



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)
вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
полатузумаб ведотин

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 22.04.2025

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 22.04.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ПОЛАЙВІ® - порошок для концентрату для розчину для інфузій по 30 мг або по 140 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/19838/01/01 та РП UA/19838/01/02 термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

Виробник - Лонза Лтд, Швейцарія; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Заявник - ТОВ "Рош Україна", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПОЛАЙВІ®

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Полатузумабу ведотин/Polatuzumab vedotin

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

діюча речовина: polatuzumab vedotin;

1 флакон містить 140 мг полатузумабу ведотину;

1 флакон містить 30 мг полатузумабу ведотину;

1 мл приготовленого (відновленого) розчину містить полатузумабу ведотину 20 мг/мл;

допоміжні речовини: кислота янтарна, натрію гідроксид, сахароза, полісорбат 20.

5) форма випуску:

порошок для концентрату для розчину для інфузій по 30 мг та по 140 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Полайві® слід вводити під пильним наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Дозування

Дифузна В-великоклітинна лімфома

Раніше неліковані пацієнти

Рекомендована доза Полайві® становить 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожен 21 день у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (R-CHP) протягом 6 циклів. Полайві®, ритуксимаб, циклофосфамід і доксорубіцин можна вводити у будь-якому порядку в день 1 після введення преднізону. Преднізон вводять у дні 1–5 кожного циклу. Цикли 7 і 8 включають застосування ритуксимабу як монотерапії.

Спосіб застосування

Препарат Полайві® призначений для внутрішньовенного введення.

Початкову дозу Полайві® необхідно вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хв. За станом пацієнтів слід спостерігати щодо розвитку інфузійних реакцій/реакцій підвищеної чутливості протягом інфузії та принаймні 90 хв після введення початкової дози.

Якщо попередня інфузія була перенесена добре, наступну дозу препарату Полайві® можна вводити протягом 30 хв і пацієнтів слід спостерігати під час інфузії та принаймні 30 хв після завершення інфузії.

Препарат Полайві® необхідно відновлювати та розводити, дотримуючись правил асептики, під наглядом медичного працівника. Препарат слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії через окрему інфузійну систему, обладнану стерильним, апірогенним вбудованим або додатковим фільтром із незначним зв'язуванням білків (із розміром пор 0,2 або 0,22 мкм) та катетером. Препарат Полайві® не можна вводити шляхом внутрішньовенної струминної або болусної ін'єкції.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ПОЛАЙВІ® - порошок для концентрату для розчину для інфузій по 30 мг або по 140 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/19838/01/01 та РП UA/19838/01/02 термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Механізм дії

Полатузумаб ведотин – це кон'югат антитіло-препарат, до складу якого входить антимітотичний засіб монометил ауристатин Е (ММАЕ), ковалентно приєднаний до моноклонального антитіла (рекомбінантний гуманізований імуноглобулін G1 [IgG1]), дія якого спрямована на CD79b. Моноклональні антитіла отримують за технологією рекомбінантної ДНК у клітинах яєчників китайського хом'яка. Моноклональне антитіло зв'язується з високою афінністю та селективністю із CD79b, компонентом клітинної поверхні рецептора В-клітин. Експресія CD79b обмежується нормальними клітинами В-клітинної лінії диференціювання (за винятком плазматичних клітин) і злоякісними В-клітинами. CD79b експресується в > 95 % дифузних В-великоклітинних лімфом. Після зв'язування з CD79b полатузумаб ведотин швидко інтерналізується і лінкер розщеплюється лізосомальними протеазами, що забезпечує внутрішньоклітинну доставку ММАЕ. ММАЕ зв'язується з мікроканальцями та вбиває клітини, що діляться, шляхом пригнічення поділу клітин та індукції апоптозу.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла і кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інші моноклональні антитіла і кон'югати антитіла з лікарським засобом. Код АТХ L01F X14.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Лікарський засіб Полайві® у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (R-СНР) показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ).

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

Лікарський засіб Полайві® у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (R-СНР) показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ).

Лікарський засіб Полайві® у комбінації з бендамустином та ритуксимабом показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною дифузною В-великоклітинною лімфомою, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

11) інформація про 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:

В досьє зазначено, що пріоритетність досліджуваного захворювання підтверджується наявністю дифузної В-великоклітинної лімфоми (код за МКХ-10 С 83.3) у Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати, розробленому Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України у віковій групі 5 – 14 років, 15 – 49 років та 50 – 69 років².

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що відповідно до Наказу МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”³, пріоритетними напрямами є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання.

Також зауважуємо, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁴ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

ДВКЛ є агресивною злоякісною пухлиною із зрілих В-лімфоцитів. ДВКЛ є найпоширенішим гістологічним підтипом неходжкінських лімфом та складає 30% в структурі неходжкінських лімфом (НХЛ) і 80% в структурі агресивних лімфом. При відсутності лікування, ДВКЛ швидко призводить до летальних наслідків, медіана виживаності пацієнтів складає менше 1 року^{5,6}. ДВКЛ зазвичай виникає у пацієнтів старше 60 років, але може зустрічатись у пацієнтів будь-якого віку, включаючи дорослих молодого віку і дітей⁷. Частота ДВКЛ зростає з віком і найчастіше діагностується у пацієнтів віком 65-74 років⁶. Для переважної більшості

² URL:https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/05/perelik-prioritetnih-zahvorjvan_moh_05_12_2018.pdf

³ URL:<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴ URL:<https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

⁵ URL:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4374121/>

⁶ URL:<https://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a1?form=fpf>

⁷ URL:<https://haematologica.org/article/view/8009>

пацієнтів етіологія ДВКЛ невідома. Фактори, які потенційно можуть спричинити підвищений ризик виникнення ДВКЛ, включають спадкові та набуті імунodefіцити, такі як вірус імунodefіциту людини та ревматоїдний артрит, а також фармакологічну імуносупресію в умовах трансплантації або лікування аутоімунних захворювань⁶. ДВКЛ часто виникає *de novo*, але іноді також може являти собою злякiсне прогресування або трансформацію менш агресивної лімфоми (наприклад, фолікулярної лімфоми, хронічної лімфолейкемії, малої лімфоцитарної лімфоми та лімфоми лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою)⁸.

Оцінка пацієнтів з лімфопроліферативними розладами повинна включати детальний анамнез та фізикальне обстеження. При обстеженні слід звертати увагу на стан лімфоретикулоендотеліальних тканин, в яких найчастіше виявляється ДВКЛ. До них належать лімфатичні вузли, селезінка, печінка та кістковий мозок. Однак первинно або вторинно можуть бути залучені будь-які екстранодальні органи, включаючи центральну нервову систему (ЦНС), легені, шлунково-кишковий тракт, сечостатевий тракт і кістки. На основі останніх консенсусних рекомендацій щодо стадіювання та рестадіювання лімфом, розроблених клінічними та візуалізаційними робочими групами міжнародної конференції зі злякiсних лімфом (класифікація Лугано), фтордезоксиглюкозна позитронно-емісійна томографія (ФДГ-ПЕТ)/комп'ютерна томографія (КТ) наразі рекомендується як золотий стандарт для стадіювання пацієнтів з ДВКЛ. ПЕТ/КТ є більш точною, ніж КТ з контрастним підсиленням, з підвищеною чутливістю до нодальних і естранодальних ділянок; на практиці КТ з контрастним підсиленням часто проводять перед ПЕТ/КТ. В іншому випадку, за необхідності, слід проводити повноцінну діагностичну високороздільну КТ з контрастним підсиленням у поєднанні з ПЕТ/КТ та після ПЕТ-сканування⁹.

Ретроспективні дослідження показали, що ПЕТ-сканування в середині та/або в кінці лікування дає надійну прогностичну інформацію щодо виживаності без прогресування (ВБП) і загальної виживаності (ЗВ)¹⁰.

Стадію ДВКЛ встановлюють за системою класифікації Енн-Арбор. Для прогнозу слід розрахувати Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ) та ІРІ з поправкою на вік (*age-adjusted IPI* - *aaIPI*).

Важливу роль у веденні пацієнтів із ДВКЛ відіграє стратифікація ризику і її слід проводити перед початком терапії. Стратегії лікування мають бути стратифіковані відповідно до віку, ІРІ та можливостей використання терапевтичних підходів із посиленням дози. Для прогнозування у пацієнтів із вперше діагностованою ДВКЛ найбільш використовуваною моделлю наразі є міжнародний прогностичний індекс (ІРІ). Система балів ІРІ розраховується за сумою наявності або відсутності 5 змінних, легко доступних у більшості клінічних

⁸ URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842813000024?via%3Dihub>

⁹ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v116–v25, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/fulltext)

¹⁰ Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Shipra Gandhi, MBBS; Emmanuel C Besa, MD URL: <https://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a1?form=fpf>

практик (вік ≥ 65 років, ECOG статус ≥ 2 , підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), стадія III за Енн-Арбор або IV, $i \geq 2$ екстранодальні ділянки захворювання).

На підставі загального балу пацієнтів із ДВКЛ розподіляють на 4 групи ризику (0/1 бал – низький, 2 бали – низький-середній, 3 бали – високий-середній і 4/5 балів – високий) із загальною виживаністю в межах 23-75%¹¹. Необхідно також оцінити інші фактори, які можуть вплинути на прогноз і стратегію лікування, включаючи bulk-хворобу (визначається як пухлина діаметром >7 см). Перед лікуванням слід оцінити функцію серця. Необхідно обговорити ризики безпліддя та можливості збереження фертильності залежно від запропонованого типу лікування¹².

Лікування ДВКЛ в Україні і в світі, включає використання багатокомпонентної хіміотерапії на основі ритуксимабу та антрацикліну, у деяких випадках, з подальшою променевою терапією (якщо немає протипоказань через серйозні супутні захворювання), і метою терапії є досягнення стійкої повної ремісії, тобто вилікування. Імунохіміотерапія на основі антрациклінів зазвичай складається з 6–8 циклів R-СНОР (ритуксимаб, преднізон і хіміотерапія: циклофосфамід, доксорубіцин і вінкрестин)⁹.

Цільовою популяцією в досьє заявником обрано дорослих пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ з індексом ІРІ 3-5. Заявником обрана така цільова популяція, оскільки приблизно 50% пацієнтів з тих, хто на момент встановлення діагнозу, мають високий ІРІ (3-5), мають поганий прогноз щодо вилікування в 1 лінії терапії, незважаючи на значні досягнення, які спостерігаються в лікуванні ДВКЛ з введенням в клінічну практику ритуксимабу. Медіана виживаності без лікування таких пацієнтів складає 3–4 місяці. В досьє також зазначено, що пацієнти з ДВКЛ із високим-середнім та високим ІРІ (3-5) гірше відповідають на терапію і частка цих пацієнтів, становить приблизно 43% від усіх вперше діагностованих ДВКЛ. Для пацієнтів високого ризику з ускладненим прогнозом (ІРІ 3-5) проблема оптимального вибору терапії і наявності її в широкому доступі залишається актуальною.

Заявником зазначено, що наразі відсутня статистика щодо показників захворюваності, поширеності та смертності від ДВКЛ в Україні у Національному канцер-реєстрі України та міжнародних ресурсах (ВООЗ, Інститут метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, Світовий Банк), проте наявна інформація, щодо захворюваності та поширеності НХЛ, тому алгоритм попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі має наступний вигляд:

- прогнозування тенденцій захворюваності 2023-2028 роки за допомогою експоненційної регресійної моделі кількості пацієнтів з НХЛ за даними Національного канцер-реєстру України;
- розрахунок кількості пацієнтів з ДВКЛ: за інформацією отриманою заявником від ГО “Асоціація онкогематологів України” та ГО “Товариство гематологів

¹¹ URL:<https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2041/452696/International-prognostic-indices-in-diffuse-large>

¹² URL:<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/stages>

України”, що також підтверджується статистичними даними міжнародних джерел^{13,14} на ДВКЛ припадає **принаймні 30%** випадків у структурі НХЛ;
 - розрахунок кількості пацієнтів з ДВКЛ з індексом ІРІ 3-5, що становить 43% за даними дослідження щодо міжнародних прогностичних індексів при ДВКЛ: порівняння ІРІ, R-ІРІ та NCCN-ІРІ¹⁵.

Отже, за результатом розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі дані щодо кількості пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ з індексом ІРІ 3-5, що використовуються для розрахунку аналізу впливу на бюджет, становить 351 пацієнт у 2024 році, 360 пацієнтів у 2025 році, 369 пацієнтів у 2026 році, 379 пацієнт у 2027 році та 389 пацієнт у 2028 році (таблиця 1).

Таблиця 1 - Цільова популяція для розрахунку впливу на бюджет заявленого лікарського засобу

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Вперше виявлено пацієнтів з діагнозом НХЛ	2 718	2 790	2 863	2 939	3 016
З них ДВКЛ	815	837	859	882	905
Індекс ІРІ 3-5	351	360	369	379	389

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

За посиланнями наданими заявником (Tilly H. et al., 2015¹³) ДВКЛ може досягати значення у 58% випадків у структурі НХЛ, в залежності від реєстру, а приблизний показник захворюваності на ДВКЛ в Європі складає 3,8/100000 населення/рік, що в перерахунку може становити 1330 нових випадків ДВКЛ в Україні на рік (перерахунок здійснено на орієнтовну чисельність населення з урахуванням воєнних обставин, що складає 35 млн громадян).

Окрім того, як зазначається у публікації Gabus et al., 2021¹⁶, захворюваність на ДВКЛ в Україні складає 4,2 /100000 населення на рік порівняно з 3,8/100000 у Європі та 5,6/100000 в США, що в перерахунку може складати 1470 нових випадків ДВКЛ в Україні на рік.

Уповноважений орган погоджується з заявником, що спостережувані відмінності в критеріях діагностики та реєстрації НХЛ є важливою причиною варіації показників захворюваності на ДВКЛ у вищезазначених публікаціях. Разом з тим зазначимо, що обґрунтування заявником некоректності використання показників захворюваності в Європі для екстраполяції захворюваності в Україні, тим, що ці дані будуть значно перевищувати 30% в структурі НХЛ за даними Національного канцер-реєстру, є некоректним через те, що власне кількість нових випадків ДВКЛ визначає їх відсоток у структурі НХЛ, а не навпаки; публікація використана ГО “Товариство гематологів України” (Armitage et al., 1998)¹⁷ є

¹³ URL:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>

¹⁴ URL:<https://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a1?form=fpf>

¹⁵ URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232482/>

¹⁶ URL:<https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/PET-CT-imaging-of-lymphoma/843>

¹⁷ URL:<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2780>

застарілою, нові дані свідчать про зростання захворюваності на ДВКЛ у світі (таблиця 2).

Враховуючи вищезазначене, захворюваність на ДВКЛ потенційно може бути більшою та досягати 40% від нових випадків НХЛ (таблиця 2).

