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

_____ № _____ На №_____ від _____

Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: помалідомід

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України 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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 25.10.2022

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу помалідомід, капсули по 4 мг, за показанням: у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ

України від 15.08.2022 № 24-04/18553/2-22 та від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22) відповідно до листа від компанії "Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед".

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 20.09.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів[1]:

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА, капсули тверді по 2 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА, капсули тверді по 3 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА, капсули тверді по 4 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник - Сінтон Хіспанія, С.Л. (виробництво (повний цикл)), Іспанія; Квінта-Аналітіка с.р.о. (контроль якості (фізико-хімічний)), Чеська Республіка; ITECT плюс, с.р.о. (контроль якості (мікробіологічний)), Чеська Республіка.

Заявник - Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

ПОМАЛІД POMALID, капсули тверді, по 1 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

ПОМАЛІД POMALID, капсули тверді, по 2 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

ПОМАЛІД POMALID, капсули тверді, по 3 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

ПОМАЛІД POMALID, капсули тверді, по 4 мг; по 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник - Натко Фарма Лімітед, Індія

Заявник - Натко Фарма Лімітед, Індія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Помалідомід (Pomalidomide)

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

1 капсула ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА містить 4 мг помалідоміду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, мальтодекстрин, натрію стеарилфумарат, тверда желатинова капсула (желатин, титану діоксид (Е 171),

[1] http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=Pomalidomide

заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), індиготин (Е 132), еритрозин (Е 127).

5) форма випуску:

Капсули тверді

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Застосування певної дози продовжується або змінюється на підставі клінічних та лабораторних результатів.

Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

Рекомендована початкова доза лікарського засобу помалідомід становить 4 мг, застосовують перорально один раз на день з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів. Рекомендована доза дексаметазону становить 40 мг перорально один раз на день на 1, 8, 15 та 22 день кожного 28-денного циклу лікування. Лікування помалідомідом у поєднанні з дексаметазоном слід проводити до прогресування захворювання або до появи токсичних ефектів.

Для того, щоб почати новий цикл помалідоміду, число нейтрофілів повинно становити > 1 х 10^9/л, а кількість тромбоцитів повинна становити > 50 х 10^9/л.

Немає даних щодо застосування помалідоміду дітям віком до 18 років для показання множинна мієлома.

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

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА, реєстраційне посвідчення: №UA/18299/01/03, термін дії РП 13.05.2020 по 13.05.2025[2].

ПОМАЛІД POMALID, реєстраційне посвідчення: №UA/19466/01/04, термін дії РП 13.06.2022 по 13.06.2023[3] (екстрена реєстрація під час військового стану).

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

Імунодепресанти. Інші імунодепресанти.Код АТХ L04A X06.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У додаткових матеріалах до листа звернення МОЗ (лист від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22) вказане одне показання до медичного застосування: *у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.*

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

ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА. Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною

[2] http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=12A44B3B8D665F5AC22587F0002C0BC4
[3] http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=2E9D4960C7D0EECFC22588610048D3CF

мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав бортезоміб.

Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. ПОМАЛІД POMALID. Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав леналідомід.

Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямах розвитку сфери охорони здоров'я:

Відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки», онкологічні захворювання входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

Крім того, множинна мієлома (С90) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216.

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)

Множинна мієлома є другим за поширеністю гематологічним злоякісним новоутворенням і характеризується проліферацією клональних плазматичних клітин у кістковому мозку[4]. Вона поділяється на кілька різних клінічних фаз. Перша - це стадія перед злоякісним новоутворенням, яка називається моноклональна гаммапатія невизначеного значення (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS), на якій існує популяція клональних плазматичних клітин, які виробляють моноклональний білок, однак на цій стадії у пацієнтів відсутні симптоми, але існує ризик прогресування від MGUS до мієломи. Наступна стадія називається безсимптомною мієломою/тліючою мієломою. Для цієї стадії характерний вищий відсоток плазматичних клітин у

[4] https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/349/Pan_London_Plasma_Cell_Guidelines_Jan_2020_original.pdf

кістковому мозку, але все ще не виникає пошкодження органів і здебільшого ця стадія не потребує лікування, за винятком пацієнтів із високим ризиком. На відміну від цього, мієлома, яка потребує лікування, викликає помітне пошкодження кісток або нирок та/або пригнічення нормальної функції кісткового мозку. Плазматичний лейкоз є найбільш агресивною стадією захворювання і характеризується наявністю плазматичних клітин у периферичній крові.

Діагностичні критерії (симптоматичної) мієломи:

- Моноклональні плазматичні клітини в кістковому мозку (aspirate or trephine) ≥10%.
- Парапротеїн сироватки ≥30 г/л (якщо парапротеїн IgM, виключити лімфоплазмоцитарну лімфому).
- Докази пошкодження кінцевих органів, які можна віднести до мієломи. Це називається ушкодженням органу або тканини, пов'язаним з мієломою *(related organ or tissue injury,* ROTI), і зазвичай називається критеріями **CRAB:**

- **C**: гіперкальціємія (скоригований Ca2+>0,25 ммоль/л вище норми або >2,75 ммоль/л);
- **R:** порушення функції нирок (без інших причин) кліренс креатиніну <40 мл на хвилину або креатинін сироватки >177 мкмоль/л;
- **A**: анемія (Hb <100 г/л або <20 г нижче норми), не спричинена іншими причинами;
- **B**: ураження кісток (літичні ураження або остеопороз). Одне або більше остеолітичних уражень на рентгенографії скелета за даними КТ (комп'ютерна томографія) або ПЕТ/КТ (позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія), принаймні 5 мм. Якщо кістковий мозок містить <10% клональних плазматичних клітин, потрібно більше ніж одне ураження кістки, щоб відрізнити від солітарної плазмоцитоми з мінімальним ураженням кісткового мозку.

Крім того, настанова консенсусу Міжнародної робочої групи з мієломи (*International Myeloma Working Group,* IMWG)[5] рекомендує лікування пацієнтів, які не мають ознак CRAB, але мають один з наступних діагностичних критеріїв:

- відсоток плазматичних клітин кісткового мозку ≥60%;
- співвідношення вільного легкого ланцюга в сироватці (залучений/незалучений) ≥100 (за умови абсолютного залученого легкого ланцюга щонайменше 100 нг/л);
- більше ніж одне вогнищеве ураження кістки за даними МРТ (діаметром не менше 5 мм).

За міжнародною класифікацією хвороб МКХ-11 ВООЗ має код 2A83.1 Plasma cell neoplasms[6].

Як зазначається у додаткових матеріалах до листа МОЗ України від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22, згідно Національного канцер реєстру у 2020 році було діагностовано загалом 735 нових випадків множинної мієломи, 483

[5] https://www.myeloma.org/resource-library/treatment-relapsed-refractory-multiple-myeloma-recommendations-international
[6] https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/526287100

пацієнти померло, при цьому 26,1% померло протягом першого року з числа вперше виявлених. Згідно міжнародних клінічних оглядів у близько 25-30% пацієнтів розвивається рецидивна та рефрактерна множинна мієлома протягом першого року лікування, що потребує зміни схем терапії з використанням помалідоміду. Загалом, орієнтовно, у 80% пацієнтів на множинну мієлому розвивається рецидив та рефрактерність хвороби протягом перших 3 років лікування. За інформацією у додаткових матеріалах до листа МОЗ України від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22 в Україні є близько 450 пацієнтів щорічно, що потребуватимуть нових схем лікування із призначенням помалідоміду.

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) проведений аналіз епідеміологічних даних щодо множинної мієломи в Україні та країнах світу.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet)[7] за кодом ORPHA:29073 (множинна мієлома) поширеність (prevalence) оцінюється 1-5/100 000.

За даними Європейської гематологічної асоціації та Європейського товариства медичної онкології[8] (European Hematology Association, EHA and European Society for Medical Oncology, ESMO) множинна мієлома - плазмоцитарне новоутворення, на частку якого припадає 1–1,8 % усіх ракових захворювань і є другою за поширеністю гематологічною злоякісною пухлиною з приблизною захворюваністю в Європі 4,5–6,0/100 000/рік. Незважаючи на значне покращення виживаності пацієнтів за останні 20 років, лише 10%-15% пацієнтів досягають або перевищують очікувану виживаність порівняно з відповідною загальною популяцією.

Мієлома є 17-м за поширеністю видом раку у Великій Британії[9] і становить приблизно 1% усіх ракових захворювань. Стандартизований показник захворюваності у Великій Британії становить 5,4/100 000 осіб, але це захворювання переважно у людей старше 60 років, і, таким чином, захворюваність зростає зі старінням населення. На даний момент щороку діагностують приблизно 5500 нових випадків. Епідеміологічні дослідження показали, що збільшення віку, чоловіча стать, сімейне походження та наявність в анамнезі MGUS є факторами ризику для множинної мієломи. Було припущено, що мієломі завжди передує MGUS; однак лише 1% пацієнтів з MGUS прогресує до множинної мієломи на рік. Також було помічено, що спостерігається підвищення захворюваності в 1,5–3 рази у темношкірих осіб африканського/карибського походження з початком захворювання у більш молодому віці.

За даними польських авторів[10] у Польщі щорічно реєструється приблизно 2600 нових випадків множинної мієломи, і це третє за частотою діагностоване гематологічне новоутворення.

