

**Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
іксазоміб**

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 04.08.2025

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 04.08.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

НІНЛАРО - капсули тверді по 4 мг; по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці;

капсули тверді по 3 мг, по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці;

капсули тверді по 2,3 мг, по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці.

РП UA/20483/01/03, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

РП UA/20483/01/02, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

РП UA/20483/01/01, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

Виробник - Такеда Ірландія Лімітед, Ірландія; Хаупт Фарма Амареґ ГмбХ (виробництво ГЛЗ), Німеччина; АндерсонБрекон (Юкей) Лімітед, Велика Британія; Єврофінс БіоФарма Продакт Тестінг Ірландія Лімітед, Ірландія; Єврофінс Ланкастер Лабораторіс, Інк. (випробування стабільності), США.

Заявник - Такеда Фарма А/С, Данія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

НІНЛАРО

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

іксазоміб/ixazomib

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

діюча речовина:

іксазоміб.

Допоміжні речовини для іксазомібу:

Вміст капсули: мікрокристалічна целюлоза, магнію стеарат, тальк. Оболонка капсули: желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172). Чорнила: шеллак, пропіленгліколь, калію гідроксид, заліза оксид чорний (E172).

5) форма випуску:

капсули тверді по 4 мг, 3 мг, 2,3 мг по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Лікування слід починати та контролювати під наглядом лікаря, який має досвід лікування множинної мієломи.

Рекомендована початкова доза іксазомібу становить 4 мг перорально один раз на тиждень у 1, 8 та 15 дні 28-денного циклу лікування.

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 25 мг один раз на добу з 1 до 21 дня 28-денного циклу лікування.

Рекомендована початкова доза дексаметазону становить 40 мг із прийомом у 1, 8, 15 та 22 дні 28-денного циклу лікування.

Лікування слід продовжувати до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності.

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

НІНЛАРО - капсули тверді по 4 мг; по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці;

капсули тверді по 3 мг, по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці;

капсули тверді по 2,3 мг, по 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в упаковці-футлярі, по 3 блістери в упаковках-футлярах у картонній коробці.

РП UA/20483/01/03, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

РП UA/20483/01/02, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

РП UA/20483/01/01, термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029.

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

Механізм дії

Іксазомібу цитрат неактивна форма лікарського засобу, є речовиною, яка швидко гідролізується у фізіологічних умовах в свою біологічно активну форму, іксазоміб.

Іксазоміб є пероральним, високоселективним та оборотним інгібітором протеосом. Іксазоміб переважно зв'язується та інгібує хімотрипсин-подібну активність бета-5 субодиниці протеосоми 20S.

Іксазоміб спричиняв апоптоз культивованих клітинних ліній множинної мієломи *in vitro*. Іксазоміб демонстрував *in vitro* цитотоксичність щодо клітин мієломи, взятих у пацієнтів з рецидивом після декількох попередніх циклів терапії, що включали бортезоміб, леналідомід та дексаметазон. Комбінація іксазомібу та леналідоміду демонструвала синергічну цитотоксичну дію на моделі пухлинного ксенотрансплантанта множинної мієломи мишей. В умовах *in vitro* іксазоміб впливав на типи клітин, виявлених у мікросередовищі кісткового мозку, включно з ендотеліальними клітинами судин, остеокластів та остеобластів.

Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ: L01XG03.

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

Нінларо у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії.

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

Нінларо у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії.

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

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки”², пріоритетними напрямами є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема - онкологічні захворювання.

Також заявником зазначено, що існує декілька пакетів медичних гарантій, затверджених Постановою КМУ від 22.12.2023 №1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році»³, виходячи із змісту яких, можна стверджувати, що медична допомога при множинній мієломі безпосередньо стосується пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я. До таких пакетів можна віднести наступні:

- хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах;
- лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах;
- лікування дорослих та дітей методом трансплантації органів;
- первинна медична допомога.

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що відповідно до Стратегії розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року, схваленої розпорядженням КМУ від 17 січня 2025 р. № 34-р неінфекційні хвороби є основним викликом для здоров'я населення України — 9 із 10 основних причин передчасної смерті та 84 відсотки усіх річних смертей є наслідком тягаря неінфекційних хвороб. Найбільшою часткою смертності, спричиненої неінфекційними хворобами, є серцево-судинні захворювання та новоутворення⁴.

Відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁵ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Множинна мієлома (МКХ-10 C90.0) — це рідкісне злоякісне захворювання плазматичних клітин (походять від В-лімфоцитів), на яке припадає приблизно 1,8% усіх

² Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ Постанова КМУ від 22.12.2023 №1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році» Деякі питання реалізації програ... | від 22.12.2023 № 1394

⁴ Стратегія розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року, схвалена розпорядженням КМУ від 17 січня 2025 р. № 34-р. <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skshvalennia-strategii-rozvytku-systemy-okhorony-zdorovia-na-period-do-2030-roku-ta-zatverdzhennia-operatsiinoho-planu-zakhodiv-z-ii-realizatsii-u-20252027-rokakh-34r-170125>

⁵ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skshvalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

новоутворень і 18,2% нових гематологічних злоякісних новоутворень⁶. В більшості випадків множинна мієлома є невиліковною хворобою, що пов'язано з розвитком рецидивів та рефрактерності. Появі мієломної хвороби передують моноклональна гаммапатія невизначеного генезу. Лише невелика частина гаммапатій (1% за рік) перетворюється та еволюціонує в активну множинну мієлому⁷. Зараз немає даних, якими є точні детермінанти перетворення передракових клітин через 30 років трансформації в активні патологічні клони.

Проблематика множинної мієломи полягає у тому, що змінені плазматичні клітини, що накопичуються в кістковому мозку продукують крупнодисперсний парапротеїн, який циркулює в сироватці крові. Патологічний пухлинний процес призводить до ниркової недостатності, гіперкальцемії, переломів кісток та анемії⁸. Патологічні клони в кістковому мозку підтримуються здоровою популяцією стромальних клітин, які продукують цитокіни (наприклад, інтерлейкін-6). Це підсилює ріст клітин мієломи та запобігає їх апоптозу. Ураження кісток пов'язується з прилеглими до плазматичних клітин осередками, де активуються остеокласти та інактивуються остеобласти.

Серед основних клінічних проявів: біль у кістках, патологічні переломи, анемія (недостатність кісткового мозку), рецидивуючі інфекції, гіперкальцемія, ниркова недостатність, аномальні кровотечі (через дисфункцію тромбоцитів)⁹. Рідше зустрічається ішемія, серцева недостатність, неврологічні проблеми, амілоїдна хвороба та інше.

Множинна мієлома складається з таких основних підвидів: солітарна плазмацитома, тліюча мієлома (асимптоматична), множинна мієлома (симптоматична), моноклональна гаммапатія клінічної значимості (неуточненого генезу)¹⁰. В досьє аналіз проводився для симптоматичної, рецидивуючої та/або рефрактерної множинної мієломи. Симптоматична множинна мієлома – це захворювання, при якому визначаються клональні плазматичні клітини кісткового мозку >10% або підтверджена біопсією кісткова або екстремедулярна плазмоцитома та будь-яка одна або більше з наступних ознак CRAB:

[C] збільшення кальцію в крові

[R] ниркова недостатність

[A] анемія

[B] літичні ураження кісток чи остеопороз

та подій, що визначають мієлому (біомаркери злоякісності або мієломних подій (MDE)):

- 60% або більше клональних плазматичних клітин при дослідженні кісткового мозку;
- співвідношення залучених/незалучених вільних легких ланцюгів у сироватці становить 100 або більше, за умови, що абсолютний рівень залученого легкого ланцюга становить щонайменше 100 мг/л (залучений вільний легкий ланцюг пацієнта, або каппа, або лямбда, є вищим за нормальний контрольний діапазон; незадіяний вільний легкий ланцюг – це той, який зазвичай знаходиться в межах або нижче нормального діапазону).

Статистичні відомості виживаності без прогресування та рецидивів залежать від багатьох чинників, у тому числі від типу попередньої терапії. Період ремісії зменшується з кожним наступним курсом лікування. Час до прогресування у цьому випадку становить 5–9 місяців в залежності від резистентності до основних препаратів.

Заявником зазначено, що **цільовою популяцією** є раніше лікована (рецидивуюча або рефрактерна множинна мієлома) у пацієнтів, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду.

⁶ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21551>

⁷ [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(21\)00132-8/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(21)00132-8/fulltext)

⁸ <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/1/article-p8.xml>

⁹ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6399642/>

¹⁰ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9387011/>

За опублікованими локальними даними у 2017 році захворюваність на множинну мієлому реєструвалася на рівні 2,4 на 100 000 населення¹¹. Відповідно до відомостей Центру громадського здоров'я МОЗ України¹² у 2022 році в Україні зареєстровано 614 осіб з С90.0 (320 чоловіків та 294 жінок). За даними Національного канцер-реєстру України¹³ у 2021 році в Україні зафіксовано 769 випадків захворювання (з них 356 чоловіків та 413 жінок). Відповідно, загальні показники за 2020 рік – 735 осіб (329 чоловіча стать та 406 жіноча). Все це нові випадки множинної мієломи. У 2020 році у світі померло від множинної мієломи 121388 осіб¹⁴. У 2021 році в Україні померло 366 особи (171 особа чоловічої статі, 195 – жіночої), грубий показник смертності 1,1.