Таблиця 2 - Результати аналізу міжнародних та українських публікацій щодо захворюваності на ДВКЛ у структурі НХЛ у відсотковому значенні

Публікація	Захворюваність на ДВКЛ від НХЛ, (%)
Stepanishyna et al., 2024 ¹⁸	34%, Україна (у перерахунку на НХЛ)
Sophia et al., 2023 ¹⁹	37-41%, Східна Європа; 25-30% з тенденцією до зростання на 7% до 2025 року ²⁰ , Західна Європа; 32,5% з тенденцією до зростання на 11% до 2025 року ²⁰ , США
Leukaemia Foundation ²¹	30-40%, Австралія
Gabus et al., 2021	36%, Україна

З метою аналізу ситуації в Україні, уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я щодо верифікації показників захворюваності на ДВКЛ в Україні (таблиця 3).

Таблиця 3 - Опитування клінічних фахівців щодо кількості пацієнтів з ДВКЛ у структурі НХЛ

№ з/п	Заклад охорони здоров'я	Частка ДВКЛ у структурі НХЛ, %	Кількість нових пацієнтів щороку
1	КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»	-	-
2	КНП «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» Чернігівської Обласної Ради	21%	20 пацієнтів
3	ДНП «Національний інститут раку», м. Київ	50%	статистичних даних немає
4	КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О. Ф. Гербачевського» Житомирської Обласної Ради	-	33 пацієнта

Отже, алгоритм попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є коректним, проте, враховуючи дані міжнародних джерел

¹⁸ URL: <https://doi.org/10.1111/bjh.19352>

¹⁹ URL: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.11.004>

²⁰ URL: <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>

²¹ URL: <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>

орієнтовна кількість пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ з індексом ІРІ 3-5 може бути більшою.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

З метою аналізу порівняльної клінічної ефективності (результативності) заявленого лікарського засобу заявником були використані наступні основні елементи схеми РІСО:

Популяція (P, population) - пацієнти віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (ІРІ) 3-5;

Втручання (I, intervention) – рол+R-СНР: полатузумабу ведотин 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожен 21 день у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (R-СНР) протягом 6 циклів. Преднізон вводять у дні 1–5 кожного циклу. Полатузумабу ведотин, ритуксимаб, циклофосфамід і доксорубіцин можна вводити у будь-якому порядку в день 1 після введення преднізону. Цикли 7 і 8 складаються з ритуксимабу як монотерапії. Згідно з протоколом стандартний цикл становить 21 день;

Компаратор (C, comparator) - R-СНОР (ритуксимаб, преднізон і хіміотерапія: циклофосфамід, доксорубіцин і вінкристин) кожен 21 день протягом 6 циклів; преднізон вводять у дні 1–5 кожного циклу; ритуксимаб, циклофосфамід, вінкристин і доксорубіцин можна вводити у будь-якому порядку в день 1 після введення преднізону. Цикли 7 і 8 складаються з ритуксимабу як монотерапії. Згідно з протоколом стандартний цикл становить 21 день;

Кінцеві точки (O, outcomes):

- первинна кінцева точка: виживаність без прогресування за оцінкою дослідника (ВБП) у пацієнтів віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (ІРІ) 3-5, зниження ризику прогресування захворювання або смерті в групі полатузумабу ведотину + R-СНР порівняно з групою R-СНОР;
- вторинні кінцеві точки: загальна виживаність (ЗВ) та безпека у пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (ІРІ) 3-5.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено наступне:

- лікування ДВКЛ в першій лінії обов'язково потребує ініціальної терапії ритуксимабом в різних комбінаціях з хіміотерапевтичними препаратами (Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015²² та Локальний протокол медичної допомоги та клінічний маршрут хворих з агресивною неходжкінською лімфомою, Національний інститут раку, 2014 рік²³);
- пацієнти з ДВКЛ із високим-середнім та високим ІРІ (3-5) гірше відповідають на терапію першої лінії, і тому, згідно останньої версії рекомендацій ESMO 2015

²² Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v116–v25. URL:[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/pdf)

²³ Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження дифузної В-великоклітинної лімфому, URL:[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/pdf)

року, для інтенсифікації терапії першої лінії в цій когорті пацієнтів, рекомендується додавання двох циклів ритуксимабу в монотерапії до стандартних 6 циклів R-CHOP (6 циклів R-CHOP+2 цикли ритуксимабу). Це співпадає з даними клінічної практики в Україні для пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (ІРІ) 3-5 (заявником надано листи від ГО “Асоціація онкогематологів України” та ГО “Товариство гематологів України”);

- R-CHOP - є стандартом в терапії ДВКЛ в Україні і світі^{31, 24};
- до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік), за показанням для лікування дифузної В-великоклітинної лімфоми включено ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин і преднізолон²⁵;
- до переліку 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, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» включено ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та вінкристин²⁶.
- за даними ДП «Медичні закупівлі України», забезпечення препаратами в рамках державних закупівель за напрямом “Доросла онкологія” в 2023 році, становило 91% від 100% потреби, в тому числі ритуксимаб, циклофосфамід та вінкристин - закуплено 100% від 100% потреби, доксорубіцин – 71% від заявленої потреби.

Таким чином, зважаючи на міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ, інформацію про найбільш вживані схеми лікування даної когорти пацієнтів в Україні та дані державних закупівель, заявником в якості медичної технології порівняння обрано режим R-CHOP + 2R.

Уповноваженим органом була проаналізована інформація, яка була використана заявником з метою обґрунтування вибору компаратора, а також уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я в Україні щодо алгоритму ведення пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ з метою аналізу реальної клінічної практики.

Уповноважений орган зауважує, що надана заявником інформація щодо застосування схеми R-CHOP у пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ є достовірною та підтверджується міжнародними клінічними настановами, якими керуються лікарі в Україні (клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN)²⁷ та Європейського товариства медичної онкології (ESMO)²⁸). За даними закладів охорони здоров'я щодо схем лікування, що фінансуються за кошти державного бюджету, широко призначаються та використовуються при лікуванні пацієнтів з раніше не лікованою ДВКЛ та

²⁴ Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Shipra Gandhi, MBBS; Emmanuel C Besa, MD URL:<https://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a1?form=fpf>

²⁵ URL:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²⁶ URL:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁷ URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

²⁸ URL:[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/fulltext)

статусом МПІ 3-5 схема R-CHOP (КНП «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» Чернігівської Обласної Ради), R-CHOP, R-CHOPR (КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О. Ф. Гербачевського» Житомирської Обласної Ради), R-CHOP або R-CHOPR подібні схеми (ДНП «Національний Інститут Раку», м. Київ).

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги та спеціалізованої медичної допомоги при неходжкінських лімфомах, затвердженим наказом Міністерством охорони здоров'я України від 08.10.2013 № 866 (далі - Протокол)²⁹, рекомендованою схемою для лікування ДВКЛ є R-CHOP з інтервалом 21 день. Протокол не містить чітких рекомендацій щодо додаткових циклів ритуксимабу після завершення основних шести циклів хіміотерапії. Проте варто зауважити, що протягом останніх 12 років Протокол не оновлювався.

Отже, враховуючи вищезазначене, вибір компаратора заявником проводився відповідно до Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова). Вибір компаратором схеми R-CHOP є обґрунтованим та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

З метою опису **порівняльної клінічної ефективності (результативності) заявленого лікарського засобу** заявником був проведений пошук 15.04.2024 за схемою PICO в базі Cochrane library та базі PubMed, а також ручний пошук та перевірка Google, для визначення ключових досліджень з найбільшим рівнем доказовості для оцінки ефективності і безпеки полатузумабу ведотину у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (pola+R-CHP) для лікування дорослих пацієнтів (≥18 років) із раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (IPI) 3-5 (High risk DLBCL).

За результатами пошуку для аналізу заявником були відібрані 3 публікації, які, як зазначено в досьє, дозволяють порівняти ефективність, безпеку POLIVY+R-CHP з R-CHOP у пацієнтів віком ≥18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (IPI) 3-5:

1) Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022;386:351-63 (далі - дослідження POLARIX, публікація Tilly H, 2022)³⁰;

2) Alex F. Herrera, Ron McCord, Patrick Kimes et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study, Presented at the 64th ASH Annual Meeting - December 10–13, 2022 (далі - Herrera A.F., 2022)³¹;

3) JW Friedberg, CA Thompson, M Trneny, et al., Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and

²⁹ URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpm_d_limfomy.pdf

³⁰ URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115304#body-ref-r8>

³¹ Alex F. Herrera, Ron McCord, Patrick Kimes et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study, Presented at the 64th ASH Annual Meeting | December 10–13, 2022 URL: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/1297/490222/Risk-Profiling-of-Patients-with-Previously>

Prednisone (R-CHOP) in the Phase III POLARIX Study, Blood, 2022, 140, 6623-6626 (далі - Friedberg JW, 2022)³².

Додатково заявником були надані внутрішні дані компанії Roche, а саме CLINICAL STUDY REPORT (первинний аналіз результатів дослідження POLARIX у пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (IPI) 2-5, 28.06.2021) та результати неопублікованого post-hoc аналізу даних, отриманих у підгрупі пацієнтів з МПІ (IPI) 3-5 в дослідженні POLARIX: «Access evidence dossier for the first-line treatment of patients with diffuse large b-cell lymphoma Supplement Subgroup data v.2 27 10 2022 (Roche Internal POLARIX supplementary file)». **Інформація з даних джерел є конфіденційною.**

Дослідження POLARIX (GO39942) є багатоцентровим, рандомізованим, подвійно сліпим, плацебо-контрольованим, дослідженням фази III, в якому порівнювали ефективність, безпечність, фармакокінетику та повідомлені пацієнтами результати лікування за схемою pola-R-CHP з результатами застосування R-CHOP у пацієнтів, які раніше не отримували лікування з приводу ДВКЛ.

Пацієнти, які мали право на участь у випробуванні, були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 для отримання pola-R-CHP або R-CHOP.

Пацієнти мали право на включення, якщо вони були у віці від 18 до 80 років, мали CD20-позитивну ДВКЛ, не отримували попереднього лікування лімфоми, мали бал загального стану Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) від 0 до 2 (за 5-бальною шкалою, де вищі числа вказують на більшу інвалідність), мали вихідний показник МПІ (IPI) **від 2 до 5** (за 5-бальною прогностичною шкалою, де вищі числа вказують на гірший прогноз) та мали задовільний стан гематологічної, ниркової, печінкової та серцевої функцій, незалежно від клітини походження або наявності перебудов у генах MYC, BCL2, BCL6 або їх комбінації.

Рандомізація була стратифікована відповідно до оцінки IPI (2 бали проти 3–5), статусу щодо масивного ураження лімфатичних вузлів (bulky-захворювання) та за географічним регіоном (Західна Європа, США, Канада та Австралія у порівнянні з Азією, у порівнянні з рештою світу). Масивне ураження лімфатичних вузлів було визначено як наявність одного або декількох уражень, які були 7,5 см або більше в найбільшому розмірі. Дослідник, спонсор та пацієнти не знали про призначене лікування. В дос'є зазначено, що ці фактори стратифікації були клінічно значущими, враховуючи їх незалежне прогностичне значення. Крім того, хоча біологічні підтипи (наприклад, ті, що визначаються на основі клітинного походження пухлини) можна вважати прогностичними, відносна частка лімфом з активованих В-клітин, як правило, збільшується з підвищенням показника МПІ (IPI). Це означає, що стратифікація за показником IPI може бути логічно обґрунтованою заміною стратифікації за клітинним походженням без аналізу на центральному рівні.

³² JW Friedberg, CA Thompson, M Trneny, et al., Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) in the Phase III POLARIX Study, Blood, 2022, 140, 6623-6626, URL:<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/6623/490375/Health-Related-Quality-of-Life-HRQoL-in-Patients>

Було заплановано вісім 21-денних циклів лікування. Протягом перших шести циклів пацієнти отримували або pola-R-CHP або R-CHOP, під час 7-го та 8-го циклів пацієнти обох груп отримували монотерапію ритуксимабом (2R).

Загалом в дослідженні POLARIX було рандомізовано 879 пацієнтів: 440 були розподілені в групу pola-R-CHP і 439 — в групу R-CHOP (ІТТ-популяція). Демографічні та клінічні характеристики двох груп були схожими. Фактори стратифікації (оцінка МПІ (ІРІ), наявність або відсутність bulk-захворювання та географічний регіон) і централізовано оцінені підтипи ДВКЛ були збалансовані між двома групами. Середній час між встановленням діагнозу і початком лікування був однаковим у двох групах (26 днів у групі pola-R-CHP і 27 днів у групі R-CHOP). Приблизно третина пацієнтів мала ДВКЛ з активованих В-клітин (АВС), а майже у двох третин (62,0 %) показник МПІ (ІРІ) на вихідному рівні становив 3–5 балів. У досліджуваній популяції 53,8% були чоловіки, 46,2 % - жінки. Середній вік пацієнтів у досліджуваній популяції становив 65 років (діапазон, від 19 до 80). Більшість пацієнтів були віком старше 60 років (69,2 %), мали ECOG PS 0–1 бал (83,9 %), захворювання пізньої стадії (III–IV) за класифікацією Енн-Арбор (88,7 %).

Первинною кінцевою точкою ефективності у дослідженні POLARIX була виживаність без прогресування (**PFS** - progression-free survival), оцінена дослідником, розрахована в аналізі часу до події, в якому прогресування захворювання та рецидив захворювання або смерть з будь-якої причини вважалися подіями. Первинний аналіз PFS проводили після настання приблизно 228 подій PFS у ІТТ-популяції та щонайменше через 24 місяці після зарахування останнього пацієнта на етапі набору до глобального дослідження, залежно від того, що відбувається пізніше. За інформацією від заявника, показник PFS24 є надійною кінцевою точкою, оскільки прогресування захворювання здебільшого відбувається протягом 24 місяців після початку лікування. Тому за пацієнтами спостерігали протягом щонайменше 24 місяців (медіана спостереження становила ~28 місяців), оскільки така тривалість спостереження дозволяє відстежити переважну більшість випадків прогресування/рецидиву ДВКЛ.

Ключовими вторинними кінцевими точками у дослідженні POLARIX, які досліджувалися ієрархічно, були:

- оцінена дослідником виживаність без подій, **EFS** (event-free survival), оцінена в аналізі часу до події, в якому подія визначалася як прогресування захворювання або рецидив, смерть з будь-якої причини, початок будь-якого лікування лімфоми, яке не було зазначено в протоколі, або підтверджена біопсією залишкова хвороба після завершення лікування;
- повна відповідь на основі позитронно-емісійної томографії та комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) в кінці лікування, визначена за даними засліпленого незалежного центрального огляду (BICR, blinded independent central review);
- загальна виживаність (**OS** - overall survival). Щодо OS в дос'є зазначено, що після 24-місячного спостереження (первинний аналіз PFS і проміжний аналіз OS) пацієнти, у яких не було подій, мали би показник виживаності, подібний до такого в загальній популяції; однак ті, в кого відбувалися події, можуть мати

інший результат. Після 36 місяців показники смертності відображають показники в загальній популяції (випадки смерті з причин, не пов'язаних із ДВКЛ). Таким чином, заключний аналіз OS планувалося провести приблизно через 36 місяців після включення в дослідження останнього пацієнта (останній пацієнт був рандомізований 27.06.2019).