---

[7] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=Multiple+myeloma
[8] https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#relatedArticles
[9] https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/349/Pan_London_Plasma_Cell_Guidelines_Jan_2020_original.pdf
[10] https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2022.0031/68239

За повідомленням авторів публікації *Sandeep Anand Padala et al., 2021 «Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma»*[11], згідно з останніми статистичними даними Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), у 2018 році у всьому світі було зареєстровано приблизно 160 000 випадків множинної мієломи, що становить 0,9% усіх діагнозів раку. Приблизно 90 000 із цих випадків були серед чоловіків та 70 000 - серед жінок, що дорівнює стандартизований за віком частоті 2,1/100 000 та 1,4/100 000 відповідно. З 1990 по 2016 рік глобальна захворюваність на множинну мієлому зросла на 126%. У 2016 році множинна мієлома спричинила 2,3 мільйона DALY (*disability-adjusted life years,* років життя, скоригованих за непрацездатністю). Захворюваність зростає в розвинутих країнах світу, при цьому найвищий рівень захворюваності спостерігається в Австралії, Західній Європі та США. У США, за оцінками, у 2020 році було діагностовано 32 000 випадків множинної мієломи, що становить 1,8% усіх діагнозів раку. Це робить множинну мієлому 14-ю за поширеністю серед новоутворень. Поточний оціночний рівень захворюваності 7,0/100 000, є збільшенням на 143% з 1975 року, коли захворюваність становила 4,9/100 000.

За даними ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України»[12] у 2019 році всього було зареєстровано 402 випадки захворювання на множинну мієлому, з них морфологічно підтверджене 385; у 2020 році зареєстровано 296, з них морфологічно підтверджені 287.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (*Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME)[13], у 2019 році множинна мієлома посідає 170 місце за кількістю DALY, втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю, в Україні серед онкологічних захворювань, у 2019 році захворюваність на множинну мієлому становила 1 053 випадків (199 місце); поширеність - 3 095 випадків (226 місце); смертність - 732 випадка (71 місце).

За даними Global Cancer Observatory, 2020[14] в Україні захворюваність (*Incidence*) склала 1020 нових випадків, 5-річна поширеність множинної мієломи (усі віки) складає 5,75/100 000.

За даними Національного канцер-реєстру України (Національний бюлетень №22)[15] Національного інституту раку у 2019 році загальна кількість нових випадків множинної мієломи (код C 90)[16] складала 956, показник захворюваності складав 2,7/100 000 населення.

Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки[17] (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на

[11] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838784/
[12] http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html
[13] http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool
[14] https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheets.pdf
[15] http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
[16] http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/miel.pdf
[17]https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text

рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки помалідоміду для застосування *у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії*, проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров`я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, враховуючи інформацію додаткових матеріалів до звернення МОЗ України.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

До Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ[18] лікарський засіб помалідомід не включений.

Галузеві стандарти у системі охорони здоров`я України:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Множинна мієлома", затверджений наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 710[19] - відсутні рекомендації щодо застосування помалідоміду. Щодо лікування зазначено наступне.

Спеціальне лікування множинної мієломи полягає у застосуванні хіміо-, імуно- та променевої терапії у різних комбінаціях залежно від віку, загального стану пацієнта та групи ризику на момент встановлення діагнозу. Обґрунтування вибору лікування множинної мієломи визначається віком пацієнта (чи є пацієнт кандидатом на високодозову хіміотерапію з аутотрансплантацією стовбурових клітин (ВДХТ з АТСК), загальним станом, а також додатковими даними, що характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Щодо лікування пацієнтів з резистентними та рецидивуючими формами множинної мієломи, зазначена наступна інформація:

ранні рецидиви - зміна тактики терапії на ту, яка відрізняється від І-ї лінії;

пізні рецидиви (тривалість ремісії після поліхіміотерапії більше року) - повторити такі схеми терапії, за допомогою яких була досягнута позитивна відповідь;

пізні рецидиви (більше року) - тактика лікування повинна містити препарати нової лінії;

[18] https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[19] https://www.dec.gov.ua/mtd/mnozhynna-miyeloma/

пізні рецидиви (тривалість часткової ремісії після лікування бортезомібом (більше 6 місяців)* - можно повторити такі самі курси з бортезомібом.

**Часто режими, які були використані для терапії 1-ї лінії, можуть призвести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше ніж, через 6 місяців.*

2. Локальний протокол медичної допомоги та клінічний маршрут хворих на множинну мієлому Національного інституту раку[20], 2014 - ЛЗ помалідомід не включений до схем лікування.

***Обов'язкові критерії вибору при рецидив/прогресії множинної мієломи тактики лікування**:*

якщо рецидив після аутологічної трансплантації стовбурових клітин (після 37 місяців) - тактика лікування повинна містити препарати нової лінії;

Якщо досягнута часткова відповідь на терапії бортезомібом та при рецидиві через 6 місяців **можно повторити ті ж самі курси з бортезомібом;

після 2-х років лікування - повторити ті ж схеми терапії, на яких була досягнута позитивна відповідь;

ранні рецидиви - зміна тактики терапії на ту, яка відрізняється від 1-ї лінії.

***Часто режими, які були використані для терапії 1-ї лінії, можуть призвести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше ніж, через 6 місяців.*

Обов'язкові методи лікування при рецидиві множинної мієломи (схеми): **VAD** (*вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон*), високі дози дексаметазону/метилпреднізолон (пульс-терапія), **MP** (мелфалан, преднізолон).

Додаткові методи лікування при рецидиві множинної мієломи (схеми)*:** талідомід-моно, **TD** (*талідомід, дексаметазон*), **TCD** (*талідомід, циклофосфамід, дексаметазон*), **TDD (талідомід, доксорубіцин, дексаметазон),* **VD** (*бортезоміб, дексаметазон*), **VTD** (*бортезоміб, дексаметазон, талідомід*), **VMP** (*бортезоміб, мелфалан, преднізолон*), **VCD** (*бортезоміб, дексаметазон, циклофосфан)*, **BP** (*бендамустин, преднизолон)*, **V-MPT** (*бортезоміб, мелфалан, преднізолон, талідомід*).

3. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792[21] - ЛЗ помалідомід відсутній.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1.Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Multiple myeloma Version v.2022[22].

NCCN включила помалідомід з дексаметазоном як терапевтичний варіант для пацієнтів, які отримували принаймні дві попередні терапії, включаючи імуномодулюючі лікарські засоби та бортезоміб, і продемонстрували прогресування захворювання під час або протягом 60 днів після завершення останнього лікування *категорія 1*- на основі доказів високого рівня, існує єдиний консенсус NCCN щодо того, що втручання є доречним.

[20] https://unci.org.ua/standarty-diagnostyky-ta-likuvannya/

[21]https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf

[22] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

Для осіб з непереносимістю стероїдів комісія NCCN з множинної мієломи пропонує розглянути монотерапію помалідомідом.

NCCN включила схему лікування помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (*категорія 1)*, бажаний варіант для пацієнтів, які отримали принаймні дві попередні терапії, включаючи імуномодулятор і бортезоміб, і продемонстрували прогресування захворювання під час або протягом 60 днів після завершення останньої терапії.

2. Клінічна настанова "Мієлома: діагностика і ведення" Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) "Myeloma:diagnosis and management. NICE guideline (NG 35), перегляд 2018" [23].

Рекомендації щодо лікування.

1.10 Лікування рецидиву мієломи

1.10.6 Леналідомід у поєднанні з дексаметазоном рекомендовано, у межах його ліцензованих показань, як варіант лікування множинної мієломи лише у людей, які отримували дві або більше попередніх терапій, за умов:

вартість препарату леналідомід (за винятком будь-яких пов'язаних витрат) для людей, які залишаються на лікуванні більше 26 циклів (кожний з 28 днів; зазвичай протягом 2 років), покриватиме виробник (ця рекомендація взята з NICE technology appraisal guidance on lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy).

1.10.8 Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном не рекомендовано в межах його реєстраційного посвідчення для лікування рецидивуючої та рефрактерної множинної мієломи у дорослих, які пройшли щонайменше 2 попередні лікування, включаючи леналідомід і бортезоміб, і чия хвороба прогресувала після останньої терапії (ця рекомендація на підставі висновку проведеної оцінки медичних технологій NICE (TA 427, NICE Technology appraisal guidance on pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib[24]: *помалідомід у поєднанні з низькими дозами дексаметазону рекомендується як варіант для лікування множинної мієломи у дорослих при* ***третьому або наступному рецидиві; тобто після 3 попередніх курсів лікування, включаючи як леналідомід, так і бортезоміб,*** *лише якщо компанія надає помалідомід зі знижкою, узгодженою в схемі доступу пацієнтів).*

3. Настанова Комітету з рекомендацій Європейської асоціації гематологів (European Hematology Association, EHA) та Комітету із рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (European Society for Medical Oncology, ESMO) Множинна мієлома: клінічні практичні рекомендації EHA-ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження ("EHA Guidelines Committee. ESMO Guidelines Committee.

[23] https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-myeloma
[24] https://www.nice.org.uk/guidance/ta427

Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)", 2021[25].

Пацієнти, які раніше отримували дві або більше ліній терапії

Лікування пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які отримали дві або більше попередні лінії терапії є складним. Нещодавнє дослідження показало, що пацієнти, резистентні до двох інгібіторів протеасом, двох імуномоделюючих ЛЗ та анти-CD38 моноклональних антител , мають медіану загальної виживаності лише 5,6 місяців.

Для пацієнтів, які були рефрактерні як до бортезомібу, так і до леналідоміду, які не отримували mAb (моноклональні антитіла), даратумумаб з карфілзомібом і дексаметазоном або ізатуксимаб з карфілзомібом і дексаметазоном є придатними варіантами.

Згідно з результатами двох досліджень, комбінації елотузумабу або ізатуксимабу з помалідомідом і дексаметазоном є придатними варіантами для пацієнтів, у яких ≥2 лінії попередньої терапії, включаючи леналідомід і інгібітори протеасом, не дали результату.

Комбінація даратумумаб з помалідомідом і дексаметазоном була схвалена FDA для пацієнтів, у яких ≥2 лінії попередньої терапії, включаючи леналідомід та інгібітор протеасом , були неефективними.