Заявником відмічено, що в Україні у відкритому доступі відсутня офіційна статистика рецидивів множинної мієломи, на яку можна орієнтуватися. Розрахунок потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі полягає у наступному:

- за результатами висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою лікарського засобу помалідомід зазначено, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть помалідомід, тобто пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше 2 курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії становить **450 пацієнтів**;

- частка пацієнтів, які є леналідомід-чутливими на 1, 2, 3 та 4 лініях терапії за даними ретроспективного, одноцентрового, дослідження реальних даних становила відповідно 78%, 58%, **55%** та 44%¹⁵;

Таким чином, заявником зроблено припущення, що кількість нових пацієнтів в Україні із рецидивуючою або рефрактерною множинною мієломою із збереженою чутливістю до леналідоміду, які отримали 2 попередніх лінії терапії, щороку становить біля 55% від 450 пацієнтів і складатиме **248 пацієнтів**.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я щодо кількості пацієнтів з рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які є чутливими до леналідоміду в умовах реальної клінічної практики в Україні та встановлено наступне.

За даними фахівців КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради” половина пацієнтів з рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою є чутливою до леналідоміду після 2 рецидиву, а фахівці ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що майже всі пацієнти після другого рецидиву будуть мати рефрактерність до леналідоміду. За даними спеціалістів КП “Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка” відсутні пацієнти з рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які є чутливими до леналідоміду після 2 рецидиву, а за даними спеціалістів КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського” у третини хворих з рецидивуючою та/або рефрактерною формою множинної мієломи зберігається чутливість до леналідоміду після другого рецидиву.

Отже, враховуючи вищезазначене, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є середньою та орієнтовною, оскільки частка пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду значно відрізняється за даними клінічних фахівців профільних закладів охорони здоров'я, а обраний заявником відсоток таких пацієнтів є середнім значенням.

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

¹¹ https://www.radiationproblems.org.ua/24_2019/NRCRM_2019_Paper_10.pdf

¹² Центр медстатистики - Статистичні дані системи МОЗ

¹³ <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

¹⁴ 35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf

¹⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8432372/pdf/CHI-1-4-220.pdf>

Відповідно до інформації в досьє визначеним клінічним питанням є порівняння ефективності та безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з схемою помалідоміду з дексаметазоном та схемою леналідомід та дексаметазон у дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії і зберегли чутливість до леналідоміду.

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії;

Втручання (I, intervention) - іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном;

Компаратори (C, comparator) - схеми помалідомід та дексаметазон; леналідомід та дексаметазон.

Кінцеві точки (O, outcomes):

- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS);
- загальна виживаність (overall survival, OS);
- побічні реакції (adverse events, AE);
- відміна препарату.

При обґрунтуванні вибору схеми помалідоміду та дексаметазону в якості компаратора заявником зазначено наступне:

- показання до медичного застосування відповідно до Державного реєстру лікарських засобів: помалідомід у схемі 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;

- лікарський засіб помалідомід включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹⁶;

- відповідно до рекомендації за результатом проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу помалідомід рекомендовано продовжити забезпечення даного лікарського засобу за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я для пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою, які пройшли не менше двох курсів лікування та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. Заявник звертає увагу, що такі пацієнти є як леналідомід-чутливі, так і леналідомід-рефрактерні.

Уповноважений орган зауважує, що державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу помалідомід була проведена за показанням 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 та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. У дослідженні на якому побудована оцінка клінічної ефективності та безпеки рефрактерними до леналідоміду були в середньому 93,5% пацієнтів з 2 груп лікування, про що зазначено у висновку уповноваженого органу.

Схема леналідомід та дексаметазон в якості компаратора надана заявником на запит уповноваженого органу для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності. В той же час, заявником зазначено, що аргументи на користь схеми леналідомід та дексаметазон в якості компаратора відсутні.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору схеми помалідомід з дексаметазоном в якості компаратора відповідно до настанови “Державна оцінка

¹⁶ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженій наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) та встановлено наступне.

