиком розвитку раку ендометрію, меншою кількістю серйозних офтальмологічних ускладнень і тромбоемболічних явищ. Окрім цього, тореміфен є менш атерогенним, ніж тамоксифен, що набуває особливої актуальності у пацієнтів з мРМЗ, оскільки понад 2/3 їх — жінки віком старше 55 років. При застосуванні тореміфену у хворих, резистентних до тамоксифену, показник клінічної переваги/користі (clinical benefit) досягає 18–23 %.

Важливість застосування тореміфену при РМЗ відзначали у багатьох публікаціях вітчизняних авторів, у яких аналізувалась ефективність і безпека застосування тореміфену при гормонотерапії мРМЗ.

Пропонуємий Comparator – летрозол (Летромара), 2,5 мг) 2,5 мг/доб, п/о, до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності.

Необхідно зазначити, що упродовж багатьох років тореміфен закуповували державні та місцеві органи відповідно до програм боротьби з онкологічними захворюваннями.

Тореміфен пропонується до включення до Національно переліку основних лікарських засобів: Підрозділ “Додатковий перелік”, підрозділу 3. Гормони та антигормони, розділу VIII. Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби.

Пункти 4-13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зокрема містять данні PSUR, розрахунків показників та аналізу результатів, а також спеціальну пропозицію щодо вартості препарату Фарестон, тому дана інформація є конфіденційною.

<p><u>Директор з регуляторних питань</u> (найменування посади уповноваженої особи заявника)</p>	<p>Р.О. Цар (підпис)</p>
<p>13 березня 2023 р.</p>	