Для пацієнтів потрійно рефрактерних придатними варіантами можуть бути монотерапія селінексор-дексаметазон або белантамаб мафодотин.

Мелфлуфен також може бути корисним для даратумумаб та помалідомід рефрактерних пацієнтів, але результати дослідження фази III ще не повідомлялися.

4. Настанова фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd Настанова 00325. Множинна мієлома[26], останнє оновлення 2018 р.

В розділі медикаментозна терапія зазначено наступне.

Інтенсивна терапія з подальшим проведенням трансплантації аутологічних стовбурових клітин є лікуванням першої лінії для пацієнтів віком до 70 (–75) років. Пацієнтам молодшого віку (< 50-60 років) з генетично поганим прогнозом можна також розглядати проведення алогенної трансплантації стовбурових клітин.

Лікування мієлом майже завжди включає глюкокортикоїди разом з різними комбінаціями наступних препаратів:

- інгібітори протеасоми (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб)
- цитотоксичні препарати (циклофосфамід, мелфалан, бендамустин)
- імуномодулюючі препарати (талідомід, леналідомід, помалідомід)
- інші препарати: панобіностат і моноклональні антитіла (даратумумаб, елотузумаб).

[25] https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext
[26] https://guidelines.moz.gov.ua/

5. Пан-Лондонські клінічні рекомендації з онкогематології, розлади плазматичних клітин, 2020 (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Plasma Cell Disorders)[27].

Варіанти терапії множинної мієломи представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Варіанти терапії множинної мієломи

Лінія терапії	Варіанти лікування
I лінія терапії	-на основі бортезомібу після АТСК (для тих хто є кандидатом на трансплантацію) -леналідомід (хто не є кандидатом на трансплантацію стовбурових клітин) -бортезоміб або талідомід для тих, хто не є кандидатом на трансплантацію
II лінія терапії	-даратумумаб/бортезоміб -бортезоміб -карфілзоміб -леналідомід (попередньо лікування було бортезомібом) -розглянути повторну АСТК (якщо є кандидатом)
III лінія терапії	-леналідомід з іксазомібом -бортезоміб з панобіностатом
IV лінія терапії+ варіанти	-даратумумаб (лише IV лінія) -бортезоміб з панобіностатом -леналідомід з іксазомібом -**помалідомід** (відповідно до рекомендацій NICE Technical appraisal 427) -бендамустин клінічні дослідження

Уповноважений орган звертає увагу, що у додаткових матеріалах, отриманих від МОЗ для проведення порівняльної клінічної ефективності та безпеки ЛЗ, помалідомід у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії, в якості лікарських засобів порівняння (компараторів) зазначені леналідомід та бортезоміб. Зважаючи на показання *(рецидивуюча та рефрактерна множинна мієлома після двох ліній терапії із застосуванням леналідоміду та бортезомібу з прогресією на тлі останньої терапії*), лінію терапії (*III лінія і більше*), уповноважений орган зазначає, що обрання в якості компаратора леналідоміду та бортезомібу є не релевантним для зазначених умов.

Враховуючи інформацію з міжнародних третинних джерел (*NCCN, NICE, EHA-ESMO, Duodecim*) лікування пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які отримали дві або більше попередні лінії терапії, включаючи леналідомід та інгібітор протеасом (бортезоміб), та які були

[27] https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/349/Pan_London_Plasma_Cell_Guidelines_Jan_2020_original.pdf

неефективними, є складним питанням. III лінія терапії для таких пацієнтів включає схеми:

помалідомід/дексаметазон, *NCCN,2022*;

помалідомід/дексаметазон/бортезоміб, *NCCN,2022*;

даратумумаб з карфілзомібом і дексаметазоном; ізатуксимаб з карфілзомібом і дексаметазоном; комбінації елотузумаб або ізатуксимаб з помалідомідом і дексаметазоном; комбінація даратумумаб з помалідомідом і дексаметазоном, *EHA-ESMO, 2021*;

леналідомід/дексаметазон для III лінії, а помалідомід/дексаметазон починаючи із IV лінії, *NICE, 2018*;

схеми глюкокортикоїдів разом з різними комбінаціями ЛЗ, *Duodecim, 2018.*

На час проведення державної ОМТ лікарські засоби карфілзоміб, ізатуксимаб, елотузумаб не зареєстровані в Україні; лікарський засіб даратумумаб зареєстрований в Україні, однак не забезпечується за державні кошти. Лікарські засоби леналідомід та бортезоміб зареєстровані в Україні, забезпечуються за державні кошти, однак, не можуть бути обрані в якості компараторів, зважаючи на зазначене показання (*лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії).* З урахуванням рекомендацій третинних джерел доказових даних, реєстраційного статусу лікарських засобів в Україні, та забезпечення їх за державні кошти, у якості технології порівняння можуть бути розглянуті високі дози глюкокортикоїдів або схеми комбінацій глюкокортикоїдів з цитотоксичними лікарськими засобами.

За результатами розгляду лікарських засобів, що включені до Державного формуляра лікарських засобів та Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік), із зазначених представників імуномоделюючих ЛЗ та інгібіторів протеосом, що додаються до схем лікування з глюкокортикоїдами, включений тільки ЛЗ бортезоміб.

До Номенклатури лікарських засобів за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", 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, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 включені помалідомід, леналідомід, талідомід, бортезоміб.

Враховуючи вищевикладене, приймаючи до уваги орфанний статус захворювання та заявлену популяцію, уповноваженим органом з державної ОМТ проведений пошук вторинних джерел доказових даних щодо клінічної ефективності та безпеки помалідоміду у комбінації з дексаметазоном в якості III лінії терапії для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування

леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність помалідоміду у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

Досліджувана популяція – дорослі пацієнти із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

Уповноважений орган звертає увагу на те, що у зверненні МОЗ та додаткових матеріалах до нього для лікарського засобу помалідомід зазначене лише одне дозування (4 мг), незважаючи на зареєстровані за заявленим показанням інші дозування 1 мг, 2 мг, 3 мг.

Досліджуваний лікарський засіб – помалідомід у комбінації з дексаметазоном.

Компаратор – високі дози дексаметазону або схеми глюкокортикоїдів із цитотоксичними лікарськими засобами.

Основні досліджувані результати – виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), якість життя, побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англомовними статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: Multiple myeloma, Relapsed/Refractory Multiple myeloma, pomalidomide, dexamethasone. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку застосування помалідоміду з дексаметазоном в якості III лінії терапії дорослих із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

Уповноважений орган зазначає, що в базі The Cochrane Library database наявні абстракти систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Leonardo*

Javier Arcur, 2021[28] та систематичного огляду з мета-аналізом *Adeela Mushtaq, 2019*[29], які розглядають питання порівняння різних схем лікування, в тому числі із помалідомідом та дексаметазоном, для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання, але зазначені публікації у платному доступі. Враховуючи, що Порядком передбачений порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології за скороченою процедурою на основі відкритої інформації, ці систематичні огляди не було відібрано для аналізу.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії.

Критерії включення: контрольовані дослідження, проспективні, ретроспективні обсерваційні дослідження.

Критерії виключення: дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: Multiple myeloma, Relapsed/Refractory Multiple myeloma, pomalidomide, dexamethasone, glucocorticoids. Застосовувались фільтри: controlled trial, Free full text, Full text, English.

За результатами проведеного пошуку у трьох базах даних було виявлено 113 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 5 публікацій: публікацію ***Miguel JS, et al., 2013***, що розглядала результати дослідження вивчення застосування помалідоміду з дексаметазоном порівняно із високими дозами дексаметазону, розширений зріз даних вказаного дослідження (публікація ***M.Dimopoulos, et al., 2015***), а також результати щодо якості життя пацієнтів зазначеного дослідження, (***Kevin W.Song, 2015***), а також 2 публікації як джерела додаткової інформації (***M.Dimopoulos, et al., 2016*** та ***T.Dechow, et al., 2022)***. Досліджень щодо застосування помалідоміду з дексаметазоном порівняно із схемами глюкокортикоїдів у комбінації з цитотоксичними препаратами не було знайдено.

Метою багатоцентрового рандомізованого, відкритого дослідження III фази MM-003 (NCT01311687), що описане в публікації ***Miguel JS, et al., 2013***[30],[31] є порівняння ефективності та безпеки застосування помалідоміду з низькими дозами дексаметазону порівняно із високими дозами дексаметазону саме для пацієнтів із рефрактерною або рецидивуючою множинною мієломою, хто не відповів на лікування бортезомібом і леналідомідом.

[28] https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04404-3
[29] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060991/
[30] https://iris.unito.it/bitstream/2318/150538/1/1323531.pd
[31] https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70380-2/fulltext

Критерії включення: дорослі пацієнти із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом окремо або в комбінації; мали прогресію захворювання на 60-й день лікування, або мали прогресію захворювання через ≤6 місяців після досягнення часткової відповіді на лікування, або мали непереносимість бортезомібу.

Популяція. 302 пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 до групи помалідомід та низька доза дексаметазону та 153 пацієнти до групи високої дози дексаметазону, з яких 76 отримали помалідомід після високої дози дексаметазону.

Додаткова стратифікація у дослідженні була за віком (≤75 років vs >75 років), статусом захворювання (рефрактерність vs рецидив і рефрактерність vs непереносимість бортезомібу), і кількістю попередніх курсів лікування (2 vs 3 і більше).

Пацієнти, віднесені до групи помалідомід та низька доза дексаметазону, отримували 28-денні цикли помалідоміду (4 мг/день у дні 1–21, перорально) плюс низькі дози дексаметазону (40 мг/день у дні 1, 8, 15 та 22, перорально).