Додатковою вторинною кінцевою точкою, яка не підлягала перевірці гіпотези, була виживаність без захворювання (**DFS** - disease-free survival), оцінена дослідником у аналізі часу до події. Аналіз DFS включав пацієнтів, які мали найкращу загальну відповідь або повну відповідь, і тому базувався на підгрупі пацієнтів, визначеній після рандомізації.

На момент **первинного аналізу** (28 червня 2021 р.)

. Показники **2-річної PFS** в ІТТ-популяції (пацієнти з ДВКЛ та МПІ 2-5) становили 76,7 % (95 % CI 72,7–80,8) у групі **rola+R-CHP** та 70,2 % (95 % CI 65,8–74,6) у групі **R-CHOP**, тобто результатом лікування за схемою **rola+R-CHP** стало зниження ризику прогресування захворювання, рецидиву або смерті на 27 % (стратифіковане відношення ризиків (HR) 0,73; 95 % CI 0,57–0,95; $p = 0,02$) порівняно з **R-CHOP** (дослідження POLARIX, публікація Tilly H, 2022). Первинна кінцева точка дослідження (PFS) була досягнута.

Заявником зазначено, що оскільки відомо, що більшість подій PFS відбуваються протягом перших 24 місяців після початку лікування, 2-річна PFS вважається клінічно більш значущим показником ефекту лікування, ніж медіана PFS (Maurer et al., 2014)³³.

При рандомізованому порівнянні схема **rola+R-CHP** продемонструвала статистично значуще поліпшення за основною вторинною кінцевою точкою виживаності без подій (**EFS**) завдяки ефективності лікування (**EFS_{eff}**), причому в групі **rola+R-CHP** спостерігалось зниження ризику події **EFS_{eff}** на 25 % порівняно з групою **R-CHOP** (стратифіковане HR 0,75; 95 % CI 0,58–0,96; двостороннє значення $p = 0,0244$; двосторонній рівень значущості $\alpha = 0,05$). Додатковим результатом поліпшення показників PFS та EFS при лікуванні за схемою **rola+R-CHP** стало зменшення кількості подальших ліній терапії. У дослідженні POLARIX пацієнти групи **rola+R-CHP** надалі отримували менше ліній терапії порівняно з групою **R-CHOP**, зокрема їм проводили менше трансплантацій стовбурових клітин і курсів Т-клітинної терапії химерними антигенними рецепторами.

На момент проміжного аналізу не було суттєвої різниці між групами в показниках **OS** серед пацієнтів ІТТ популяції (ДВКЛ та МПІ 2-5). Дані щодо **OS** були незрілими; не відбулося необхідної кількості подій, щоб статистична потужність була достатньою для виявлення переваг у показниках **OS**.

³³ URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.51.5866>

На момент **другого зрізу даних** 15 червня 2022 р. (медіана спостереження 39,7 місяця) серед пацієнтів з **ДВКЛ та МПІ 2-5** (ITT популяція) показники **3-річної PFS** становили у групі **pola-R-CHP** 75,44% (95% CI 70,24–80,63) порівняно з 65,34% (95% CI 59,54–71,14) у групі **R-CHOP**, стратифіковане HR 0,76 (95% CI 0,60–0,97), (Herrera A.F., 2022).

Таким чином, клінічно значуще зниження ризику прогресування/рецидиву, виявлене під час первинного аналізу, зберігалось. Порівнювали також показники PFS через 30, 36 і 42 місяці; отримані результати свідчили на користь застосування схеми **pola-R-CHP** порівняно з **R-CHOP**.

Результати описового аналізу вторинних кінцевих точок ефективності на момент другого зрізу даних узгоджувалися з результатами на момент первинного аналізу. При застосуванні схеми **pola-R-CHP** спостерігалось поліпшення показників за основною вторинною кінцевою точкою **EFSeff**: у групі **pola-R-CHP** відзначалось зниження ризику події **EFSeff** на 21 % порівняно з групою **R-CHOP** (стратифіковане HR 0,79; 95 % CI 0,62–1,00).

При аналізі **загальної виживаності (OS)** станом на другий зріз даних (15 червня 2022 року) показники **OS** серед пацієнтів з **ДВКЛ та МПІ 2-5** (ITT-популяція) істотно не відрізнялися між групами: HR 0,94; 95 % CI 0,67–1,33; $p = 0,7326$ (Herrera A.F., 2022).

Заявником у досьє зазначено, що 15 червня 2022 року - це дата припинення збору клінічних даних (CCOD - clinical cut-off date) та проведено заключний аналіз **OS**. Також заявником зазначено, що виходячи з початкових розрахунків у вибірці відповідного розміру, за припущення настання 171 події статистична потужність дослідження **POLARIX** має становити близько 50 %, щоб можна було продемонструвати значущі показники **OS**, однак було зафіксовано менше ніж 75 % від очікуваної кількості подій. Менша кількість подій, на думку заявника, ймовірно, пов'язана з останніми досягненнями в лікуванні рецидивуючої/рефрактерної **ДВКЛ**, які призвели до помітного поліпшення показників виживаності після прогресування. Заявник відмітив у досьє, що аналіз попередніх рандомізованих клінічних досліджень (далі - РКД) показав, що **PFS** є достовірною сурогатною кінцевою точкою для оцінки **OS** (Shi Q et al., 2018)³⁴.

³⁴ Shi Q, Schmitz N, Ou FS, Dixon JG, Cunningham D, Pfreundschuh M, Seymour JF, Jaeger U, Habermann TM, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Merli F, Ziepert M, Herbrecht R, Flament J, Fu T, Coiffier B, Flowers CR. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). J Clin Oncol. 2018 Sep 1;36(25):2593-2602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532366/>

Також існують дослідження, які свідчать, що у пацієнтів, у яких не відбувалося події PFS протягом 24 місяців (PFS24), очікувана виживаність клінічно не відрізняється від такої у відповідних загальних популяціях (Maurer et al., 2014)³⁵.

Враховуючи, що **заявленою цільовою популяцією** є пацієнти з раніше нелікованою ДВКЛ та статусом МПІ (IPI) 3-5, заявником надані також результати порівняльної клінічної ефективності для даної підгрупи пацієнтів. У групі pola-R-CHP було 273 пацієнта зі статусом МПІ (IPI) 3-5, а в групі R-CHOP - 272 пацієнта.

На момент первинного аналізу показники 2-річної PFS у **пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (IPI) 3-5** становили 75,2% у групі pola+R-CHP та 65,1% у групі R-CHOP (HR 0,7; 95% CI Вальда 0,5–0,9; дослідження POLARIX, публікація Tilly H, 2022).

Результати за первинною кінцевою точкою (PFS) у пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (IPI) 3-5 представлено в таблиці 4 (*внутрішні дані компанії Roche*).

Таблиця 4 – Огляд даних щодо досягнення первинної кінцевої точки, за якою оцінювали ефективність, у пацієнтів з МПІ (IPI) 3–5, включених у дослідження POLARIX

	Первинний аналіз (28 червня 2021 р) (медіана спостереження 28,2 місяця)		Вторинний аналіз (15 червня 2022 р.) (медіана спостереження 39,7 місяця)	
Кінцева точка	pola+R-CHP (n=273)	R-CHOP (n=272)	pola+R-CHP (n=273)	R-CHOP (n=272)
PFS, оцінювана дослідником				
Пацієнти з явищем, n (%)	██████	██████	██████	██████
Стратифіковане HR (95% CI)	██████		██████	
Нестратифіковане HR (95% CI)	██████		██████	
Однорічна (12-місячна) PFS, оцінювана дослідником				
Пацієнти, для яких зберігається ризик	██████	██████	██████	██████
Частка пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████	██████	██████	██████
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████		██████	
Дворічна (24-місячна) PFS, оцінювана дослідником				

³⁵ Matthew J. Maurer et al., Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.51.5866>

Пацієнти, для яких зберігається ризик	██████████	██████████	██████████	██████████
Частка пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████	██████████	██████████	██████████
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████		██████████	
Оцінювана дослідником PFS, що складає 2,5 роки (30 місяців)				
Пацієнти, для яких зберігається ризик	██████████	██████████	██████████	██████████
Частка пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████	██████████	██████████	██████████
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████	██████████	██████████	
Трирічна (36-місячна) PFS, оцінювана дослідником				
Пацієнти, для яких зберігається ризик	██████████	██████████	██████████	██████████
Частка пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████	██████████	██████████	██████████
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події, % (95% CI)	██████████	██████████	██████████	

Дані, отримані для вторинних кінцевих точок (визначених заявником в PICO та ключових вторинних точок дослідження POLARIX), за якими оцінювали ефективність у підгрупі пацієнтів з МПІ (IPI) 3-5 під час вторинного аналізу (дата зрізу даних - 15 червня 2022 року) представлені в таблиці 5 (внутрішні дані компанії Roche).

Таблиця 5 – Огляд даних щодо досягнення вторинних кінцевих точок, за якими оцінювали ефективність у пацієнтів з МПІ 3–5, включених у дослідження POLARIX: дата зрізу бази даних, 15 червня 2022 р.

Кінцева точка	R-CHOP N = 272	pola+R-CHP N = 273
DFS (виживаність без захворювання), оцінювана дослідником		
	██████	██████
Пацієнти з явищем, n (%)	██████	██████
Стратифіковане HR (95% CI)	██████	
Нестратифіковане HR (95% CI)	██████	
Частка пацієнтів, в яких досягнуто однорічну DFS (95% CI)	██████	██████

Частка пацієнтів, в яких досягнуто дворічну DFS (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто DFS, що складає 2,5 роки (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто трирічну DFS (95% CI)		
Оцінювана дослідником виживаність без подій з усіх причин (EFS_{all})		
Пацієнти з явищем, n (%)		
Стратифіковане HR (95% CI)		
Нестратифіковане HR (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто однорічну EFS _{all} (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто дворічну EFS _{all} (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто EFS _{all} , що складає 2,5 роки (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто трирічну EFS _{all} (95% CI)		
Оцінювана методом BICR (сліпе незалежне центральне оцінювання) частка пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь (CR - complete response) в кінці лікування (методом ПЕТ-КТ)		
Кількість пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь, n(%)		
95% CI для частки пацієнтів, в яких досягнуто CR		
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто відповідь, % (95% CI)		
Оцінювана дослідником частка пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь (CR) в кінці лікування (методом ПЕТ-КТ)		
Кількість пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь, n(%)		
95% CI для частки пацієнтів, в яких досягнуто CR		
Різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто відповідь, % (95% CI)		
Загальна виживаність (OS)		
Пацієнти з явищем, n (%)		
Стратифіковане HR (95% CI)*		

Нестратифіковане HR (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто дворічну OS (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто OS, що складає 2,5 роки (95% CI)		
Частка пацієнтів, в яких досягнуто трирічну OS (95% CI)		

* результат включено заявником до фармакоеконімічного аналізу

В досьє заявником також були представлені результати проведеного спеціального аналізу для загальної популяції (пацієнти з ДВКЛ та МПІ (IPI) 2-5) з метою оцінки потенційного впливу застосування **pola+R-CHP** на терапію 2-ї лінії, в якому використовували результати дослідження POLARIX, екстрапольовані на розмір популяції пацієнтів з ДВКЛ у реальних умовах³⁶. Оцінка захворюваності в популяції пацієнтів з ДВКЛ (2018–2032 рр.) ґрунтувалася на стандартизованих за віком показниках, взятих із реєстрів окремих країн і застосованих до кількості населення кожної вікової групи за даними ООН. На основі опублікованих даних припускалося, що частка пацієнтів із показником МПІ (IPI) 2–5 балів становить 70 % від кількості пацієнтів зі встановленим діагнозом. Тип терапії 2-ї лінії, яка застосовувалася за потреби, був подібним в обох групах лікування, що свідчить про те, що застосування pola-R-CHP замість R-CHOP як перша лінія лікування пацієнтів з ДВКЛ не впливає на вибір стратегії лікування другою лінією. Кумулятивна частота застосування 2-ї лінії терапії через 24 місяці становила 17,1 % (95% CI: 13,5–20,6) у групі pola+R-CHP та 24,4 % (95 % CI: 20,4–28,5) у групі R-CHOP. Смерть як конкуруючий ризик при отриманні терапії другої лінії була подібною в обох групах; кумулятивна частота через 24 місяці становила 5,1% після pola-R-CHP (95% CI: 3,0 7,1) і 4,7% після R-CHOP (95% CI: 2,7 6,7). Пацієнти, які отримували pola-R-CHP, на 34% рідше потребували терапії другою лінією, ніж пацієнти, які отримували R-CHOP (HR розподілу: 0.66; 95% CI: 0,49 0,88). На основі епідеміологічних аналізів у вибраних країнах, використання pola-R-CHP в якості терапії першої лінії замість R-CHOP має потенціал для зменшення кількості пацієнтів, які потребують терапії другої лінії протягом наступних 10 років на 27% (ці результати було представлено на щорічних зборах Американського товариства гематологів у грудні 2022 року).

Заявником зроблено наступні висновки щодо ефективності застосування схеми pola-R-CHP у пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ та статусом МПІ (IPI) 3-5:

- POLARIX – це перше дослідження 1-ї лінії терапії ДВКЛ, в якому було продемонстровано суттєву та клінічно значущу перевагу за показниками PFS при

³⁶ Frédéric Boissard, Hervé Tilly, Georg Lenz et al., Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study, *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 6645–6647; URL: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/6645/491165/Epidemiological-Impact-of-Polatuzumab-Vedotin-Plus>

застосуванні нового варіанту лікування порівняно зі стандартною схемою R-CHOP з часу її запровадження понад 20 років тому, причому в жодному з 11 проведених за цей час досліджень фази III не було виявлено переваг в ефективності;

- серед пацієнтів, які отримували pola-R-CHP, відзначалося зменшення ризику прогресування захворювання, рецидиву або смерті (первинна кінцева точка - PFS) на 27 % порівняно з пацієнтами, які отримували R-CHOP у загальній популяції (МПП 2-5) та на [REDACTED] у підгрупі пацієнтів з МПП 3-5 (цільова популяція);
- через 2 роки різниця між групами лікування в показниках PFS становила [REDACTED] (зріз даних червень 2021) та [REDACTED] (зріз даних червень 2022) на користь pola-R-CHP у загальній популяції та [REDACTED] (зріз даних червень 2022) у підгрупі пацієнтів з МПП 3-5. У горизонті спостереження 3 роки різниця PFS між групами у загальній популяції склала [REDACTED] і відповідно [REDACTED] у підгрупі пацієнтів з МПП 3-5 на користь pola-R-CHP (зріз даних червень 2022);
- застосування комбінації pola-R-CHP у першій лінії терапії ДВКЛ з вищою ефективністю лікування має суттєві довгострокові переваги для пацієнтів, їхніх піклувальників, системи охорони здоров'я та суспільства в цілому;
- для пацієнтів ці переваги означають кращі шанси на тривалу ремісію та значно меншу кількість резервних схем лікування, які є особливо обтяжливими для пацієнтів, їхніх сімей та системи охорони здоров'я, причому більшість пацієнтів, які потребують лікування з приводу рецидивної або рефрактерної ДВКЛ, все одно помирають від цієї хвороби. При застосуванні схеми pola-R-CHP меншій кількості пацієнтів потрібна подальша інтенсивна, високовартісна терапія з високим ризиком;
- дані щодо OS (загальної виживаності) були незрілими; не відбулося необхідної кількості подій, щоб статистична потужність була достатньою для виявлення переваг у показниках OS. Менша кількість очікуваних подій і довша, ніж очікувалося, виживаність після прогресування, ймовірно, можна пояснити появою нових ефективних методів лікування рецидивуючої/рефрактерної ДВКЛ останніми роками. Аналіз попередніх РКД показав, що PFS є достовірною сурогатною кінцевою точкою для оцінки OS (Shi Q, et al., 2018). Також існують дослідження, які свідчать, що в пацієнтів, у яких не відбувалося події PFS протягом 24 місяців (PFS24), очікувана виживаність клінічно не відрізняється від такої у відповідних загальних популяціях (Maurer et al., 2014).