Пацієнти, віднесені до групи високої дози дексаметазону, отримували високі дози дексаметазону (40 мг/добу в дні 1–4, 9–12 та 17–20).

Усім пацієнтам старше 75 років разову дозу дексаметазону зменшили до 20 мг/добу. Лікування продовжували до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності. Спостереження щодо загальної виживаності та нових випадків раку (друга первинна злоякісна пухлина) проводили кожні 84 дні протягом 5 років після рандомізації. Пацієнти, у яких відбулось прогресування при застосуванні високих доз дексаметазону, могли отримувати помалідомід у тій же дозі, але без дексаметазону в дослідженні MM-003C. Пацієнти, які отримували помалідомід, або пацієнти із високим ризиком розвитку тромбозу потребували тромбопрофілактику. Вибір методу тромбопрофілактики та застосування мієлоїдних та еритроїдних факторів росту залишався на розсуд лікаря.

Первинна кінцева точка - виживаність без прогресування (**PFS**).

Вторинна кінцева точка- загальна виживаність (**OS**).

Інші вторинні кінцеві точки - загальна частота відповіді (частка пацієнтів, які досягли принаймні часткової відповіді відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи або критеріїв Європейської групи з трансплантації крові та кісткового мозку (International Myeloma Working Group criteria or European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria), час до прогресування, тривалість відповіді, безпека та якість життя.

За повідомленням авторів, PFS та загальна частота відповіді, представлені в публікації, ґрунтувалися на оцінці дослідником відповіді та прогресування захворювання відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (Myeloma Working Group criteria).

Ефекти лікування оцінювали в підгрупах стратифікації. Групи лікування були збалансовані за основними характеристиками: середній час від

встановлення діагнозу був подібним в обох групах лікування, і обидві групи мали середню кількість п'яти попередніх терапевтичних процедур, більшість пацієнтів були рефрактерними до леналідоміду (95% у групі помалідомід та низька доза дексаметазону, та 92% у групі високої дози дексаметазон; більшість пацієнтів були також рефрактерні як до леналідоміду, так і до бортезомібу (75% у групі помалідомід та низька доза дексаметазону та 74% у групі високої дози дексаметазону); деякі пацієнти були класифікованих як такі, що досягли часткової або повної відповіді та прогресували протягом 6 місяців після завершення останнього попереднього лікування схемами, що містять леналідомід або бортезоміб (3% в кожній групі).

Результати.

Під час остаточного аналізу **PFS** *та проміжного аналізу* **OS** *(медіана спостереження 4,2 місяці),* як медіана **PFS** так і медіана **OS** були довшими в групі помалідомід та низька доза дексаметазону, ніж у групі високої дози дексаметазону: PFS 3,8 місяців (95% CI 3,4–4,6) vs 1,9 місяців (95% CI 1,9–2,1); p<0,0001; HR=0,41 (95% CI 0,32–0,53; p<0,001) і OS (11,9 місяців (95% CI 10,4–15,5) vs 7,8 місяців (95% CI 6,4–9,2); HR=0,53 (95% CI 0,37–0,74; p=0,0002).

Після медіани спостереження 10,0 місяців дані PFS у групі помалідомід та низька доза дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону: 4,0 місяців (95% CI 3,69–4,7) vs 1,9 місяців (95% CI 1,9–2,2); HR= 0,48 (95% CI 0,39–0,60; p<0,0001).

По стратифікованим підгрупам також медіана PFS була довшою в групі помалідомід та низька доза дексаметазону, ніж у групі високої дози дексаметазону незалежно від попереднього лікування, у тому числі у пацієнтів, резистентних до леналідоміду (3,9 місяців (95% CI 3,5–4,6) vs 1,9 місяців (95% CI 1,9–2,2); p<0,0001)), *резистентних як до бортезомібу, так і до леналідоміду (3,7 місяців (95% CI 3,0–4,6) vs 2,0 місяців (95% CI 1,9–2,2); p<0,0001)*, з непереносимістю до бортезомібу (4,0 місяці (95% CI 2,8–6,7) vs 2,0 місяці (95% CI 1,9–3,7); p=0,0073), з леналідомідом як останнім лікуванням (4,6 місяців (95% CI 3,5–6,0) vs 1,9 місяців (95% CI 1,1–2,5); p<0,0001) і з бортезомібом у якості останнього лікування (3,8 місяців (95% CI 2,8–4,9) vs 1,9 місяців (95% CI 1,8–2,6); p<0,0001).

Медіана OS була довшою в групі помалідомід та низька доза дексаметазону, ніж у групі високої дози дексаметазону (12,7 місяців (95% CI 10,4–15,5) vs 8,1 місяці (95% CI6,9–10,8); HR=0,74 (95% CI 0,56–0,97; p=0,0285).

По стратифікованих підгрупах також більшу медіану OS спостерігали як у пацієнтів, резистентних до леналідоміду (12,7 місяців (95% CI 10,4–15,5) vs 8,0 місяців (95% CI 6,4–10,1); p=0,0234), так і у пацієнтів, які отримували леналідомід як останню терапію (12,3 місяців (95% CI 9,8–16,4) vs 7,3 місяців (95% CI 4,5–10,1); p=0,097). *Не було помічено суттєвих відмінностей між групами лікування пацієнтів, які були резистентними як до леналідоміду, так і до бортезомібу (11,1 місяців (95% CI 9,2–15,5) vs 7,7 місяців (95% CI 5,4–10,1), p=0,0957)*, мали непереносимість бортезомібу (15,5 місяців (95% CI 11,1–19,2) vs 8,6 місяців (95% CI 5,4-не досягнуто), p=0,1405) або отримували в якості

останнього лікування бортезоміб (13,1 місяць (95% CI 10,4–16,4) vs 12,3 місяців (95% CI 6,1–не досягнуто), p=0,5457).

Час до прогресування був довшим у групі помалідомід та низька доза дексаметазону, ніж у групі високої дози дексаметазону (медіана 4,7 місяців (95% CI 4,0–6,0) vs 2,1 місяців (95% CI 1,9–2,5; HR=0,46 (95% CI 0,36–0,59); p<0,0001).

Частота загальної відповіді при медіані спостереження 10,0 місяців була задокументована у 31% із 302 пацієнтів у групі помалідомід та низька доза дексаметазону vs 10% із 153 у групі високої дози дексаметазону (odds ratio, OR = 4,22 (95% CI 2,35–7,58; p<0,0001).

Найпоширенішими гематологічними побічними реакціями 3 або 4 ступеня у групах помалідомід та низька доза дексаметазону та висока доза дексаметазону були нейтропенія (143 з 300 пацієнтів (48%) vs 24 з 150 пацієнтів (16%) відповідно), анемія (99 пацієнтів (33%) vs 55 пацієнтів (37%) відповідно) та тромбоцитопенія (67 пацієнтів (22%) vs 39 пацієнтів (26%) відповідно).

Негематологічні побічні реакції 3 або 4 ступеня у групі помалідомід та низька доза дексаметазону та групі високої дози дексаметазону включали пневмонію (38 пацієнтів (13%) vs 12 пацієнтів (8%) відповідно), біль у кістках (21 пацієнт (7%) vs семь пацієнтів (5%) відповідно) та втому (16 пацієнтів (5%) vs дев'яти пацієнтів (6%) відповідно).

Було зареєстровано 11 (4%) побічних реакцій, пов’язаних із лікуванням, що призвели до смерті в групі помалідомід та низька доза дексаметазону та 7 (5%) у групі високої дози дексаметазону.

Припинення лікування: 242 особи в групі помалідомід та низька доза дексаметазону та 92 особи в групі високої дози дексаметазону. Причинами припинення були: прогресування хвороби 163 в групі помалідомід та низька доза дексаметазону та 92 у групі високої дози дексаметазону; побічні реакції 26 та 16 відповідно; померлі 23 та та 17 відповідно; відкликали згоду 8 та 6 відповідно; потеряні для подальшого спостереження 2 та 1 відповідно; інші причини 20 та 10 відповідно.

Таким чином, за повідомленням авторів, помалідомід у поєднанні з низькими дозами дексаметазону суттєво покращив виживаність без прогресування, загальну виживаність, збільшив загальну частку відповіді, збільшив час до прогресування порівняно з групою, що отримувала високі дози дексаметазону у пацієнтів з рефрактерною або рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, включаючи пацієнтів із захворюванням, резистентним як до бортезомібу, так і до леналідоміду.

Також автори зазначають про обмеження дослідження (відкрите, без маскування), що може впливати на якість доказів.

Багатоцентрове рандомізоване, відкрите дослідження III фази MM-003 (NCT01311687), що описане в публікації ***Miguel JS, et al., 2013***, вивчало чітко визначене клінічне питання, клінічні результати представлені із зазначенням p-value та розрахованих довірчих інтервалів. Інформація щодо конфлікту інтересів авторів дослідження представлена. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки використаних методів, публікація ***Miguel JS, et al., 2013*** відповідає більшості

критеріям оцінки SIGN 50, дане клінічне дослідження прийнятної методологічної якості, є чіткі докази зв'язку між втручанням та результатом, отримані результати можна застосовувати безпосередньо до цільової групи пацієнтів.

В дослідженні показано, що застосування помалідоміду (4 мг/день) протягом 28-денного циклу за схемою з дексаметазоном (40 мг/день) є ефективним і безпечним в якості III та більше лінії терапії пацієнтів з рефрактерною або рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, включаючи пацієнтів із захворюванням, резистентним як до бортезомібу, так і до леналідоміду.

Оновлені дані результатів клінічної ефективності та безпеки багатоцентрового рандомізованого, відкритого дослідження III фази (MM-003) (NCT01311687) (що були представлені у публікації *Miguel JS, et al., 2013)* представлені у публікації ***M.Dimopoulos, et al., 2015***[32]. Результати надані на основі медіани спостереження 15,4 місяців.