Оцінка якості дослідження III фази POLARIX заявником проведена за допомогою інструменту RoB2 (risk of bias) та встановлено низький ризик упередженості.

Уповноваженим органом були проаналізовані дані порівняльної клінічної ефективності схеми pola+R-CHP із схемою R-CHOP у пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ та МПП 3-5, представлені у досьє, а також всі надані заявником додаткові матеріали дослідження POLARIX (протокол дослідження, публікацію Tilly H, 2022 та внутрішні дані/звіти компанії Roche).

Оцінка якості дослідження POLARIX проведена уповноваженим органом відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (додаток 2 до Настанови) та встановлена висока методологічна якість. Дослідження POLARIX було подвійним сліпим, плацебо-контрольованим та багатоцентровим дослідженням III фази. Рандомізація проводилася за допомогою централізованої інтерактивної веб-системи з розподілом учасників у співвідношенні 1:1, також використовувався стратифікований підхід за такими факторами як оцінка МПІ (IPI), наявність або відсутність *bulky*-захворювання та географічний регіон, що забезпечило збалансований розподіл учасників між групами та мінімізує ризик систематичної похибки на етапі відбору. Кроссовер учасників між групами не був дозволений. Також в протоколі дослідження POLARIX детально описані критерії включення та виключення, що забезпечує однорідність вибірки. Дослідник, спонсор і пацієнти не знали про призначення лікування, оцінка результатів лікування також проводилася засліпленим незалежним центральним оглядом (BICR), що знижує ризик упередженості при інтерпретації даних. Протокол дослідження містить чіткі визначення первинних та вторинних кінцевих точок, використовувалися валідовані методи оцінки ефективності, в тому числі критерії Лугано (*Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma*) для оцінки відповіді на лікування. Аналізи ефективності проводилися в ІТТ-популяції, яка включала всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію (окрім кінцевої точки DFS - *disease-free survival*). Окрім досліджуваного втручання, всі пацієнти отримували стандартну терапію відповідно до протоколу. Вимоги до премедикації та супутньої терапії були однакові для обох груп, що мінімізує ризик впливу на результати лікування.

При додаванні полатузумабу ведотину до стандартної схеми R-CHOP, вінкристин виключається, і схема трансформується в R-CHP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин і преднізолон). У дослідженні POLARIX фактично порівнюється додавання полатузумабу ведотину до схеми R-CHP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин і преднізолон) з вінкристином, який є складовою частиною схеми R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин і преднізолон). Як полатузумабу ведотин так і вінкристин можуть викликати нейротоксичність, що проявляється у вигляді периферичної нейропатії, тому одночасно ці два лікарські засоби не застосовуються.

За результати субгрупового аналізу застосування схеми pola+R-CHP у пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ з МПІ 3-5 (цільова популяції пацієнтів) в дослідженні POLARIX показники 2-річної PFS, оціненої дослідниками, становили [REDACTED] у групі pola+R-CHP та [REDACTED] у групі R-CHOP ([REDACTED]), а показники 3-річної PFS – [REDACTED] у групі pola+R-CHP та [REDACTED] у групі R-CHOP ([REDACTED]), що свідчить про зниження ризику рецидиву, прогресування захворювання або смерті у пацієнтів, які отримали терапію із застосуванням полатузумабу ведотину на [REDACTED] (внутрішні дані компанії Roche). У горизонті спостереження 3 роки різниця PFS між групами у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 склала [REDACTED] ([REDACTED]). Ці

результати є послідовними з ІТТ-популяцією (пацієнти з МПІ 2-5), в якій кількість пацієнтів у відсотках, у яких через 3 роки спостереження було досягнуто первинну кінцеву точку PFS, також була значно вищою у групі *rola-R-CHP*, ніж у групі *R-CHOP* (75,44% (95% CI, 70,24–80,63) проти 65,34% (95% CI 59,54–71,14); стратифіковане HR для прогресування, рецидиву або смерті 0,73 за регресією Кокса, 95% CI від 0,57 до 0,02; Herrera A.F., 2022), проте медіана PFS не була досягнута в жодній із груп лікування.

Звертає увагу представлені у публікації Tilly H, 2022 результати дослідницького аналізу 2-річної PFS (первинної кінцевої точки), оцінюваної дослідниками, і в інших підгрупах пацієнтів, окрім пацієнтів з МПІ 3-5. Результати дослідницького аналізу підгруп щодо PFS змінювалися залежно від демографічних характеристик і характеристик захворювання. Не було продемонстровано переваг додавання полатузумабу до схеми *R-CHP* у пацієнтів з МПІ 2 (HR 1,0; 95% CI 0,6-1,6), у пацієнтів із *bulky*-захворюванням (HR 1,0; 95% CI 0,7-1,5), пацієнтів ≤ 60 років (HR 0,9; 95% CI 0,6-1,5), у пацієнтів з ДВКЛ з В-клітин гермінального центру (HR 1,0; 95% CI 0,7-1,5), пацієнтів жіночої статі (HR 0,9; 95% CI 0,6-1,4), з балом ECOG 2 (HR 0,8; 95% CI 0,5-1,4). Проте, окрім пацієнтів з МПІ 3-5, перевага застосування полатузумабу була продемонстрована серед пацієнтів чоловічої статі (HR 0,7; 95% CI 0,5-0,9), старше 60 років (HR 0,7; 95% CI 0,5-0,9), у пацієнтів із відсутністю *bulky*-захворювання (HR 0,6; 95% CI 0,4-0,8), у пацієнтів з ABC типом ДВКЛ (HR 0,4; 95% CI 0,2-0,6).

Як видно за результатами підгрупового аналізу стратифікаційних підгруп не було продемонстровано переваг додавання полатузумабу до схеми *R-CHP* порівняно із схемою *R-CHOP* у пацієнтів з МПІ 2 щодо покращення 2-річної PFS, оцінюваної дослідниками на відміну від пацієнтів з МПІ 3-5, проте, як зазначено у досьє, пацієнти з низьким ризиком краще відповідають на стандартну терапію.

ДВКЛ на сьогоднішній день завдяки високопродуктивним технологіям, таким як профілювання експресії генів (GER), класифікують на ДВКЛ з клітин гермінального центру (GCB), що розвивається з В-клітин гермінального центру та ДВКЛ з активованих В-клітин (ABC), розвивається з пізніх GC В-клітин або плазмобластів^{37,38}. Такі відмінності в підтипах ДВКЛ, на думку уповноваженого органу, частково можуть пояснювати різницю в клінічних результатах залежно від цих підтипів при підгруповому аналізі. Пацієнти з ДВКЛ з клітин гермінального центру добре реагують на 6 циклів лікування схемою *R-CHOP*, і це може пояснити відсутність переваг додавання полатузумабу до схеми *R-CHP* при оцінці 2-річної PFS. У дослідженні POLARIX приблизно третина пацієнтів (221 з 879) мала ДВКЛ з активованих В-клітин, яка є більш агресивною і може бути вилікувана лише приблизно у 30% пацієнтів (5-річна загальна виживаність становить 16%³⁹),

³⁷ Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study, Mareschal et al., 2015. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152515781500046X#:~:text=The%20first%2C%20termed%20germinal%20center,GC%20B%20cells%20or%20plasmablasts>

³⁸ URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>

³⁹ Імуногістохімічна експресія c-MYC залежно від підтипу дифузної В-великоклітинної лімфоми, Національний інститут раку, Київ, Клінічна онкологія, № 4 (28), 2017.

URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/20141/imunogistoximichna-ekspresiya-s-myc-zalezno-vid-pidtipu-difuznoi-v-velikoklitinnoi-limfomi>

проте додавання полатузумабу до схеми R-CHP призвело до суттєвого покращення 2-річної PFS.

Незважаючи на представлені вище результати 2-річної PFS, оцінюваної дослідниками серед підгруп пацієнтів, уповноважений орган зауважує, що дослідження POLARIX за його дизайном не було призначеним для демонстрації статистично значущих відмінностей в підгрупах (тобто рівень альфа не був визначений для ефектів у підгрупах). Аналіз підгруп є пошуковим, в тому числі аналіз у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5, що є цільовою популяцією. Потужність дослідження не дозволяла продемонструвати однорідність лікувальних ефектів у підгрупах або виявити статистично значущі відмінності. Для порівняння PFS у підгрупах пацієнтів необхідне додаткове вивчення гетерогенності ефекту лікування схемою *rola*+R-CHP, що спостерігається у підгрупах. Про це також зазначено у матеріалах, наданих заявником. З іншого боку, статус за МПІ (IPI) використовувався як фактор стратифікації в схемі рандомізації дослідження POLARIX, що може свідчити про те, що всі інші потенційні відмінності популяції у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 могли бути добре збалансованими між групами лікування.

Заявником у досьє було зазначено, що PFS є достовірною сурогатною кінцевою точкою для оцінки OS, також існують дослідження, які свідчать, що у пацієнтів, у яких не відбувалися події PFS протягом 24 місяців (PFS24), очікувана виживаність клінічно не відрізняється від відповідної загальної популяції за віком та статтю. У зв'язку із цим уповноваженим органом був детально проведений аналіз даних щодо досягнення первинної кінцевої точки, за якою оцінювали ефективність у пацієнтів з МПІ 3–5, включених у дослідження POLARIX (таблиця 5 Висновку). На етапі 12 місяців різниця частки пацієнтів, у яких досягнуто PFS для підгрупи з МПІ 3-5 становила між групами 5,73% (95% CI -1,25, 12,70). Різноманісний довірчий інтервал свідчить про відсутність статистичної значимості різниці між групами за точкою PFS 12. Статистично значима різниця за оцінкою PFS формується на етапі 24 місяців зі збереженням стабільного співвідношення між групами до 36 місяця. Так, швидкість настання подій (прогресування/рецидив та смерть) в групах порівняння за точками оцінювання PFS 24-30-36 місяців є практично синхронною, різниця між показником «частка пацієнтів, в яких досягнуто виживаність без події» залишається на одному рівні: PFS 24 – різниця становить [REDACTED], PFS 30 – різниця.

[REDACTED], PFS 36 – різниця [REDACTED].
За оцінкою довірчих інтервалів дана різниця між групами [REDACTED].

Незважаючи на покращення PFS як після 2-річного, так і після 3-річного періодів спостереження як у цільовій популяції пацієнтів (з МПІ 3-5) так і в ІТТ-популяції, оцінювана методом BICR (сліпе незалежне центральне оцінювання) частка пацієнтів з МПІ 3-5, в яких досягнуто повну відповідь (CR) в кінці лікування (методом ПЕТ-КТ), [REDACTED]),

різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь (CR) становить [REDACTED] [REDACTED] також не було продемонстровано переваг застосування полатузумабу ведотину на загальну виживаність (OS) у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 (цільова популяція): 3-річна OS склала [REDACTED] у групі, що отримувала pola-R-CHP, порівняно з [REDACTED] у групі R-CHOP: стратифіковане HR [REDACTED] (внутрішні дані компанії Roche). Результати є послідовними з аналізом OS в ITT-популяції: 3-річні показники OS серед пацієнтів з ДВКЛ та МПІ 2-5 також істотно не відрізнялися між групами (HR 0,94; 95 % CI 0,67–1,33; $p = 0,7326$; Herrera A.F., 2022). Заявником зазначено, що у базовому дослідженні POLARIX було досягнуто лише первинну кінцеву точку зі статистично і клінічно значущим поліпшенням показників PFS, натомість OS залишається недосягнутою, триває подальше спостереження за пацієнтами (Follow up) для оновлення даних OS, потужність для якої недостатня за кількістю подій. Уповноважений орган підтверджує інформацію від заявника. За даними сайту ClinicalTrials.gov статус дослідження POLARIX «Active, not recruiting», що означає, що дослідження триває, учасники отримують втручання або проходять обстеження, але потенційних учасників наразі не набирають і не зараховують. Орієнтовна дата завершення дослідження 05 травня 2026 року.

Уповноважений орган звертає увагу, що у дослідженні POLARIX пацієнти оцінювалися дослідниками на предмет відповіді на лікування за допомогою регулярних клініко-лабораторних обстежень та ПЕТ-КТ і спеціальних комп'ютерних томографій (магнітно-резонансна томографія проводилася, якщо пацієнту було протипоказано проведення КТ з контрастуванням), відповідно до критеріїв відповіді на лікування злоякісних лімфом Лугано, а протягом періода спостереження проводили сканування КТ. В Україні кількість ПЕТ-КТ сканерів обмежена, що може ускладнювати доступ пацієнтів до цього виду обстеження.

Під час проведення державної ОМТ уповноваженим органом було знайдено 5-річні дослідницькі результати спостереження за пацієнтами, які були представлені в рамках усної сесії на 66-й щорічній зустрічі та виставці Американського товариства гематологів (ASH), що відбулася 7-10 грудня 2024 року⁴⁰. У глобальній ITT-популяції дослідження POLARIX (медіана спостереження 60,9 місяця) 5-річна PFS становила 64,2% (95% CI: 58,78-69,53) проти 59,1% (95% CI: 53,87-64,40) при застосуванні pola-R-CHP порівняно з R-CHOP, що свідчить про перевагу схеми pola-R-CHP (HR 0,78; 95% CI: 0,623-0,980) та підтверджує зниження ризику рецидиву, прогресування захворювання або смерті у пацієнтів.

5-річна OS становила 82,2% (95% CI: 78,53-85,82) проти 79,6% (95% CI: 75,70-83,47) при застосуванні pola-R-CHP порівняно з R-CHOP, з покращеним HR (0,87; 95% CI: 0,641-1,175), проте статистично значима різниця відсутня, як і при 3-річній OS (HR 0,94; 95% CI: 0,67–1,33), результати демонструють лише тенденцію до зниження ризику смерті. Компанія Roche анонсувала, що спостереження за пацієнтами буде продовжено ще протягом двох років, оскільки

⁴⁰ Five-Year Analysis of the POLARIX Study: Prolonged Follow-up Confirms Positive Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) on Outcomes
URL: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper197938.html>

під час п'ятирічного аналізу дослідження POLARIX було виявлено, що повної різниці в показниках OS між групами лікування ще не спостерігається⁴¹. Обсерваційний аналіз показав, що пацієнтам, які отримували полатузумабу ведотин в комбінації з R-CHP у дослідженні POLARIX, було потрібно майже на 25% менше подальшого лікування, такого як променева, системна хіміотерапія та терапія CAR-T-клітинами, порівняно з пацієнтами, які отримували R-CHOP (38,3% порівняно з 61,7%). 5-річні результати серед пацієнтів з ДВКЛ та МПІ 3-5, що є цільовою популяцією, уповноваженим органом не знайдено.