При спостереженні 15,4 місяців **медіана PFS** залишалася довшою в групі помалідомід з низькою дозою дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону (4,0 місяці vs 1,9 місяці відповідно; HR 0,50; p<0,001).

Медіана OS також була довшою в групі помалідомід з низькою дозою дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону (13,1 місяці vs 8,1 місяці; HR 0,72; p=0,009). За даними публікації ця перевага OS спостерігалася, незважаючи на те, що 85 пацієнтів (56%) у групі високої дози дексаметазону отримували подальше лікування на основі помалідоміду.

Оновлений профіль безпеки аналізу результатів на 15,4 місяць спостереження був послідовним з профілем безпеки, повідомленого в публікації *Miguel JS, et al., 2013*. У популяції безпеки (тобто пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікування) групи помалідомід та низька доза дексаметазону (n=300) *порівняно з* групою високої дози дексаметазону (n=150) найпоширенішими ПР 3/4 ступеня були нейтропенія (49% vs 17%), анемія (33% vs 39%) та інфекції (33% vs 24%), тромбоцитопенія (22% vs 26%). Показники припинення лікування через ПР були низькими і були порівняними між двома групами лікування (9% vs 10% відповідно). У 54 пацієнтів із групи помалідомід та низька доза дексаметазону, які отримували лікування ≥ 1 року, найчастішими ПР 3/4 ступеня були нейтропенія (52%) та інфекції (43%). У цієї групи (тобто у пацієнтів, які отримували лікування≥1 року) анемію та тромбоцитопенію спостерігали значно рідше (обидві стани 9%) порівняно з популяцією безпеки групи помалідомід та низька доза дексаметазону (n=300).

Результати оцінки щодо показників якості життя пацієнтів дослідження MM-003 описані у публікації ***Kevin W.Song, 2015***[33]**.**

За повідомленням авторів, для оцінки вторинної кінцевої точки - якість життя, були валідовані три інструменти HRQoL, відповідно до посібників Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) QLQ-C30,

[32] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591765/
[33] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803120/

EORTC QLQ-MY20 і EQ-5D. Аналіз був зосереджений на восьми попередньо відібраних доменах, обраних після обговорення з фахівцями щодо передбачуваної клінічної значущості та результатів багатовимірного регресійного аналізу, що порівнював домени з індексом корисності EQ-5D. Домени включали п'ять із EORTC QLQ-C30 (загальний стан здоров'я, фізична діяльність, емоційний стан, втома та біль), два з EORTC QLQ-MY20 (симптоми захворювання, побічні ефекти лікування) та значення корисності EQ-5D (health utility). Показники HRQoL розраховувалися від вихідного рівня до циклу 10 (C10) у поперечному аналізі (між групами лікування та всередині них). Додатково був проведений поздовжній аналіз (для оцінки впливу лікування на HRQoL протягом тривалого часу та між групами лікування).

З 455 суб'єктів ITT популяції, 433 завершили оцінювання HRQoL і були включені в подальший аналіз (група помалідомід та низькі дози дексаметазону n=289; група високої дози дексаметазону n=144). Середній вік пацієнтів становив 64 роки, і понад 94% (410/433) отримували більше 2 попередніх терапій; 82% (355 з 433) були рефрактерними до леналідоміду і бортезомібу. Медіана спостереження становила 9 місяців. Не було суттєвої різниці в базових демографічних показниках пацієнтів і характеристиках, пов'язаних із захворюванням, між досліджуваними групами пацієнтів.

З 289 пацієнтів, рандомізованих до групи помалідомід та низькі дози дексаметазону 17,6% (51 з 289) надали дані за EORTC QLQ-C30 і QLQ-MY20 на C10 проти 5,5% (8 з 144) пацієнтів з групи високої дози дексаметазону; 17,3% (50 з 289) пацієнтів з помалідомід та низька доза дексаметазону мали дані EQ-5D на C10 проти 4,8% (7 з 144) пацієнтів з групи високої дози дексаметазону.

Показники комплаєнсу до C10 були загалом високими (≥77,8%) і однаковими між групами лікування.

У поперечному аналізі середній бал значно покращився порівняно з **вихідним рівнем** ($p<0,05$, парний *t* -тест) у групі помалідомід та низькі дози дексаметазону для домену корисності та значно погіршився порівняно з вихідним рівнем для побічних ефектів. Не було значного погіршення показників порівняно з вихідним рівнем у групі помалідомід та низькі дози дексаметазону для 6 із 8 попередньо відібраних доменів, що вказує на те, що застосування помалідоміду з низькими дозами дексаметазону не впливає негативно на HRQoL.

У групі високої дози дексаметазону у жодному домені не спостерігалось покращення, а у 5-и доменах показали погіршення порівняно з вихідним рівнем (фізична діяльність, корисність, втома, симптоми захворювання та побічні ефекти). **Між групами** лікування значні відмінності ($p<0,05$, непарний *t*-тест) на користь групи помалідомід та низькі дози дексаметазону спостерігалися у 5-и з 8-и доменів (фізична діяльність, емоційний стан, корисність, втома та побічні ефекти). Результати аналізу підгруп у пацієнтів віком понад 75 років і 75 років або молодше відповідали загальним результатам.

Поздовжній аналіз (із змішаною моделлю повторних вимірювань у різних часових точках **між групами лікування**) підтвердив суттєву різницю в змінах балів від вихідного рівня на користь групи помалідомід з низькими дозами

дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону протягом курсу лікування для 7-и з 8-и оцінюваних доменів (загальний стан здоров'я (p=0,0451), фізична діяльність (p<0,0001), емоційний стан (p=0,0003), корисність (p=0,005), втома (p=0,0008), біль (p=0,0049) і побічні ефекти (p=0,0253)).

На думку авторів, у пацієнтів із термінальною стадією захворювання, які раніше проходили інтенсивне лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи, підтримка якості життя людини може бути важливим клінічним фактором прийняття рішення. Домени HRQoL, оцінені у дослідженні, безпосередньо пов'язані з якістю життя та можуть бути корисними для прийняття рішень щодо лікування. Відповідь на лікування пацієнтів з множинною мієломою не повинна бути єдиним результатом, інші кінцеві точки, такі як безпека та HRQoL, також повинні бути розглянуті.

Уповноважений орган звертає увагу, що відповідно п.4.2.1 Настанови, у випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням.

З урахуванням рекомендацій Настанови, приймаючи до уваги орфанний статус захворювання множинна мієлома, в якості додаткових даних розглянуті дослідження, описані в публікаціях ***M. Dimopoulos et al., 2016*** та ***T.Dechow et al., 2022.***

Метою відкритого одногрупового дослідження фази III b, STRATUS (MM-010), що описано у публікації ***M. Dimopoulos et al., 2016***[34]***,*** була оцінка безпеки та ефективності помалідоміду та низьких доз дексаметазону у великій популяції пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою.

Критерії включення: дорослі пацієнти з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які отримали ≥2 попередні лінії лікування, включаючи ≥2 цикли леналідоміду та бортезомібу (окремо або в комбінації), мали прогресію після терапії як бортезомібом, так і леналідомідом, або непереносимість бортезомібу. Пацієнти отримували помалідомід у дозі 4 мг у дні 1-21 28-денного циклу. Пацієнти також отримували низькі дози дексаметазону 40 мг (якщо вік ≤75 років) або 20 мг (якщо вік >75 років) на 1, 8, 15 і 22 дні 28-денного циклу. Усім пацієнтам була запропонована тромбопрофілактика низькими дозами аспірину, низькомолекулярного гепарину або аналогів. Лікування продовжували до прогресії захворювання або неприйнятної токсичності. Пацієнти, які припинили лікування, переходили до фази подальшого спостереження, де кожні 3 місяці протягом 5 років після зарахування останнього пацієнта збирали інформацію про наступне лікування, дату прогресування, виживаність.

[34] https://ashpublications.org/blood/article/128/4/497/35405/Safety-and-efficacy-of-pomalidomide-plus-low-dose

Первинна кінцева точка - безпека (тип, частота, тяжкість побічних реакцій (ПР) і їх зв'язок із досліджуваним ЛЗ).

Ключові вторинні кінцеві точки: загальний рівень відповіді (overall response rate, ORR) на основі оцінки дослідника відповідно до критеріїв відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG), тривалість відповіді, виживаність без прогресування (PFS), загальна виживаність (OS), час до відповіді, і час до прогресування. Популяція безпеки була визначена як усі пацієнти, які отримали ≥1 дозу досліджуваного лікування. Оцінку ефективності проводили в популяції ITT (усі зареєстровані пацієнти). Дослідження було розроблено для зарахування пацієнтів протягом 24 місяців або до 720 пацієнтів, залежно від того, що відбудеться раніше. Популяція складала 682 пацієнти з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою. Середній вік пацієнтів у становив 66 років із середнім часом від початкового діагнозу 5,3 року. Більшість пацієнтів були резистентними до леналідоміду та/або бортезомібу: 95,9% пацієнтів були резистентними до леналідоміду, а у 4,1% – рецидив; 83,7% були резистентними до бортезомібу, 12,0% мали рецидив, а 4,3% мали непереносимість; і 80,2% пацієнтів були резистентними як до леналідоміду, так і до бортезомібу.

Результати. При середньому періоді спостереження 16,8 місяців станом на кінцеву дату 4 травня 2015 року 104 пацієнти (15,2%) продовжували лікування, а 572 пацієнти (83,9%) припинили лікування. Основною причиною припинення лікування була прогресія захворювання (62,2%), смерть (7,9%), ПР (5,9%), інші причини (4,8%; включаючи клінічне прогресування без підтвердженого за визначенням IMWG і перехід на комерційне отримання помалідоміду), відкликання інформованої згоди (2,9%) і втрачені пацієнти для подальшого спостереження (<1,0%).