Отже, заміна вінкристину в схемі R-CHOP на полатузумабу ведотин продемонструвала перевагу за первинною кінцевою точкою [REDACTED] серед пацієнтів цільової популяції з раніше нелікованою ДВКЛ та МПІ 3-5 під час підгрупового аналізу дослідження POLARIX, але без різниці в показниках 3-річної OS [REDACTED]. Розмір клінічної підгрупи звичайно важливо враховувати при оцінці величини впливу втручання, більша кількість пацієнтів (62 %) у дослідженні POLARIX були зі статусом МПІ 3-5. Проте як зазначено вище, дослідження POLARIX не було сплановане і не мало достатньої потужності для порівняння PFS між підгрупами, тому слід з обережністю підходити до інтерпретації результатів аналізу підгруп.

Щодо OS, 3-річні результати серед пацієнтів з МПІ 3-5 є незрілими, за 5-річними показниками OS суттєвої різниці між групами дослідження POLARIX також ще не спостерігається для загальної популяції (МПІ 2-5), що створює невизначеність щодо впливу застосування полатузумабу ведотину разом із схемою R-CHP порівняно із схемою R-CHOP на OS як для пацієнтів з ДВКЛ та МПІ 2-5, так і для пацієнтів з ДВКЛ та МПІ 3-5.

Опис порівняльної оцінки з безпеки щодо запропонованого показання до застосування відповідно до PICO представлена заявником за даними дослідження POLARIX (публікація Tilly H, 2022 та внутрішні дані компанії Roche) як для загальної популяції (пацієнти з ДВКЛ та статусом МПІ (IPI) 2-5) так і для підгрупи пацієнтів з **МПІ (IPI) 3-5** (цільова популяція).

Основною метою при оцінці безпеки було порівняння частоти виникнення побічних явищ (далі - ПЯ) в обох групах лікування.

ІТТ-популяція з дослідження безпеки включала 435 пацієнтів у групі pola-R-CHP та 438 пацієнтів у групі R-CHOP.

На момент первинного аналізу (CCOD 28 червня 2021 р.) критично важливі дані щодо безпеки та імуногенності були проаналізовані та викладені у первинному звіті про клінічне дослідження POLARIX (Tilly H, 2022). На дату CCOD 15 червня 2022 року було проведено аналіз оновлених даних щодо безпеки з урахуванням додаткових 12 місяців спостереження за всіма пацієнтами відносно первинного аналізу.

Більшість пацієнтів, які лікувалися за схемою pola+R-CHP або R-CHOP, отримали заплановані дози хіміоімунотерапії. Пацієнти в групах pola+R-CHP і R-

⁴¹ Five-year results confirm Roche's Polivy combination therapy as new standard of care for previously untreated aggressive lymphoma
URL: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2024-12-08>

СНОР отримали в середньому шість циклів (діапазон 1–6) полатузумабу ведотину або вінкристину відповідно, в обох групах медіана тривалості лікування становила 3,5 місяця.

Частка пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне ПЯ, була порівнянною між групами лікування (pola+R-CHP - 97,9 %; R-CHOP - 98,4 %). Найбільш поширені ПЯ ($\geq 10\%$ пацієнтів) у термінах переважного використання (PT - Preferred term) представлені в таблиці 6.

Таблиця 6 – ПЯ в термінах переважного використання (PT), які виникли у $\geq 10\%$ пацієнтів будь-якої з груп лікування в дослідженні POLARIX. Загальна популяція (ITT)

Дослідження POLARIX	2021		2022	
ПЯ	R-CHOP N = 438	Pola + R-CHP N = 435	Нова CCOD для аналізу R-CHOP	Нова CCOD для аналізу полатузумабу
Нудота	161 (36,8)	181 (41,6)	■	■
Нейтропенія	143 (32,6)	134 (30,8)	■	■
Діарея	88 (20,1)	134 (30,8)	■	■
Закреп	127 (29,0)	125 (28,7)	■	■
Втома	116 (26,5)	112 (25,7)	■	■
Анемія	114 (26,0)	125 (28,7)	■	■
Алопеція	105 (24,0)	106 (24,4)	■	■
Периферична нейропатія	99 (22,6)	105 (24,1)	■	■
Периферична сенсорна нейропатія	94 (21,5)	85 (19,5)	■	■
Зниження апетиту	62 (14,2)	71 (16,3)	■	■
Пірексія	55 (12,6)	68 (15,6)	■	■
Блювання	63 (14,4)	65 (14,9)	■	■
Зменшення маси тіла	52 (11,9)	55 (12,6)	■	■
Астенія	53 (12,1)	53 (12,2)	■	■
Фебрильна нейтропенія	35 (8,0)	62 (14,3)	■	■
Головний біль	57 (13,0)	56 (12,9)	■	■
Кашель	53 (12,1)	56 (12,9)	■	■
Дисгевзія	57 (13,0)	49 (11,3)	■	■

Біль у спині	48 (11,0)	41 (9,4)	■	■
Задишка	36 (8,2)	48 (11,0)	■	■

Найчастішим ПЯ в обох групах лікування була нудота (polo+R-CHP - 41,6%; R-CHOP - 36,8 %). Частота фебрильної нейтропенії була вищою в групі polo+R-CHP (14,3 %), ніж у групі R-CHOP (8,0 %); однак це не зумовило вищої частоти інфекцій: поширеність інфекцій 3-го ступеня і вище була порівняною (15,2 % і 12,6 % у групах polo+R-CHP та R-CHOP відповідно).

У таблиці 7 представлено найчастіші ПЯ 3–4-го ступеня (≥ 2 % пацієнтів) у термінах переважного використання.

Таблиця 7 – ПЯ 3–4-го ступеня в термінах переважного використання (РТ), які виникли у ≥ 2 % пацієнтів у дослідженні POLARIX

POLARIX	2021		2022	
ПЯ	R-CHOP N = 438	polo+R-CHP N = 435	Нова CCOD для аналізу R- CHOP	Нова CCOD для аналізу ПОЛАЙВІ®
Нейтропенія	135 (30,8)	123 (28,3)	■	■
Фебрильна нейтропенія	35 (8,0)	60 (13,8)	■	■
Анемія	37 (8,4)	52 (12,0)	■	■
Зменшення кількості нейтрофілів	28 (6,4)	30 (6,9)	■	■
Лейкопенія	30 (6,8)	25 (5,7)	■	■
Тромбоцитопенія	19 (4,3)	14 (3,2)	■	■
Зниження рівня лейкоцитів у крові	14 (3,2)	18 (4,1)	■	■
Пневмонія	17 (3,9)	14 (3,2)	■	■
Зниження рівня лімфоцитів	15 (3,4)	13 (3,0)	■	■
Діарея	8 (1,8)	17 (3,9)	■	■
Лімфопенія	10 (2,3)	7 (1,6)	■	■
Непритомність	9 (2,1)	8 (1,8)	■	■
Артеріальна гіпертензія	10 (2,3)	6 (1,4)	■	■
Гіпонатріємія	9 (2,1)	6 (1,4)	■	■
Втома	11 (2,5)	4 (0,9)	■	■

Зменшення кількості тромбоцитів	3 (0,7)	9 (2,1)	■	■
---------------------------------	---------	---------	---	---

Найчастішим ПЯ 3–4-го ступеня була нейтропенія (pola+R-CHP - 28,3 %; R-CHOP - 30,8 %).

Частка пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне серйозне ПЯ (СПЯ) була порівняною між групами лікування (pola+R-CHP - 34,0%; R-CHOP - 30,6%). Найчастішим СПЯ була фебрильна нейтропенія, яка спостерігалася у 9,9 % і 6,4 % пацієнтів у групах pola+R-CHP та R-CHOP відповідно.

Частка пацієнтів, у яких виникли ПЯ, що призвели до зменшення дози будь-якого з досліджуваних препаратів, була нижчою в групі pola+R-CHP (9,2%), ніж у групі R-CHOP (13,0%). Ця різниця була зумовлена переважно вищою частотою ПЯ, пов'язаних із периферичною нейропатією, що призвели до зменшення дози в групі R-CHOP.

Частка пацієнтів, у яких розвинулася периферична нейропатія будь-якого ступеня в групі pola+R-CHP була порівняною з групою R-CHOP (52,9 % та 53,9 % відповідно); у більшості випадків відзначалася периферична нейропатія 1-го ступеня. Дуже небагато пацієнтів припинили лікування через периферичну нейропатію (0,2 % в групі pola+R-CHP та 0,9 % у групі R-CHOP). Відсоток пацієнтів із периферичною нейропатією, яка призвела до зниження дози, був меншим серед тих, хто отримував полатузумабу ведотин, ніж серед тих, хто отримував вінкристин (4,4 % проти 8,0 %).

Частка пацієнтів, у яких виникли ПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату полатузумаб в групі pola+R-CHP (4,4 %), була зіставною з часткою пацієнтів, у яких виникли ПЯ, що призвели до припинення прийому вінкристину в групі R-CHOP (5,0 %).

Оновлені дані з безпеки, які стосуються ПЯ, що призвели до припинення лікування (ССОД 15 червня 2022 р.), не відрізняються від даних у первинному аналізі безпеки.

Враховуючи те, що на момент останнього зрізу даних (15 червня 2022р.) для когорти пацієнтів з МПІ 3-5 (цільова популяція) доступні лише загальні показники ПЯ 3-4-го ступенів (без уточнення структури та частоти окремих ПЯ), було додатково проаналізовано та порівняно частоту виникнення ПЯ різних ступенів в загальній когорті (МПІ 2-5) та когорті пацієнтів з МПІ 3-5. Під час проведення аналізу, було з'ясовано, що різниця розбіжностей у виникненні ПЯ у досліджуваних когортах знаходиться у межах 5%, тобто не є суттєвою (Таблиця 8)

Таблиця 8 – Порівняння ПЯ 3-4 ступеня у загальній когорті МПІ 2-5 та підгрупі з МПІ 3-5 (Дата зрізу бази даних 15 червня 2022 р.)

ПЯ	R-CHOP N = 271	pola+R-CHP N = 269
ІПІ 3-5		
3–4-го ступеня	■	■

IPI 2-5		
5-го ступеня	■	■
3-5-го ступеня	■	■
3-4-го ступеня	■	■
IPI 3-5 vs IPI 2-5	■	■
	■	■

Профіль безпеки серед пацієнтів з раніше нелікованою ДВКЛ та статусом **МПІ 3-5 (цільова популяція)**, включених в дослідження POLARIX, представлено в таблиці 9.

Таблиця 9 – Огляд профілю ПЯ в пацієнтів з МПІ 3–5, включених у дослідження POLARIX: дата зрізу бази даних, 15 червня 2022 р.

	R-CHOP N = 271	pola+R-CHP N = 269
Загальна кількість пацієнтів з ≥ 1 ПЯ, n (%)	■	■
ПЯ 5 ступеня	■	■
ПЯ 3–4 ступеня	■	■
Серйозні ПЯ	■	■
ПЯ, що призводили до припинення лікування (будь-якого)	■	■
ПЯ, що призводили до зменшення дози будь-якого досліджуваного лікарського засобу	■	■
ПЯ, що призводили до припинення прийому полатузумабу ведотину / плацебо	■	■

Заявником зроблені наступні висновки щодо порівняльної безпеки схем pola+R-CHP та R-CHOP у пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (IPI) 3-5:

- у дослідженні POLARIX полатузумаб в комбінації з R-CHP загалом добре переносився пацієнтами з ДВКЛ, які раніше не отримували лікування, а прояви токсичності були контрольованими;
- профіль безпеки схеми pola+R-CHP був зіставним із профілем R-CHOP і відповідав відомим профілям безпеки кожного окремого компонента та основного захворювання;
- частота побічних явищ (ПЯ), що призвели до припинення лікування, була порівнянною між групами лікування, а частота ПЯ, що призвели до зниження дози будь-якого з препаратів, була нижчою в групі pola+R-CHP, що зумовлено меншою кількістю випадків зниження дози у зв'язку з розвитком периферичної нейропатії; це свідчить про те, що переносимість лікування за схемою pola+R-CHP була зіставною, а за методами описової статистики кращою, ніж переносимість R-CHOP;

- профіль безпеки у підгрупі пацієнтів МПІ (PI) 3-5 був співставним з загальною популяцією, жодних нових сигналів безпеки виявлено не було;
- оцінка співвідношення користі-ризиків застосування *rola*+R-CHP у пацієнтів із ДВКЛ, які раніше не лікувалися, є позитивною, особливо для пацієнтів з МПІ 3-5.

Уповноваженим органом був проведений аналіз результатів порівняльної безпеки у дослідженні POLARIX через 2 та 3 роки спостереження. За наявними даними, серед побічних явищ, які виникли у ≥ 10 % пацієнтів ІТТ-популяції лише частота фебрильної нейтропенії була вищою в групі *rola*+R-CHP (14,3 %), ніж у групі R-CHOP (8,0 %), частота виникнення інших побічних явищ була співставною, серед них найпоширенішою була нудота. Серед ПЯ 3–4-го ступеня, які виникли у ≥ 2 % пацієнтів ІТТ-популяції найпоширенішим була нейтропенія (*rola*+R-CHP - 28,3%; R-CHOP - 30,8%), децю частіше в групі *rola*+R-CHP виникали анемія та фебрильна нейтропенія. Незважаючи на те, що частка пацієнтів, у яких розвинулася периферична нейропатія будь-якого ступеня в групі *rola*+R-CHP була порівняною з групою R-CHOP (52,9 % та 53,9 % відповідно), кількість пацієнтів із периферичною нейропатією, яка призвела до зниження дози, була меншою серед тих, хто отримував полатузумабу ведотин, ніж серед тих, хто отримував вінкристин (4,4 % проти 8,0 %). Через 3 роки спостереження результати були співставними з 2-річними даними. При порівнянні ПЯ 3-4 ступеня у загальній когорті пацієнтів з МПІ 2-5 та підгрупі з МПІ 3-5, яка є цільовою популяцією, різниця розбіжностей у виникненні ПЯ у досліджуваних когортах знаходиться у межах 5%, що не є суттєвим.

За результатами знайденого уповноваженим органом 5-річного спостереження за пацієнтами дослідження POLARIX (та додатково за 121 пацієнтом з китайської когорти) профілі безпеки були порівнюваними між схемами *rola*-R-CHP і R-CHOP, включаючи частоту ПЯ 3–5 ступеня. Менше вторинних зловласних новоутворень спостерігалось при застосуванні *rola*-R-CHP (n=5) порівняно з R-CHOP (n=12). Під час тривалого спостереження не спостерігалось нових сигналів безпеки; подібні показники нових серйозних побічних ефектів були зареєстровані для *rola*-R-CHP і R-CHOP (1,8% і 2,2% відповідно). Про нові випадки периферичної нейропатії не повідомлялося. Серйозні інфекції виникли у 4 пацієнтів (0,8%) групи *rola*-R-CHP проти 1 (0,2%) пацієнта з групи R-CHOP.

Уповноважений орган погоджується із заявником, що за наявними даними профіль безпеки є порівнюваним між групою *rola*+R-CHP та R-CHOP, співвідношення користі-ризиків застосування *rola*+R-CHP у пацієнтів із ДВКЛ, які раніше не лікувалися, є позитивним.

Полатузумабу ведотин не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**⁴².

⁴² URL: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України полатузумабу ведотин не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)⁴³.

В реєстрі медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна” затвердженого Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року № 866⁴⁴, проте як зазначено в досьє, в зазначеному уніфікованому клінічному протоколі відсутня інформація щодо застосування лікарського засобу полатузумабу ведотину.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується полатузумабу ведотин як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою ДВКЛ:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), В-клітинні лімфоми, редакція 1.2024 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas)⁴⁵.

Уповноваженим органом інформація представлена з оновленої версії практичних рекомендацій - редакція 1.2025 — Грудень 20, 2024

Пацієнтам з ДВКЛ як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати:

- 1) Стадії I-II (за винятком II стадії з поширеною мезентеріальною хворобою):
- R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин та преднізон). У випадку RCHOP-21 можна розглянути можливість збільшення дози ритуксимабу до 500 мг/м² у пацієнтів >60 років чоловічої статі при народженні.
 - Pola-R-CHP (полатузумабу ведотин, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон), модифікований за стадією IPI (smIPI) >1 (категорія 1). Пацієнти з відомою гістологічною трансформацією індолентної лімфоми в анамнезі не були включені в дослідження POLARIX;

2) Стадія II (з поширеною мезентеріальною хворобою) або III-IV стадія:

Бажані схеми лікування

- RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон) (категорія 1). У випадку RCHOP-21 можна розглянути можливість збільшення дози ритуксимабу до 500 мг/м² у пацієнтів >60 років чоловічої статі при народженні.
- Pola-R-CHP (полатузумаб ведотинпік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон), IPI ≥2 (категорія 1). Пацієнти з відомою гістологічною трансформацією індолентної лімфоми в анамнезі не були включені в дослідження POLARIX.

Інші рекомендовані схеми

- EPOCH скоригований за дозою (етопозид, преднізон, вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб.

⁴³ URL:<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

⁴⁴ URL:https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpm_d_limfomy.pdf

⁴⁵ Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), В-клітинні лімфоми, 2024, URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

2. Рекомендації Німецького товариства гематології та медичної онкології, Дифузна В-великоклітинна лімфома, січень 2024. German Society for Haematology and Medical Oncology. Diffuse Large B-Cell Lymphoma⁴⁶.

Захворюваність на дифузну В-великоклітинну лімфому становить приблизно 7 випадків на 100 000 жителів на рік.

Для визначення стадії використовують класифікацію Енн-Арбор. Виявлення проявів лімфоми найбільш достовірно досягається за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням контрастного препарату 18-фтордезоксиглюкози (ФДГ). ФДГ-ПЕТ є міжнародним стандартом для визначення ступеня проявів лімфоми та оцінки результатів лікування. Зазвичай виконується ПЕТ/КТ всього тіла, в якому патологічні накопичення глюкози (ПЕТ-компонент) зіставляються з анатомічними структурами (КТ-компонент). Результат ПЕТ/КТ описується за допомогою класифікації Лугано, заснованої на класифікації Енн-Арбор. ПЕТ/КТ може надати додаткову інформацію про інфільтрацію кісткового мозку та стадіювання при постановці діагнозу, що призводить до так званого «підвищення стадії» приблизно у 20 % випадків. Метаболічно активний об'єм є додатковим прогностичним і предиктивним параметром при постановці діагнозу.

Прогноз оцінюється за допомогою Міжнародного прогностичного індексу (ІРІ). ІРІ включає фактори віку ($\leq$ vs. > 60 років), загального стану (ECOG 0 - 1 vs. ≥ 2), стадії за Ann Arbor (I, II vs. III, IV), ураження екстранодальних органів (0 - 1 vs. ≥ 2 екстранодальних ділянок) та ЛДГ ($\leq$ vs. $>$ верхньої межі норми), визначаючи в кожному випадку сприятливий vs. несприятливий статус (що відповідає 0 vs. 1 балу відповідно). За ступенем тяжкості виділяють чотири групи ризику: 0 - 1 бал - низький ризик (загальне виживання через 3 роки - 91%); 2 бали - низький проміжний (81%); 3 бали - високий проміжний (65%); 4 - 5 балів - високий (59%).

ДВКЛ та пов'язані з нею захворювання виліковні, але якщо їх не лікувати, вони швидко призводять до летального результату. Метою лікування є одужання.

Терапія першої лінії проводиться 6 циклами схеми СНОР і 8 дозами ритуксимабу (R-СНОР) або схемами, подібними до R-СНОР. Протокол СНОР однаково ефективний порівняно з більш складними схемами лікування, однак R-СНОР краще переноситься. Додавання ритуксимабу покращило загальну виживаність лікування в усіх підгрупах. Додавання ритуксимабу покращило загальну виживаність лікування в усіх підгрупах. У рандомізованих дослідженнях було випробувано два варіанти протоколу R-СНОР, які дають співставні результати щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності: 8 циклів з інтервалом 21 день або 6 циклів з інтервалом 14 днів з подальшим введенням 2 додаткових доз ритуксимабу. Останній варіант вимагає введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ). Різні дослідження показали, що 6 циклів з інтервалом 21 день не поступаються 8 циклам R-СНОР. Тому 6 циклів R-СНОР-21 є міжнародним стандартом. У пацієнтів молодшого віку

⁴⁶ Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphoma,
URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

(60 років і молодше) без фактора ризику IPI і без об'єму лікування слід скоротити до 4 циклів R-CHOP з 2 додатковими дозами ритуксимабу без будь-якого погіршення ефективності.

У пацієнтів з підвищеним ризиком (IPI 2-5) 6 курсів R-CHP (без вінкристину) у комбінації з полатузумабом ведотином з подальшим введенням двох курсів ритуксимабу показали значне покращення виживаності без прогресування порівняно зі стандартною терапією з 6 курсами R-CHOP і двома курсами ритуксимабу.

3. Клінічна настанова Іспанського товариства медичної онкології та онкологічної групи з лікування та вивчення лімфом: Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, 2022. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma⁴⁷.

Ця настанова базується на відповідних опублікованих дослідженнях і на основі консенсусу десяти експертів-онкологів з лікування лімфом GOTEL (Онкологічна група з лікування та вивчення лімфом) та SEOM (Іспанське товариство медичної онкології).

Початкову оцінку та визначення стадії слід проводити відповідно до класифікації Лугано, згідно з якою ПЕТ-КТ є рекомендованим методом візуалізації для визначення стадії та оцінки відповіді (IA).

Лікування **обмеженої стадії** ДВКЛ (зазвичай визначається як стадії I і II за класифікацією Енн-Арбор):

- 1) несприятливі прогностичні фактори (mIPI) 0-1: R-CHOP × 4 (IIA).
- 2) ≥ 2 несприятливих прогностичних факторів mIPI:
 - традиційне лікування: R-CHOP × 3 + променева терапія або R-CHOP × 6 (IIA);
 - терапія, адаптована до ризику (IIC):
 - R-CHOP × 4, якщо ПЕТ після 3-х циклів негативний
 - R-CHOP × 6 або R-CHOP × 3 + ПТ, якщо ПЕТ після 3-х циклів-позитивний
- 3) Об'ємне захворювання (≥ 7,5-10 см): R-CHOP × 6 + радіотерапія (2A).

Стандартом лікування першої лінії терапії ДВКЛ на **пізній стадії** залишається схема R-CHOP кожні 21 день (R-CHOP-21), 8 циклів. Її заміну можна взяти до уваги у майбутньому на схему полатузумаб+CHP, якщо це буде схвалено регуляторними органами Іспанії (клас рекомендацій IA).

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації.

4. Рекомендації Британського товариства гематологів щодо лікування вперше діагностованої великоклітинної В-клітинної лімфоми, 2024. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Guideline⁴⁸.

⁴⁷ Клінічна настанова Іспанського товариства медичної онкології та онкологічної групи з лікування та вивчення лімфом: Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, 2022. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03206-5>

⁴⁸ Рекомендації Британського товариства гематологів щодо лікування вперше діагностованої великоклітинної В-клітинної лімфоми, 2024. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.19273>

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з використанням фтордезоксиглюкози (ФДГ) у поєднанні з низькодозовою комп'ютерною томографією (КТ) є рекомендованим методом візуалізації для визначення стадії В-великоклітинних лімфом. У більшості випадків КТ з підсиленням контрастуванням не дає додаткових переваг.

Пацієнтам віком < 80 років із захворюванням I/II стадії та IPI ≥ 2 :

- 6 шість циклів RCHP-полатузумаб ведотин або R-CHOP з подальшою ПЕТ-КТ в кінці лікування (1B);*
- розглянути можливість консолідації променевої терапії відповідно до об'єму та розповсюдження основного захворювання, відповіді на лікування та ризиків опромінення (ISRT 30 Гр в 15 фракціях) (2B).*

Для лікування пацієнтів з поширеною стадією (advanced-stage) В-великоклітинної лімфому:

- для всіх пацієнтів розглянути участь в клінічних дослідженнях (клас рекомендацій 2A);*
- шість циклів R-CHP+полатузумаб ведотин в якості лікування першої лінії для пацієнтів з вперше виявленим захворюванням, яким можливе проведення повної хіміотерапії, з балом за шкалою ECOG PS ≤ 2 та балом за шкалою IPI 2-5 (клас рекомендацій 1A). R-CHOP також може розглядатися як варіант для таких пацієнтів (клас рекомендацій 2A);*
- шість циклів R-CHOP як лікування першої лінії пацієнтам з III/IV стадією захворювання і балом IPI 1 (клас рекомендацій 1A).*

Отже, лікарський засіб полатузумабу ведотин в комбінації з R-CHP рекомендований для застосування у пацієнтів з раніше не лікованою ДВКЛ та МПІ (IPI) 2-5 за даними клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024, рекомендацій Німецького товариства гематології та медичної онкології, 2024, рекомендацій Британського товариства гематологів, 2024. ПЕТ-КТ є рекомендованим методом візуалізації для встановлення стадії ДВКЛ та оцінки відповіді на лікування.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для визначення ефективності витрат полатузумабу ведотину у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном (polo+R-CHP), за даними досьє, було використано метод “витрати-користь” (cost-utility), що дозволяє оцінити додані роки життя скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту полатузумабу ведотин.

Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” був зумовлений визначеною позитивною різницею в ефективності (виживаність без прогресування) для пацієнтів віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і

статусом IPI 3-5, що досягається при застосуванні полатузумабу ведотину у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном (pola+R-CHP) порівняно зі схемою ритуксимаб + циклофосфамід + преднізолон + доксорубіцин + вінкрестин (R-CHOP) (публікація Tilly *et al.*, 2022⁴⁹, внутрішні дані компанії Roche). Оскільки пацієнти, які перенесли прогресування, мають гіршу якість життя за тих, хто не переніс прогресування захворювання⁵⁰ - відповідні стани здоров'я мають різні показники корисності, тому заявником представлено результати щодо ефективності лікування у роках життя, скоригованих на якість.

Фармакоєкономічний аналіз проведено на основі глобальної моделі, що підтверджена зовнішніми експертами, перевірена незалежною третьою стороною та рекомендована для використання в інших країнах, за умови адаптації даних.

Для фармакоєкономічного аналізу, в т. ч. моделювання заявником була розроблена модель Маркова з використанням підходу розділеної виживаності (partitioned survival model). Розроблена модель ґрунтується на структурі з трьох станів. Відправною точкою моделі є стан без прогресування (PFS). У кожному циклі пацієнти можуть або залишатися у стані “без прогресування”, або переходити до стану “після прогресування” (PD) чи до стану “смерть” (Death). Пацієнти, у яких спостерігається прогресування, можуть залишатися в стані прогресування або переходити до стану смерті, але ніколи не повертатися до стану без прогресування. Усі пацієнти згодом переходять у стан смерті.

Частка пацієнтів у стані прогресування (PD) в певний момент часу розраховувалась як різниця між часткою пацієнтів, які залишаються живими та часткою пацієнтів, які залишаються у стані без прогресування (PFS).

Довжина циклу моделі Маркова - 1 тиждень, що підходить для хронічних захворювань, часовий горизонт моделі - 42 роки (пожиттєвий), що достатньо для відображення і моделювання клінічно значущих результатів та відповідає характеру захворювання.

Результати фармакоєкономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 10.

Таблиця 10 – Результати фармакоєкономічного аналізу полатузумабу ведотину у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: полатузумабу ведотин у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном (pola+R-CHP). Компаратор: ритуксимаб + циклофосфамід + преднізолон + доксорубіцин + вінкрестин (R-CHOP). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.

⁴⁹ Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363. URL: doi: 10.1056/NEJMoa2115304..