Середня тривалість лікування становила 4,9 місяців; лікування загалом добре переносилося з низьким рівнем зниження дози/переривання та високим рівнем комплаєнсу лікування. Зменшення дози та переривання прийому помалідоміду через побічні реакції відбулося у 22,0% і 66,3% пацієнтів відповідно. Найчастішими ПР, які призводили до зниження дози помалідоміду, були нейтропенія (5,9%), тромбоцитопенія (4,3%), втома (2,5%) і пневмонія (2,4%). ПР, які призводили до припинення прийому помалідоміду, найчастіше були нейтропенія (22,6%), тромбоцитопенія (11,1%) і пневмонія (10,2%). Найбільш часто зареєстрованими гематологічними ПР 3/4 ступеня були нейтропенія (49,7%), анемія (33,0%) і тромбоцитопенія (24,1%). Інфекції були найчастішими негематологічними ПР 3/4 ступеня (28,1%). Результати були однаковими незалежно від віку. Тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії спостерігалися рідко, причому у 1,6% пацієнтів спостерігався 3/4 ступінь, а у 3,1% пацієнтів – венозна тромбоемболія будь-якого ступеня. Найпоширенішою причиною смерті в популяції було прогресування множинної мієломи (плазмоцитарна мієлома (35,2%) і плазмоцитарна лейкемія (0,4%), за якою йшли інфекції та інвазії (9,3 %) і загальні розлади (5,6 %).

ORR у популяції ITT становив 32,6% (95% CI 29,0 - 36,2), при цьому 7,6% пацієнтів досягли дуже доброї часткової відповіді та 0,6% пацієнтів досягли повної відповіді.

Медіана часу до відповіді становила 1,9 місяців (діапазон 0,5-17,5 місяця), результати були подібними для пацієнтів, резистентних до леналідоміду, резистентних до бортезомібу та резистентних до леналідоміду та бортезомібу з показником *ORR* 32,1%, 32,9% та 32,4% відповідно. Стабілізація захворювання спостерігалося у 49,7% (339/682) пацієнтів. Середній час до прогресування становив 4,7 місяця (95% CI 4,2 - 5,6).

Медіана PFS становила 4,6 місяців (95% CI 3,9 - 4,9) у популяції ITT. Подібні результати були отримані у пацієнтів, резистентних до леналідоміду (медіана PFS 4,6 місяців (95% CI 3,8 - 4,9), пацієнтів, резистентних до бортезомібу (медіана PFS 4,2 місяців (95% CI 3,8 - 4,8) і пацієнтів, які рефрактерні як до леналідоміду, так і до бортезомібу (медіана PFS 4,2 місяців (95% CI 3,8 - 4,7)).

У популяції ITT *медіана OS* становила 11,9 місяців (95% CI 10,6 - 13,4). Медіана OS була подібною у пацієнтів, резистентних до леналідоміду, бортезомібу, а також як до леналідоміду, так і до бортезомібу.

За повідомленням авторів дослідження STRATUS (MM-010), найбільше дослідження застосування схеми помалідомід з низькою дозою дексаметазону, як стандарт лікування пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які мають поганий прогноз і потребують ефективного лікування та яке підтверджує, що схема забезпечує клінічно значущу користь і загалом добре переноситься.

Метою проспективого неінтервенційного дослідження POSEIDON, яке описано у публікації ***Tobias Dechow et al., 2022***[35] була оцінка ефективності, переносимості та якості життя (QoL) в разі застосування схеми помалідомід з дексаметазоном у рутинній клінічній практиці в більш гетерогенній популяції пацієнтів в Німеччині у пацієнтів рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які попередньо отримували принаймні дві лінії терапії, включаючи леналідомід і бортезоміб. Пацієнти отримували схему помалідомід з дексаметазоном за вибором лікарів. За повідомленням авторів, дані аналізувалися описово.

Критерії зарахування пацієнтів у дослідження: дорослі з діагнозом рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які мають прогресування захворювання після отримання ними щонайменше двох попередніх ліній терапії, включно з леналідомідом і бортезомібом.

У період з 2014 по 2017 рік було залучено пацієнтів з 43 дослідницьких центрів по всій Німеччині, з яких до повного аналізу даних було включено 151 пацієнт, з яких 79 пацієнти були розподілені за попереднім лікуванням у когорту I (останнє лікування леналідомідом безпосередньо перед включенням), а 72 пацієнти — у когорту II (будь-яке інше попереднє лікування безпосередньо

[35] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298817/

перед включенням). Загалом до аналізу ефективності було включено 144 пацієнти. Середній вік пацієнтів становив 73,2 року.

Середня кількість циклів застосування схеми помалідомід з дексаметазоном становила 5,0 (1,0–12,0). Найпоширенішою причиною припинення лікування схемою помалідомід з дексаметазоном серед усіх 144 пацієнтів, які підлягали аналізу ефективності, була прогресія захворювання 57 (39,6%) пацієнтів. Іншими причинами припинення лікування, задокументованими серед ≥10% пацієнтів, були неприйнятна токсичність у 27 (18,8%) пацієнтів, смерть у 21 (14,6%) пацієнта та рішення лікаря у 15 (10,4%).

Первинна кінцева точка - виживаність без прогресування (PFS), визначена як час від першого прийому досліджуваного лікування до прогресування захворювання або смерті, залежно від того, що настане раніше.

Вторинні кінцеві точки: загальна частоту відповіді (ORR) відповідно до критеріїв відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG), час до припинення лікування (TTD), час до наступного лікування, загальна виживаність (OS), визначена як час від першого прийому досліджуваного лікування до смерті з будь-якої причини.

Виживаність і відповідь на терапію оцінювали в загальній популяції пацієнтів і по стратифікованих підгрупах (когорти I та II). Після медіани спостереження тривалістю 43,5 місяці *для загальної популяції медіана PFS і медіана OS становила 6,3 місяці (95% CI* 5,2 - 8,6) і 12,9 місяців (95% CI 10,6 - 15,1) відповідно.

Медіана PFS по стратифікованим когортам: 5,5 місяці (95% CI 3,8 - 9,2) у когорті I та 6,4 місяці (95% CI 5,3 - 8,7) у когорті II. *Медіана OS по стратифікованим когортам:* 14,1 місяців когорта I та 11,7 місяців когорта II (95%).

ORR загальної популяції становив 31,9% (95% CI 24,9 - 40,0), при цьому у когорті I цей показник становив 27,6% (95% CI 18,8 - 38,6) та у когорті II 36,8% (95% CI 26,3 - 48,7).

Медіана TTD загальної популяції становила 4,4 місяці (96% CI 0-45,1), у когорті I - 4,4 місяці (96% CI 0,1–35,7) та у когорті II - 4,7 місяці (96% CI 0,0–45,1).

Медіана часу до наступного лікування загальної популяції становила 7,7 місяці (95% CI 6,2–9,6), у когорті I - 7,6 місяці (95% CI 4,6–11,9) та у когорті II - 8,3 місяці (95% CI 6,2–9,2).

Для оцінки *якості життя* пацієнта, пов’язаного зі здоров’ям, використовувалися опитувальники EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20. На основі результатів, повідомлених пацієнтами, якість життя залишалася стабільною у пацієнтів, які отримували досліджуване лікування.

Найчастішими побічними реакціями 3/4 ступеня були лейкопенія (8,2%), пневмонія (7,5%) та анемія (5,5%).

За висновками авторів, результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки рандомізація не проводилася, а невеликі розміри груп обмежують їх

інтерпретацію. Незважаючи на зазначені обмеження, результати дослідження POSEIDON можуть доповнити докази, отримані в ході клінічних випробувань, надаючи інформацію про ефективність лікування схеми помалідомід з дексаметазоном у популяції пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою і, таким чином, можуть сприяти прийняттю рішень щодо лікування в рутинній роботі.

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на показники бюджету включення лікарського засобу помалідомід у формі капсул твердих 4 мг, до Національного переліку основних лікарських засобів.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 15.08.2022 №24-04/18553/2-22 та від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22), що представлено у таблиці 2.

Відповідно до додатку до листа МОЗ України 31.08.2022 №24-04/20056/2-22 медичною технологією порівняння для ЛЗ помалідомід є леналідомід у комбінації з бортезомібом. Зважаючи на зазначену прогресію рецидивуючої та рефрактерної множинної мієломи після двох ліній терапії із застосуванням леналідоміду та бортезомібу уповноважений орган зазначає, що обрання в якості компаратора леналідоміду та бортезомібу не є релевантим для зазначених умов. У зв'язку із вищезазначеним, аналіз впливу на показники бюджету проведено для “діючого сценарію” (застосування помалідоміду у комбінації з дексаметазоном).

Відповідно до звернення МОЗ України у розрахунках було використано дозування помалідоміду 4 мг. В Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано дві торговельні назви: ТН ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА, ТН ПОМАЛІД POMALID (МНН помалідомід), натомість в Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 року задекларована ціна на одну торговельну назву ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА з дозуванням 4 мг, яка була використана для розрахунків вартості лікування.

В Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстрована одна торговельна назва ДЕКСАМЕТАЗОН КРКА (МНН дексаметазон) для таблеток із дозуванням 40 мг, яка була використана для розрахунків у якості комбінації з помалідомідом.