⁵⁰ Application for the assessment of polatuzumab vedotin (Polivy) in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone for first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma. E-page 76: URL: <https://medicinraadet.dk/media/q1pdzowk/bilag-til-anbefaling.pdf>

2	Контекст дослідження	Пацієнти віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом IPI 3-5.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 42 роки (пожиттєвий). Початковий середній вік пацієнта становить 58 років, відповідно до вікового розподілу пацієнтів з ДВКЛ за даними Національного канцер-реєстру України (Бюлетень Національного канцер-реєстру № 25 - "Рак в Україні, 2022-2023"; "Кількість випадків захворювання на ЗН у статеві-вікових групах") ⁵¹ .
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності (для підгрупи зі статусом IPI 3-5) та безпеки (загальна популяція): дослідження POLARIX (публікація Tilly et al., 2022, внутрішні дані Roche). Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на опублікованих даних щодо корисності у Додатку до рекомендацій Датської ради з лікарських засобів щодо полатузумабу ведотину для лікування першої лінії ДВКЛ ⁵² , яке своєю чергою посиляється на дослідження якості життя пацієнтів в межах дослідження GOYA для IPI 3-5. Дані щодо зменшення корисності: звіт Групи оцінки технологій Британського медичного журналу (BMJ-TAG) ⁵³ . За результатами економічної оцінки у межах пожиттєвого часового горизонту було отримано результат: • 12,427 LYG для pola+R-CHP • 12,058 LYG для R-CHOP • 9,739 QALY для pola+R-CHP • 9,360 QALY для R-CHOP Pola+R-CHP для пацієнтів віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом IPI 3-5 з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,369 LYG та 0,378 QALY порівняно зі схемою R-CHOP.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби; • витрати на медичні вироби, розчинники та премедикацію; • витрати на моніторинг та діагностику; • витрати на медичні послуги; • витрати на лікування побічних реакцій. Непрямі витрати не включені в модель. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна полатузумабу ведотину становить 62 787,13 грн за порошок для концентрату для р-ну д/інф у флаконі по 30 мг; 293 009,90 грн за порошок для концентрату для р-ну д/інф у флаконі по 140 мг (наказ МОЗ України від 23.02.2024 №320 ⁵⁴). Витрати на полатузумабу ведотин розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за флакон по 30 мг та ██████ грн за флакон по 140 мг. Ціни на ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та вінкрестин обрані відповідно до останніх наказів ДП «Медичні закупівлі України» про розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих на 2023 рік та становлять:

⁵¹ URL:http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/ZAHV.pdf

⁵² URL:<https://medicinraadet.dk/media/q1pdzowk/bilag-til-anbefaling.pdf>

⁵³ Epcoritamab for treating relapsed or refractory large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [ID4045]. NICE Evidence Review Group Report. E-page 168: URL:<https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2044752>

⁵⁴ URL:<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23022024--320-pro-deklaruvannya-zmini-optovo-vidpusknihi-cin-na-likarski-zasobi-stanom-na-21-ljutogo-2024-roku>

		857,50 грн та 3 683,00 грн за концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл ритуксимабу по 10 мл та по 50 мл концентрату у флаконі відповідно^{55, 56}; 227,15 грн та 485,69 грн за порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг та по 1 г циклофосфаміду у флаконі відповідно^{57, 58}; 491,51 грн за концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл доксорубіцину по 50 мл (100 мг) у флаконі⁵⁹; 159,62 грн за розчин для ін'єкцій, 1 мг/мл вінкристину по 1 мл у флаконі⁶⁰. Ціна на преднізолон, таблетки 5 мг, обрана відповідно до останніх даних закупівель електронної системи публічних закупівель Prozorro станом на 2024 рік та становить 142,66 грн за упаковку №40⁶¹. Отже, витрати на курс лікування pola+R-CHP на одного пацієнта (6 циклів pola+R-CHP + 2 додаткові цикли ритуксимабу в монотерапії з 21-денним циклом лікування) становлять ██████████ грн, з яких ██████████ грн - витрати на полатузумабу ведотин. Витрати на курс лікування схемою R-CHOP (6 циклів R-CHOP + 2 додаткові цикли ритуксимабу в монотерапії з 21-денним циклом лікування) становлять 53 711,24 грн, з яких 2 873,16 грн - витрати на вінкристин. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 42 роки із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 42 роки із дисконтуванням 3%: 432 618,41 грн. Різниця витрат: ██████████ грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/LYG, ██████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, в рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни на +/-10% таких вхідних параметрів як вартість схеми pola+R-CHP, вартість схеми R-CHOP, показники корисності (але не більше 1), показники зменшення корисності, вартість лікування прогресування захворювання, вартість лікування побічних реакцій, вартість медичних послуг, ставка дисконтування показників ефективності та витрат, вік пацієнта. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі - вартість схем терапії, вік пацієнта, ставка дисконтування та показники корисності, а отримані результати однофакторного аналізу чутливості підтверджують стійкість результатів фармакоеконімічного аналізу.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: - Початковий середній вік пацієнта з раніше нелікованою дифузною В - великоклітинною лімфомою і статусом IPI 3-5 становить 58 років, відповідно до вікового розподілу пацієнтів з ДВКЛІ за даними Національного канцер-реєстру України. <i>У дослідженні POLARIX (внутрішні дані Roche) надана лише медіана віку пацієнтів зі статусом IPI 3-5, що складає ██████████ років.</i> - Розрахунок курсової потреби у препаратах в умовах відсутності локальних даних, проводився на основі РКД POLARIX, відповідно до якого вага пацієнтів складала 75,92 кг і площа поверхні тіла пацієнта – 1,86 м².

⁵⁵ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240704_245498.pdf

⁵⁶ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240705_842498.pdf

⁵⁷ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240628_657218.pdf

⁵⁸ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20230828_426446.pdf

⁵⁹ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20231117_956279.pdf

⁶⁰ URL:https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20231117_956279.pdf

⁶¹ URL:<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-10-23-000587-a>

		3. В умовах відсутності деталізації інформації щодо частоти виникнення побічних явищ у підгрупі пацієнтів зі статусом IPI 3-5, при фармакоекономічних розрахунках заявником було зроблено припущення, що частота виникнення ПЯ у когорті пацієнтів з IPI 3-5, співставна з частотою виникнення ПЯ у загальній популяції. 4. В умовах відсутності локальних даних, якість життя пацієнтів, які визначались вилікуваними після 2-х років спостереження, співставляється до якості життя населення загальної популяції Польщі (референтна та територіально наближена країна), а при розрахунках використовуються відповідні набори даних норм показників корисності, що встановлені для вікових груп населення Польщі. 5. Фармакоекономічна модель розроблена на основі консервативного сценарію та припускає, що пацієнти, які не прогресують після 2-х років лікування, не мають надлишкової смертності порівняно із загальною популяцією. 6. У фармакоекономічній моделі для підвищення надійності екстраполяції даних кривих PFS на часовий горизонт моделі було використано консервативний підхід, що передбачав співставлення даних в гілці дослідження POLARIX (R-CHOP) через 42 місяці із зовнішніми даними з гілки R-CHOP з дослідження GOYA⁶² (ризик виникнення події PFS через 42 місяці був оцінений на основі можливості зіставлення популяції R-CHOP з дослідження POLARIX з подібною популяцією в дослідженні GOYA з наступним обранням найкращої параметричної функції для екстраполяції). Обмеження дослідження: 1. Незрілі дані щодо OS, які ще не відображають перевагу, яку було досягнуто у PFS, а довгострокова OS є невизначеною. 2. В Україні відсутні дані офіційної статистики щодо середнього віку пацієнтів з ДВКЛ і статусом IPI 3-5. 3. Вітчизняні стандарти лікування ДВКЛ в Україні є застарілими, тому ідентифікація витрат на етапі аналізу витрат була проведена з урахуванням думки вітчизняних фахівців.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування схеми pola+R-CHP забезпечує додаткові 0,369 LYG та 0,378 QALY порівняно зі схемою R-CHOP, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 42-річного часового горизонту.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні схеми pola+R-CHP при раніше нелікованій дифузній В - великоклітинній лімфомі і статусом IPI 3-5 становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY, що у ██████████ разів перевищує поріг ефективних витрат.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія pola+R-CHP характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (перевищують 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) порівняно зі схемою R-CHOP, що визначає витрати як неефективні.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶³.

⁶² Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, Sahin D, Sellam G, Vitolo U. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. J Hematol Oncol. 2020 Jun 6;13(1):71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.

⁶³ URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Для отримання довгострокових оцінок ефективності у фармакоекономічній моделі виконується екстраполяція даних щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності. У контексті використання результатів незапланованого підгрупового аналізу та незрілих даних OS (3-річні результати) така екстраполяція збільшує невизначеність навколо довгострокових результатів виживаності без прогресування та загальної виживаності, що слід інтерпретувати з обережністю.

2. Заявником не було надано детального опису методології зіставлення популяцій із дослідження POLARIX та GOYA для валідації екстраполяції кривої PFS для гілки R-CHOP на обраний горизонт моделювання (обрання найкращого параметричного розподілу). Про будь-яке узгодження характеристик популяції з досліджень POLARIX та GOYA для пацієнтів з IPI 3-5 (цільова популяція), які можуть впливати на результати валідації екстраполяції кривої, не було повідомлено. З огляду на вищезазначене, слід з обережністю ставитись до підходу вибору параметричного методу екстраполяції.

3. Використані заявником показники корисності для станів здоров'я у представленій фармакоекономічній моделі ґрунтувались на опублікованих даних щодо корисності у Додатку до рекомендацій Датської ради з лікарських засобів щодо полатузумабу ведотину для лікування першої лінії дифузної В-великоклітинної лімфони⁶⁴, що водночас посиляється на дослідження якості життя пацієнтів в межах дослідження GOYA для IPI 3-5, хоча відповідно до пункту 4.3.5 Настанови, при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння. Такі дані також були представлені у вищезазначеному джерелі.

Заявником обґрунтовано обрання такого підходу різницею в методології реєстрації даних в цих дослідженнях, що призводить до завищення оцінки корисності у стані прогресування для пацієнтів з дослідження POLARIX - дані щодо корисності не були предметом дослідження POLARIX у випадку прогресування захворювання після завершення лікування, а випадки, коли такі дані зафіксовано будь-які дані EQ-5D, відбувалися під час візитів до лікаря протягом кількох днів після появи ознак прогресування. і лише незначна частка пацієнтів повідомила дані EQ-5D після початку терапії 2-ї лінії. На противагу, у протоколі дослідження GOYA, було зазначено, що після прогресування хвороби всі пацієнти повинні бути включені в Early Follow-Up Termination/Follow-Up Completion Visit, де збиралися дані EQ-5D-3L. Визначення критеріїв прогресування хвороби було ідентичним в дослідженнях GOYA та POLARIX.

⁶⁴ URL: <https://medicinraadet.dk/media/q1pdzowk/bilag-til-anbefaling.pdf>

Уповноважений орган приймає підхід заявника щодо використання показників корисності з дослідження GOYA, зазначаючи, що він є прийнятним, хоч і має певні обмеження, а використання показників корисності для станів здоров'я з дослідження POLARIX не значно збільшує інкрементальний показник ефективності витрат.

Отже, за результатами фахової експертизи наведені вище фактори мають вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER, проте витрати при врахуванні зазначених факторів залишаються неефективними.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу схеми терапії pola+R-CHP можливе, якщо ціна на лікарський засіб полатузумабу ведотин (порошок для концентрату для р-ну д/інф. у флаконі по 140 мг) буде знижена не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування полатузумабу ведотину у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори пов'язані з екстраполяцією кривих на часовий горизонт моделювання, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про кількість живих та померлих пацієнтів щороку, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість дорослих пацієнтів з раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою і статусом IPI 3-5, становить: у 2024 році – 351 особи, у 2025 році – 360 осіб, у 2026 році – 369 осіб, у 2027 році – 379 особи, у 2028 році – 389 особа.

Заявником у досьє представлено 2 сценарії впливу на бюджет: діючий сценарій (R-CHOP) та сценарій поступового переходу на заявлену медичну технологію.

Діючий сценарій відображає найпоширенішу клінічну практику використання порівнюваних медичних технологій впродовж найближчих 5 років, за якої дорослі пацієнти з раніше нелікованою дифузною В - великоклітинною лімфомою і статусом ІРІ 3-5 отримують лише лікарські засоби за схемою R-CHOP.

Новий сценарій упродовж наступних 5 років передбачає поступовий 20%-й щорічний перехід зі схеми R-CHOP на схему pola+R-CHP.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою дифузною В - великоклітинною лімфомою і статусом ІРІ 3-5 наведено у таблиці 11.

Таблиця 11 – Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника за умови поступового переходу на заявлену медичну технологію

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	351	360	369	379	389
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (схема R-CHOP)	351	360	369	379	389
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати схему Pola+R-CHP	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (схема R-CHOP)	281	216	148	76	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати схему Pola+R-CHP	70	144	221	303	389
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

- з них витрати на полатузумабу ведотин (порошок для концентрату для р-ну д/інф у флаконі по 140 мг)					
Вплив на бюджет полатузумабу ведотину, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на терапію за схемою *rola*+R-CHP, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на схему терапії з полатузумабу ведотином (порошок для концентрату для р-ну д/інф у флаконі по 140 мг) вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде ██████████ в перший рік аналізу і ██████████ в наступні чотири роки аналізу ██████████.

При застосуванні сценарію поступового переходу на заявлений лікарський засіб витрати на полатузумабу ведотин будуть перевищувати рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з ██████████ року аналізу.

При 100% покритті витрат на розраховану заявником загальну кількість дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою і статусом IPI 3-5 вплив на бюджет щодо витрат на полатузумабу ведотин (порошок для концентрату для р-ну д/інф. у флаконі по 140 мг) буде ██████████ у всі роки аналізу, а витрати на полатузумабу ведотин будуть перевищувати рекомендоване порогове значення для оцінки ступеня фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з ██████████ року аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для пацієнтів з досліджуваною нозологією може бути потенційно більшою.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування схеми *rola*+R-CHP призводить до додаткових витрат порівняно зі схемою R-CHOP в діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн при поступовому переході пацієнтів на схему терапії із полатузумабу ведотином. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ при поступовому переході буде ██████████ в перший рік аналізу і ██████████ в наступні чотири роки аналізу.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Цільовою популяцією в досьє заявником обрано дорослих пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ та МПІ (IPI) 3-5. Для демонстрації клінічних та економічних переваг застосування полатузумабу ведотину разом із схемою R-CHP (pola+R-CHP) в якості технології порівняння (компаратора) заявником було обрано схему R-CHOP (6 циклів R-CHOP + 2 цикли ритуксимабу) зважаючи на міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів з вперше діагностованою ДВКЛ, інформацію про найбільш вживані схеми лікування даної когорти пацієнтів в Україні та дані державних закупівель. Уповноважений орган підтверджує коректність вибору компаратора для заявленої цільової популяції.

Порівняльна клінічна ефективність та безпека застосування схеми pola+R-CHP порівняно зі схемою R-CHOP у досьє заявником надана за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази III POLARIX. Клінічні переваги із статистично значимою різницею застосування схеми pola+R-CHP наявні лише щодо первинної кінцевої точки виживаності без прогресування (PFS). Серед пацієнтів, які отримували pola-R-CHP, відзначалося зменшення ризику прогресування захворювання, рецидиву або смерті (первинна кінцева точка - PFS) на 30% порівняно з пацієнтами, які отримували R-CHOP у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 (цільова популяція). На момент первинного аналізу показники 2-річної PFS у пацієнтів з ДВКЛ та МПІ (IPI) 3-5 становили 75,2 % у групі pola+R-CHP та 65,1 % у групі R-CHOP (HR 0,7; 95 % CI Вальда 0,5–0,9; публікація Tilly H, 2022). У горизонті спостереження 3 роки різниця PFS між групами у загальній популяції склала [REDACTED] і відповідно [REDACTED] у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 на користь pola-R-CHP, показники 3-річної PFS становили [REDACTED] у групі pola+R-CHP та [REDACTED] у групі R-CHOP [REDACTED]. Частка пацієнтів з МПІ 3-5, в яких досягнуто повну відповідь (CR) в кінці лікування (методом ПЕТ-КТ), [REDACTED]

[REDACTED], різниця часток пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь (CR) становить [REDACTED]. Також не було продемонстровано переваг застосування полатузумабу ведотину на загальну виживаність (OS) у підгрупі пацієнтів з МПІ 3-5 (цільова популяція): 3-річна OS склала [REDACTED] у групі, що отримувала pola-R-CHP, порівняно з [REDACTED] у групі R-CHOP: стратифіковане HR [REDACTED] (внутрішні дані компанії Roche). Дані щодо OS (загальної виживаності) були незрілими; не відбулося необхідної кількості подій, щоб статистична потужність була достатньою для виявлення переваг у показниках OS.

Уповноважений орган зауважує, що у дослідженні POLARIX відповідно до критеріїв включення брали участь пацієнти з раніше нелікованою ДВКЛ та статусом МПІ 2-5, лише 62% пацієнтів мали статус МПІ 3-5, що відповідає цільовій популяції. Таким чином, всі представлені заявником клінічні переваги для цільової

популяції засновані на підгруповому аналізі залежно від статусу за МПІ (IPI), що використовувався як фактор стратифікації в схемі рандомізації дослідження POLARIX. Проте, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 Висновку, аналіз підгруп є пошуковим, дослідження POLARIX за його дизайном не було призначеним для демонстрації статистично значущих відмінностей в підгрупах (тобто рівень альфа не був визначений для ефектів у підгрупах), тому слід з обережністю підходити до інтерпретації результатів аналізу ефективності у підгрупи пацієнтів з МПІ 3-5.

Профіль безпеки схеми pola+R-CHP у загальній популяції дослідження (пацієнти з МПІ 2-5) був зіставним із профілем R-CHOP, як і в підгрупі пацієнтів МПІ (IPI) 3-5. Частота побічних явищ (ПЯ), що призвели до припинення лікування, була порівнянною між групами лікування, а частота ПЯ, що призвели до зниження дози будь-якого з препаратів, була нижчою в групі pola+R-CHP, що зумовлено меншою кількістю випадків зниження дози у зв'язку з розвитком периферичної нейропатії. Уповноважений орган погоджується із висновками заявника, що профіль безпеки є порівнюваним між групою pola+R-CHP та R-CHOP, що за наявними даними від заявника є коректним.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування схеми pola+R-CHP (заміна вінкристину в схемі R-CHOP на полатузумабу ведотину) у дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою і статусом IPI 3-5 має додану користь, проте є більш витратним порівняно із схемою R-CHOP, що відображає поточну практику лікування таких пацієнтів в Україні, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Заявником було встановлено, що кількість дорослих пацієнтів з раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою і статусом IPI 3-5, становить: у 2024 році – 351 особи, у 2025 році – 360 осіб, у 2026 році – 369 осіб, у 2027 році – 379 особи, у 2028 році – 389 особа.

На підставі розрахунків, заявником було встановлено, що застосування схеми pola+R-CHP пов'язане з вищими витратами, порівняно із діючою практикою (схема R-CHOP), що є коректним – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів на терапію pola+R-CHP коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде [REDACTED] у перший рік впровадження, і [REDACTED] в наступні чотири роки [REDACTED].

Також слід враховувати, що розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування схеми

pola+R-CHP, що представлена у досьє, є орієнтовно мінімальною, тому додатковий вплив на бюджет потенційно може бути більшим.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ПОЛАЙВІ® - полатузумабу ведотин/Polatuzumab vedotin (порошок концентрату для розчину для інфузій по 30 мг або по 140 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/19838/01/01 та РП UA/19838/01/02 термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027), запропонованого для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ) з індексом МПІ (IPI) 3-5 у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема R-CHP), щодо можливості включення препарату до Переліку лікарських засобів, які закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хвороб», у т.ч. шляхом укладання договорів керованого доступу.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності полатузумабу ведотину для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ) з індексом МПІ (IPI) 3-5 у комбінації із ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема R-CHP) Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Порівняльна оцінка клінічної ефективності втручання ПОЛАЙВІ® у комбінації зі схемою R-CHP (pola+R-CHP) для лікування дорослих пацієнтів (≥18

років) із раніше нелікованою ДБКЛ та індексом МПІ (IPI) 3-5 проводилася за результатами дослідження POLARIX (публікації Tilly H., 2022; Herrera A.F., 2022; Friedberg J.W., 2022; внутрішні дані компанії Roche - Roche Internal POLARIX supplementary file). Дослідження POLARIX (GO39942) є багатоцентровим, рандомізованим, подвійно сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази III, у ході якого оцінюване втручання порівнювали з адекватним компаратором - схемою R-CHOP (ритуксимаб, преднізон і хіміотерапія: циклофосфамід, доксорубіцин і вінкристин), яка є стандартом в терапії ДБКЛ в Україні і світі. У дослідженні POLARIX брали участь неліковані пацієнти у віці від 18 до 80 років з CD20-позитивною ДБКЛ та вихідним показником МПІ (IPI) від 2 до 5. Отже, дослідження актуальне, відповідає заявленій меті, включає цільову популяцію хворих, оцінка клінічної ефективності технології відбувалася шляхом прямого порівняння, що відповідає вимогам.

На думку Експертного комітету, за результатами POLARIX, втручання pola+R-CHP показало клінічні переваги над компаратором, оскільки показники 2-річної PFS серед пацієнтів з ДБКЛ та МПІ (IPI) 2-5 становили 76,7 % (95 % CI 72,7-80,8) у групі pola+R-CHP та 70,2 % (95 % CI 65,8-74,6) у групі R-CHOP, застосування технології pola+R-CHP призвело до статистично значимого зниження ризику прогресування захворювання, рецидиву або смерті на 27 % (стратифіковане відношення ризиків (HR) 0,73; 95 % CI 0,57–0,95; $p = 0,02$). Показники 3-річної PFS підтвердили переваги досліджуваної технології, оскільки показник у групі pola-R-CHP становив 75,44% (95% CI 70,24-80,63) порівняно з 65,34% (95% CI 59,54-71,14) у групі R-CHOP. Доступні дані дослідження POLARIX з медіаною спостереження 60,9 місяця, згідно з якими 5-річна PFS становила 64,2% при застосуванні pola+R-CHP (95% CI: 58,78-69,53) проти 59,1% (95% CI: 53,87-64,40) для групи R-CHOP, що свідчить про перевагу схеми pola-R+CHP (HR 0,78; 95% CI: 0,623-0,980). Первинна кінцева точка дослідження (PFS) була досягнута. Також, за основною вторинною кінцевою точкою виживаності без подій (EFS) схема pola+R-CHP продемонструвала достовірне зниження ризику події EFS через 2 роки на 25 % (стратифіковане HR 0,75; 95 % CI 0,58–0,96; двостороннє значення $p = 0,0244$; двосторонній рівень значущості $\alpha = 0,05$), через 3 роки - на 21 % порівняно з групою R-CHOP (стратифіковане HR 0,79; 95 % CI 0,62-1,00).

Оскільки заявленою була популяція дорослих пацієнтів з нелікованою ДБКЛ та МПІ (IPI) 3-5, у рамках дослідження POLARIX було проведено окремий аналіз у цій підгрупі. Показники 2-річної PFS та 3-річної PFS у пацієнтів з ДБКЛ та МПІ (IPI) 3-5 були достовірно кращим у групі pola+R-CHP та становили [REDACTED] проти [REDACTED] у групі R-CHOP [REDACTED] і [REDACTED] проти [REDACTED] [REDACTED], що відповідає зниженню ризику прогресування захворювання, рецидиву або смерті на [REDACTED]. Разом з тим, за вторинною кінцевою точкою загальної виживаності (OS) схема pola+R-CHP [REDACTED]

Проте, PFS є достовірною сурогатною кінцевою точкою для оцінки OS (Shi Q et al., 2018), також відомо, що у пацієнтів, у яких не відбувалося події PFS протягом 24 місяців (PFS24), очікувана виживаність клінічно не відрізняється від такої у відповідних загальних популяціях. Експертний комітет вважає, що варто врахувати

і дані обсерваційного аналізу у рамках дослідження POLARIX, який показав, що пацієнти з групи pola+R-CHP потребували майже на 25% менше подальшого лікування, такого як променева, системна хіміотерапія та терапія CAR-T-клітинами, порівняно з пацієнтами, які отримували R-CHOP (38,3% порівняно з 61,7%).

Також проаналізовано профільні рекомендації щодо застосування препарату за заявленим показанням. У національному уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна” затверджені Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року № 86644, відсутня інформація щодо застосування лікарського засобу полатузумабу ведотину. Проте аналіз останніх міжнародних настанов показав, що лікарський засіб полатузумабу ведотин рекомендується у вигляді заявленої комбінації зі схемою R-CHP для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою ДВКЛ:

- у Клінічних практичних рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) “В-клітинні лімфоми, редакція 1.2024” для хворих зі стадією I-IV та з урахуванням модифікації за стадією МПІ (IPI) (smIPI) >1 та МПІ (IPI) ≥ 2 ;
- у Рекомендаціях Німецького товариства гематології та медичної онкології “Дифузна В-великоклітинна лімфома, січень 2024” для пацієнтів з підвищеним ризиком (МПІ (IPI) 2-5) рекомендована схема R-CHP (без вінкристину) у комбінації з полатузумабом ведотином;
- у Рекомендаціях Британського товариства гематологів щодо лікування вперше діагностованої великоклітинної В-клітинної лімфоми, 2024, для пацієнтів віком < 80 років із захворюванням I/II стадії та МПІ (IPI) ≥ 2 .

Результати POLARIX були послідовно використані у аналізі безпечності та при проведенні фармакоеконічного аналізу.

Безпечність:

Оцінка профілю безпеки для заявленої інтервенції у порівнянні з компаратором проводилася також за даними дослідження POLARIX (публікація Tilly H., 2022 та внутрішні дані компанії Roche) як для загальної популяції (пацієнти з ДВКЛ та статусом МПІ (IPI) 2-5), так і для підгрупи пацієнтів з МПІ (IPI) 3-5 (цільова популяція). Частка пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне ПЯ, достовірно не відрізнялася між групами лікування (pola+R-CHP - 97,9 %; R-CHOP - 98,4 %). Частка пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне серйозне ПЯ (СПЯ) також була співставною між групами лікування (pola+R-CHP - 34,0%; R-CHOP - 30,6%). Частка пацієнтів, у яких виникли ПЯ, що призвели до зменшення дози будь-якого з досліджуваних препаратів, була нижчою в групі pola+R-CHP (9,2%) порівняно з групою R-CHOP (13,0%) за рахунок вищої частоти периферичної нейропатії високого ступеня у групі R-CHOP. Частка пацієнтів, у яких виникли ПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, достовірно не відрізнялася між групами (у групі pola+R-CHP - 4,4 %, у групі R-CHOP 5,0 %). Для когорти пацієнтів з МПІ (IPI) 3-5 (цільова популяція) профіль безпеки був співставним з загальною популяцією дослідження, жодних нових сигналів безпеки виявлено не було. Через 3 роки спостереження результати були

співставними з 2-річними даними. За результатами 5-річного спостереження за пацієнтами дослідження POLARIX (та додатково за 121 пацієнтом з китайської когорти) профілі безпеки також достовірно не відрізнялися між схемами pola+R-CHP і R-CHOP, не спостерігалось нових сигналів безпеки; частки нових серйозних побічних ефектів були співставні для pola+R-CHP і R-CHOP (1,8% і 2,2% відповідно), про нові випадки периферичної нейропатії не повідомлялося, серйозні інфекції виникли у 4 пацієнтів (0,8%) групи pola+R-CHP проти 1 (0,2%) пацієнта з групи R-CHOP. Варто відзначити меншу частоту периферичної нейропатії високого ступеня та меншу кількість вторинних злоякісних новоутворень при застосуванні pola+R-CHP (4,4 % та n=5) порівняно з R-CHOP (8,0 % та n=12). На думку Експертного комітету, за наявними даними профіль безпеки між групами pola+R-CHP та R-CHOP загалом є співставним, співвідношення користі-ризик застосування pola+R-CHP у пацієнтів із ДВКЛ, які раніше не лікувалися, є позитивним.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Для оцінки ефективності витрат застосування заявленої комбінації ПОЛАЙВІ® зі схемою R-CHP було використано адекватний метод “витрати-користь” (cost-utility), відправною точкою моделі обраний стан без прогресування (PFS) на підставі визначеної позитивної різниці в ефективності (виживаність без прогресування) для пацієнтів віком ≥ 18 років з раніше нелікованою ДВКЛ і статусом МПІ (IPI) 3-5, що досягається при застосуванні pola+R-CHP порівняно зі схемою R-CHOP (публікація Tilly et al., 2022, внутрішні дані компанії Roche). За розрахунками заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні схеми pola+R-CHP при раніше нелікованій дифузній В - великоклітинній лімфомі і статусом МПІ (IPI) 3-5 становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY, що у ██████████ рази перевищує 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн, отже, технологія pola+R-CHP характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY у порівнянні зі схемою R-CHOP. Хоча підходи заявника до наведених розрахунків створюють певну невизначеність для результатів з можливим впливом на значення розрахованого заявником ICER, проте витрати при врахуванні зазначених факторів продовжують залишатися неефективними.

На думку Експертного комітету, варто врахувати, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні при застосування схеми терапії pola+R-CHP можливе, якщо ціна на лікарський засіб ПОЛАЙВІ® буде знижена не менше ніж на ██████████ від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████████ від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн). Враховуючи реальну потребу охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі, встановлено, що при

поступовому переході на схему pola+R-CHP вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде [REDACTED] в перший рік аналізу і [REDACTED] в наступні чотири роки аналізу.

Якість доказових даних:

Доказові дані щодо порівняльної ефективності та безпеки препарату ПОЛАЙВІ® у лікуванні ДВКЛ за схемою pola+R-CHP та компаратора R-CHOP отримано, як зазначалося вище, в оприлюдненому дослідженні POLARIX, яке є добре спланованим, виконаним на високому методичному рівні та відповідає вимогам GCP. Отже якість доказових даних оцінюється як висока.

Організаційні критерії:

Пріоритетність захворювання, для терапії якого призначений препарат ПОЛАЙВІ®, обґрунтовується тим, що однією із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року є зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, третина з яких є онкологічними. Саме боротьба з останніми належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я і в Україні, що підтверджується чинними нормативно-правовими документами :

- наказ МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки», в якому визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я України;
- постанова Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 27.12.2022 №1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році», в якій глава 21 «Лікування та супровід дорослих і дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах» гарантує забезпечення лікування таким хворим;
- розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р «Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року».

На ринку України генеричні лікарські засоби полатузумабу ведотину відсутні.

Полатузумаб ведотин не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні:

Офіційних даних щодо розповсюдженості, захворюваності та смертності від ДВКЛ у Національному канцер-реєстрі немає. Проте, є дані щодо неходжкінських лімфом у цілому, а також відомо, яку частку серед них становить ДВКЛ. На підставі цих даних можна вважати, що захворюваність складає 4,2/100 000 населення, кількість нових випадків в Україні на рік – приблизно 1330-1470. Медіана виживаності за відсутності лікування складає 3-4 місяці. Оскільки включення ПОЛАЙВІ® до комплексної терапії раніше не лікованих пацієнтів з ДВКЛ є рекомендованим у випадках високого ризику з ускладненим прогнозом (ІРІ 3-5),

орієнтовна кількість хворих, які потребуватимуть призначення препарату в Україні складатиме від 350 до 390 на рік.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями у широкому розумінні, зокрема організація ранньої діагностики та ефективного лікування, належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 27.03.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних високої якості, а також, беручи до уваги популяцію пацієнтів з ДВКЛ в Україні та невизначеність щодо економічної ефективності заявленої інтервенції, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договорів керованого доступу для лікарського засобу ПОЛАЙВІ (полатузумабу ведотин) за показанням лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою дифузною великоклітинною лімфомою у комбінації з ритуксимабом та хіміотерапією (циклофосфамід (С), доксорубіцин (Н) та преднізолон (Р), СНР) з метою подальшого включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

Відповідно до п. 21 Порядку висновку уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.