Таблиця 2. Аналіз витрат на одне використання та на річний курс застосування помалідоміду у комбінації з дексаметазоном на одного пацієнта (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ)

Параметри	Помалідомід у комбінації з дексаметазоном	
МНН	Помалідомід	Дексаметазон
Склад діючих речовин	1 капсула містить 4 мг помалідоміду	1 таблетка містить 40 мг дексаметазону
Форма випуску та дозування	капсули тверді по 4 мг по 21 капсулі у флаконі; по 1 флакону в індивідуальній картонній коробці або по 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці	таблетки по 40 мг, по 5 таблеток у блістері по 2 блістерів у картонній коробці
Схема застосування[36]	Рекомендована початкова доза помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів Рекомендована доза дексаметазону становить 40 мг перорально один раз на день (1,8,15 та 22 день кожного 28-денного циклу лікування)	
Кратність введення на рік	7 циклів	
Ціна за 1 упаковку, грн	168 000,00	553,66
Ціна за 1 таблетку/ капсулу, грн	8 000,00	55,37
Кількість таблеток/ капсул на добову дозу	1	1
Витрати на добову дозу, грн	8 000,00	55,37
	8 055,37	
Витрати на пацієнта на 1	Загальні витрати: 1 177 550,36 грн, з них на: Помалідомід 1 176 000,00 грн	

[36]http://www.drlz.com.ua/

рік, грн*	Дексаметазон 1 550,36 грн

для проведення розрахунків було використано останню оновлену версію Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (Наказ МОЗ від 04.08.2022 №1403)
**розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік лікування*

Відповідно до проведених розрахунків за оптово-відпускною ціною, що задекларована наказом МОЗ України станом на 04.08.2022, витрати на використання комбінації помалідоміду з дексаметазоном для одного дорослого пацієнта становитимуть 1 177 550,36 грн на 1 рік, з них витрати лише на помалідомід становитимуть 1 176 000,00 грн на одного дорослого пацієнта.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ України (таблиця 3), кількість пацієнтів, які можуть потребувати лікування помалідомідом, наведена у додатку до листа МОЗ України, становить 450 осіб.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при використанні помалідоміду у комбінації дексаметазоном (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування, за даними наданими у додатку до листа МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22	450
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн*	
Витрати на схему лікування помалідомідом у комбінації з дексаметазоном, грн	529 897 662,00
Вплив на бюджет лікарського засобу помалідомід, грн	529 200 000,00

**розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік лікування*

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали, що вплив на бюджет помалідоміду на когорту пацієнтів 450 осіб становить 529 200 00,00 грн (за оптово-відпускною ціною, що задекларована наказом МОЗ від 10.09.2020 №2080 на рівні 168 000 грн), а витрати на рік лікування комбінацією помалідоміду з дексаметазоном на когорту пацієнтів 450 осіб становлять 529 897 662,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу помалідомід було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі помалідоміду вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та у 3 рази більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Проте варто зазначити, що досліджувані у даному висновку ЛЗ включені до переліку ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти відповідно до постанови Кабінету Міністрів від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, тому використання оптово-відпускних цін на лікарські засоби при проведенні аналізу впливу на показники бюджету, за умови наявності попереднього досвіду закупівель ЛЗ за бюджетні кошти, може призвести до викривлення результатів аналізу. У зв'язку із цим уповноваженим органом було додатково проведено розрахунки на основі останніх доступних цін ЛЗ за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України”, що доступні в електронній системі публічних закупівель, а саме аналіз витрат на одне застосування та на річний курс застосування помалідоміду у комбінації з дексаметазоном на одного дорослого пацієнта (таблиця 4) та, відповідно, аналіз впливу на показники бюджету при застосуванні помалідоміду (таблиця 5). Оскільки лікарський засіб дексаметазон 40 мг не включений до переліку ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти, відповідно до постанови Кабінету Міністрів від 7 березня 2022 р. №216, та він не закуповувався за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, ціна для розрахунку вартості лікування була використана з останньої оновленої версії Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (наказ МОЗ від 04.08.2022 №1403).

За результатами аналізу проведених торгів за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, було встановлено, що закупівельні ціни лікарських засобів у торгах, де замовником виступало ДП «Медичні закупівлі України», є значно нижчими у порівнянні з ціною у торгах, де замовниками виступають інші комунальні некомерційні підприємства. Отже, можна зробити висновок, що економічно більш доцільною є закупівля лікарських засобів централізованою закупівельною агенцією, оскільки вона дозволяє заощадити бюджетні кошти завдяки зниженню цін на ефекті масштабу.

Таблиця 4. Аналіз витрат на одне використання та на річний курс застосування помалідоміду у комбінації дексаметазоном на одного пацієнта (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ помалідомід)

Параметри	Помалідомід у комбінації з дексаметазоном	
МНН	Помалідомід	Дексаметазон
ТН	Помалідомід-Віста	Дексаметазон КРКА
Склад діючих речовин	1 капсула містить 4 мг помалідоміду	1 таблетка містить 40 мг дексаметазону
Схема застосування	Рекомендована початкова доза помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів Рекомендована доза дексаметазону становить 40 мг перорально один раз на день (1,8,15 та 22 день кожного 28-денного циклу лікування)	
Кратність введення на рік	7 циклів	

Ціна за 1 таблетку/капсулу, грн	5987,00[37]	55,37
Кількість таблеток/капсул на добову дозу	1	1
Витрати на добову дозу, грн	5987,00	55,37
	6 042,37	
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн*	Загальні витрати: 881 639,36 грн, з них на: Помалідомід 880 089,00 грн Дексаметазон 1 550,36 грн	

для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну ЛЗ помалідомід з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель
**розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік лікування*

Відповідно до проведених розрахунків з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ, на одне використання ЛЗ помалідомід у комбінації з дексаметазоном необхідно по одній таблетці для одного дорослого пацієнта, що у вартісному вимірі становить 881 639,36 грн на 1 рік. При застосуванні помалідоміду у комбінації з дексаметазоном, витрати на помалідомід на рік лікування становитимуть 880 089,00 грн на одного дорослого пацієнта.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету при використанні помалідоміду у комбінації з дексаметазоном (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ помалідомід)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування, за даними наданими у додатку до листа МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22	450
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн*	
Витрати на схему лікування помалідомідом у комбінації з дексаметазоном, грн	396 737 712,00
Вплив на бюджет лікарського засобу помалідомід, грн	396 040 050,00

**розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік лікування*

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали, що вплив на бюджет помалідоміду на когорту пацієнтів 450 осіб становить 396 040 050,00 грн (з використанням останніх доступних закупівельних цін за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro), а витрати на рік лікування

[37]закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 25.06.2022 https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-25-000072-a

комбінацією помалідоміду з дексаметазоном на когорту пацієнтів 450 осіб становлять 396 737 712,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу помалідомід було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі помалідоміду вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та у 2,2 рази більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), 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 (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідн

Станом на 25.10.2022 проведена оцінка медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу помалідомід за показанням: у комбінації з дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямах розвитку сфери охорони здоров'я.

Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу помалідомід у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб помалідомід не включений до Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011; не включений до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Множинна мієлома", затвердженого наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 710; не включений до Локального протоколу медичної допомоги та клінічний маршрут хворих на множинну мієлому Національного інституту раку.

У міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо ведення пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою (*Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2022; Клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE), 2018; Настанова Комітету з рекомендацій Європейської асоціації гематологів та Європейської асоціації медичних онкологів, EHA-ESMO, 2021; Настанова фінського медично-наукового товариства Duodecim, 2018; Пан-Лондонські клінічні рекомендації з онкогематології, 2020)* схеми лікування помалідомідом з дексаметазоном є рекомендованими для III і подальших ліній терапії дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

Клінічна ефективність та безпека застосування помалідоміду з дексаметазоном для пацієнтів із рефрактерною або рецидивуючою множинною мієломою, які не відповідають на лікування бортезомібом і леналідомідом, була проаналізована у багатоцентровому рандомізованому, відкритому дослідженні III фази MM-003 (NCT01311687), що описане в публікаціях *Miguel JS et al., 2013, M.Dimopoulos, et al., 2015.*

За даними дослідження було показано, що у пацієнтів з рефрактерною або рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, включаючи пацієнтів із захворюванням, резистентним як до бортезомібу, так і до леналідоміду схема лікування з 28-денними циклами застосування помалідоміду (4 мг/день у дні 1–21, перорально) плюс низькі дози дексаметазону (40 мг/день у дні 1,8,15 та 22, перорально) порівняно з високими дозами дексаметазону (40 мг/день у 1-4, 9-12, 17-20 дні) при медіані спостереження 4,2 місяці виживаність без прогресування становила 3,8 місяців vs 1,9 місяців; HR=0,41 (95% CI 0,32–0,53; p<0,001), загальна виживаність 11,9 місяців vs 7,8 місяців; HR=0,53 (95% CI 0,37–0,74; p=0,0002). При медіані спостереження 10 місяців пацієнти групи помалідомід та низька доза дексаметазону порівняно з пацієнтами групи високої дози дексаметазону мали виживаність без прогресування 4,0 місяців vs 1,9 місяців; HR= 0,48 (95% CI 0,39–0,60; p<0,0001); загальну виживаність - 12,7 місяців vs 8,1 місяці; HR=0,74 (95% CI 0,56–0,97; p=0,0285) та частоту загальної відповіді - 31% із 302 пацієнтів vs 10% із 153 (OR = 4,22 (95% CI 2,35–7,58; p<0,0001). Час до прогресування був довшим у групі помалідомід та низька доза дексаметазону,

ніж у групі високої дози дексаметазону (4,7 місяців vs 2,1 місяців (HR=0,46; p<0,0001).

У *Miguel JS et al., 2013* був проведений аналіз підгрупи пацієнтів, які мали резистентність як до леналідоміду, так і бортезомібу (у групі помалідомід та низькі дози дексаметазону таких пацієнтів було 75 % осіб (225 з 302), у групі високі дози дексаметазону 74% осіб (113 зі 153)) при медіані спостереження 10 місяців: медіана виживаності без прогресування була довшою в групі помалідомід та низька доза дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону (3,7 місяців (95% CI 3,0–4,6) vs 2,0 місяців (95% CI 1,9–2,2); p<0,0001). Щодо медіани загальної виживаності не було помічено суттєвих відмінностей між групами лікування пацієнтів, які були резистентними як до леналідоміду, так і до бортезомібу (11,1 місяців в групі помалідомід та низька доза дексаметазону (95% CI 9,2–15,5) vs 7,7 місяців у групі високої дози дексаметазону (95% CI 5,4–10,1), p=0,0957).

Найпоширенішими гематологічними побічними реакціями 3 або 4 ступеня у групі помалідомід та низька доза дексаметазону та групі високої дози дексаметазону були нейтропенія (48% проти 16% відповідно), анемія (33% проти 37% відповідно) та тромбоцитопенія (22% проти 26% відповідно).

Негематологічні побічні реакції 3 або 4 ступеня у групі помалідомід та низька доза дексаметазону та групі високої дози дексаметазону включали пневмонію (13% проти 8% відповідно), біль у кістках (7% проти 5% відповідно) та втому (5% проти 6% відповідно).

Побічні реакції, пов’язані з лікуванням, що призвели до смерті, у групі помалідомід та низька доза дексаметазону виникли у 4% пацієнтів порівняно з 5 % у групі високої дози дексаметазону.

При медіані спостереження 10 місяць 80% пацієнтів групи помалідомід з низькою дозою дексаметазону та 93% пацієнтів групи високої дози дексаметазону припинили прийом дослідного препарату, при цьому прогресування захворювання було найпоширенішою причиною припинення (54% vs 60% відповідно).

При медіані спостереження 15,4 місяців медіана PFS у групі помалідомід з низькою дозою дексаметазону порівняно з групою високої дози дексаметазону становила 4,0 vs 1,9 місяців відповідно (HR 0,50; p<0,001), медіана OS - 13,1 vs 8,1 місяців (HR 0,72; p=0,009).

Дані щодо профілю безпеки, представлені у публікації M.Dimopoulos, et al., 2015 (медіана періоду спостереження 15,4 місяці) відповідав профілю безпеки, що був повідомлений у публікації Miguel JS, et al., 2013 (медіана періоду спостереження 10 місяців).

При аналізі результатів щодо якості життя пацієнтів дослідження MM-003 при медіані спостереження 10 місяців (Kevin W.Song, 2015) було встановлено, що при аналізі даних, наданих пацієнтами, спостерігались значні відмінності (p<0,05) на користь групи помалідомід та низькі дози дексаметазону порівняно з пацієнтами групи високих доз щодо таких доменів (фізична діяльність, емоційний стан, корисність, втома та побічні ефекти) протягом перших 10 циклів

лікування. Показники комплаєнсу були загалом високими (≥77,8%) і однаковими між групами лікування.

Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні помалідоміду у комбінації з дексаметазоном (з використанням оптово-відпускних цін, що задекларовані наказом МОЗ) показали, що вплив на бюджет помалідоміду становитиме 529 200 000,00 грн для лікування когорти пацієнтів 450 осіб, витрати на рік лікування комбінацією помалідоміду з дексаметазоном становитимуть 529 897 662,00 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні помалідоміду у комбінації з дексаметазоном (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України») показали, що для лікування когорти пацієнтів 450 осіб, витрати на комбінацію помалідоміду з дексаметазоном становитимуть 396 737 712,00 грн, вплив на бюджет помалідоміду становитиме 396 040 050,00 грн. Відповідно до результатів розрахунків, витрати з використаннями закупівельних цін є меншими у порівнянні з використанням цін з реєстру ОВЦ, про що свідчить різниця витрат на річний курс лікування когорти пацієнтів помалідомідом, яка становить 133 159 950, 00 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу помалідомід було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі помалідоміду вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та у 2,2 рази більшим (за умови використання останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro) або втричі більшим (за умови використання оптово-відпускних цін, що затверджена наказом МОЗ) за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою на основі доказових даних з відкритих джерел інформації встановлено, що різниця у результаті, отриманими у пацієнтів з рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, які не відповідають на лікування бортезомібом і леналідомідом та які отримували помалідомід з низькими дозами дексаметазону порівняно з високими дозами дексаметазону були статистично значущими на користь комбінованої терапії щодо виживаності без прогресування ($p<0,0001$), частоти загальної відповіді ($p<0,0001$), часу до наступної прогресії ($p<0,0001$) при медіані спостереження 10 місяців та для виживаності без прогресування ($p<0,001$) і загальної виживаності ($p=0,009$) при медіані спостереження 15,4 місяці. Аналізуючи доданий клінічний ефект комбінації помалідомід з низькими дозами дексаметазону порівняно з високими дозами дексаметазону, при медіані спостереження 10 місяців ΔPFS становить 2,1 місяці та ΔOS 4,6 місяці між зазначеними групами лікування, при медіані

спостереження 15,4 місяці - ΔPFS 2,1 місяці та ΔOS 5 місяці між зазначеними групами лікування.

Уповноважений орган зазначає, що згідно з рекомендаціями ВООЗ «Відбір основних лікарських засобів на рівні країн. Використання базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для оновлення національних переліків основних лікарських засобів» "SELECTION OF ESSENTIAL MEDICINES AT COUNTRY LEVEL Using the WHO Model List of Essential Medicines to update a national essential medicines list" 2020, при вирішенні питання щодо включення лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань, Керівні принципи для включення лікарських засобів від раку до Базового переліку ВООЗ передбачають приділення уваги величині клінічної користі, пов'язаної з лікуванням. Спостережувана користь має бути клінічно значущою, значущою для пацієнта та значущою для громадського здоров'я. Експерти ВООЗ зазначають, що для розгляду включення лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань до переліку основних лікарських засобів, має бути досягнуто порогове значення збільшення виживаності щонайменше на 4-6 місяців.

Лікарський засіб помалідомід забезпечується пацієнтам в Україні за державні кошти з 2021 року (постанова Кабінету Міністрів України від 17 лютого 2021р. №132). Наразі помалідомід включений до Номенклатури лікарських засобів за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", 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, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу помалідомід (капсули 4 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування у комбінації з дексаметазоном дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування помалідоміду для III та наступних ліній терапії дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії;

- результати порівняльної клінічної ефективності і безпеки помалідоміду (у пацієнтів з рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, які не відповідають на лікування бортезомібом і леналідомідом та які отримували помалідомід з низькими дозами дексаметазону порівняно з

високими дозами дексаметазону були статистично значущими на користь комбінованої терапії щодо виживаності без прогресування (p<0,0001), частоти загальної відповіді (p<0,0001), часу до наступної прогресії (p<0,0001) при медіані спостереження 10 місяців та для виживаності без прогресування (p<0,001) і загальної виживаності (p=0,009) при медіані спостереження 15,4 місяці. Найпоширенішими побічними реакціями 3 або 4 ступеня у групі помалідомід та низька доза дексаметазону та групі високої дози дексаметазону були нейтропенія (48% проти 16%), анемія (33% проти 37%) та тромбоцитопенія (22% проти 26%), пневмонія (13% проти 8%), біль у кістках (7% проти 5%) та втома (5% проти 6%), побічні реакції, пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті (4% проти 5 %)). Помалідомід не включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2021 року;

- дані щодо якості життя пацієнтів дослідження MM-003 (при аналізі даних, наданих пацієнтами, спостерігались відмінності (p<0,05) на користь групи помалідомід та низькі дози дексаметазону порівняно з пацієнтами групи високих доз щодо таких доменів (фізична діяльність, емоційний стан, корисність, втома та побічні ефекти) протягом перших 10 циклів лікування. Показники комплаєнсу були загалом високими (≥77,8%) і однаковими між групами лікування);

- якість доказових даних (помірна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (великий вплив на бюджет, перевищення порогового значення ступеня фінансової доступності у 2,2 рази (на 220 040 050 грн) за умови використання закупівельної ціни за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» або у 3 рази (на 353 200 000 грн) за умови використання задекларованої оптово-відпускної ціни, тому для раціонального використання бюджетних коштів є необхідність зниження ціни з метою не перевищення рекомендованого порогового значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, з часовим горизонтом в один рік при оцінці впливу на бюджет для заявленої когорти пацієнтів в 450 осіб);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) за 2019 рік в Україні множинна мієлома спричинила втрату 19 588 DALY у всіх вікових категоріях, поширеність – 3 095 осіб, захворюваність – 1 054 осіб, смертність – 732 особи);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань); крім того, множинна мієлома (C90) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216;

- потреба в призначенні імуномодулятора помалідомід становить 450 пацієнтів, враховуючи, що у 80% пацієнтів на множинну мієлому розвивається рецидив та рефрактерність хвороби протягом перших 3 років лікування. Помалідомід забезпечується пацієнтам з 2021 року за державні кошти, наразі включений до Номенклатури лікарських засобів за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", 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, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216;

- наявність лише двох виробників/заявників генеричних лікарських засобів на ринку України для помалідоміду, капсули 4 мг.

Зважаючи на вищезазначене, при розгляді питання забезпечення пацієнтів з множинною мієломою помалідомідом доцільно врахувати насамперед діючий статус покриття заявленої потреби, беручи до уваги вже наявне забезпечення на рівні централізованої закупівлі та великий вплив на бюджет, що перевищує рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності. Відповідно п.22 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 рішення рекомендовано ухвалювати за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

Враховуючи, що помалідомід розглядається як третя лінія для лікування у комбінації з дексаметазоном дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом, додає додаткові 2,1 місяці виживаності без прогресування та біля 5 місяців загальної виживаності для таких пацієнтів, пріоритетність та орфанний статус захворювання, рекомендовано продовжити забезпечення даного лікарського засобу за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

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