Спеціалістами ДНП “Національний інститут раку” відмічено, що в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослим пацієнтам з множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії терапії призначаються схеми лікування на основі помалідоміду або повторюють попередні схеми лікування. За умови настання рецидиву у період до 6 місяців після досягнення відповіді та після 6 місяців після досягнення відповіді призначають, як правило, одні і ті ж схеми на основі помалідоміду (як наведено вище у висновку, фахівці ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що майже всі пацієнти після другого рецидиву будуть мати рефрактерність до леналідоміду). Спеціалістами КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради” зазначено, що для пацієнтів з рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, що є чутливими до леналідоміду, при поганій переносимості його або при ураженні нирок, або при токсичності леналідоміду використовується помалідомід з дексаметазоном.

При цьому, проведений заявником аналіз клінічної практики свідчить про те, що у разі виникнення рецидиву у період до 6 місяців після досягнення відповіді у наступних рецидивах схемою вибору може бути помалідомід+дексаметазон; у разі рецидиву через 6 місяців і пізніше після досягнення відповіді, у наступних рецидивах буде застосовуватись в основному те лікування, на якому було досягнуто ремісії.

Відповідно до рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2025¹⁷ схема помалідомід та дексаметазон є рекомендованою для пацієнтів з раніше лікованою множинною мієломою після 2 попередніх ліній лікування, включаючи імунomodulators та інгібітори протеосом, та у яких відбулось прогресування на/через 60 днів на тлі останньої терапії (тобто пацієнти є рефрактерними до попередньої терапії).

Також, під час підготовки висновку з державної ОМТ лікарського засобу іксазаміб, уповноваженим органом проаналізовано Методичні рекомендації планування та розрахунку потреби у окремих лікарських засобах для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих, затверджені наказом МОЗ України від 20 лютого 2025 року №289 (далі - Методичні рекомендації) та виявлено, що при формуванні потреби в лікарському засобі помалідомід критерієм відповідності є те, що пацієнт отримав не менше двох попередніх терапій, включаючи лікарський засіб леналідомід та лікарський засіб бортезоміб, та продемонстрував прогресування захворювання під час останньої терапії або протягом 60 днів після неї.

Отже, враховуючи обґрунтування заявника та дані реальної клінічної практики (ДНП “Національний інститут раку” та КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради”) не можна заперечити, що схема помалідомід та дексаметазон є частиною поточної практики в Україні для пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії. В той же час, дані реальної клінічної практики, надані заявником, рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2025 та Методичні рекомендації свідчать про те, що схема помалідомід та дексаметазон застосовується в пацієнтів, які є рефрактерними, а не чутливими до останньої терапії.

В контексті пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду, більш релевантним компаратором на думку уповноваженого органу є схема леналідомід та дексаметазон, оскільки:

- згідно з інструкцією для медичного застосування леналідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які отримали принаймні одну лінію попередньої терапії;

¹⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

- леналідомід та дексаметазон включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)¹⁸;

- леналідомід включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹⁹ за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих";

- за результатом наданого заявником опитування клінічних фахівців встановлено, що у разі рецидиву через 6 місяців і пізніше після досягнення відповіді буде застосовуватися медикаментозне лікування, в основному те, на якому було досягнуто ремісії;

- у відповідь на запит уповноваженого органу, спеціалісти КП "Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка" зазначили, що у пацієнтів з множинною мієломою після 2 ремісії за умови настання рецидиву до 6 місяців застосовують помалідомід-вмісні схеми, після 6 місяців леналідомід-вмісні схеми. Фахівці КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради" відмітили, що при настанні рецидиву після другої ремісії через понад 6 місяців після досягнення ремісії можливе застосування попередніх схем, за допомогою яких була досягнута позитивна відповідь, а при настанні рецидиву до 6 місяців після досягнення ремісії необхідне застосування інших препаратів із зміною тактики терапії на ту, що відрізняється від попередніх ліній.

Отже, враховуючи вищезазначене, для заявленої цільової популяції, а саме пацієнтів із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду, на думку уповноваженого органу, більш релевантним компаратором є схема леналідомід та дексаметазон.

Щодо схеми помалідомід та дексаметазон, то дані реальної клінічної практики, надані заявником, рекомендації Національної загальної онкологічної мережі, 2025 та Методичні рекомендації свідчать про те, що схема помалідомід та дексаметазон застосовується в пацієнтів, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії та є рефрактерними до останньої терапії. Проте, оскільки дана схема може застосовуватись в Україні для пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які пройшли не менше двох курсів лікування, уповноваженим органом також розглянуто схему помалідомід та дексаметазон, як компаратор, для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для порівняння ефективності та безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з схемою помалідоміду з дексаметазоном та схемою леналідоміду з дексаметазоном у дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії проводився за 2 електронними базами даних – Medline та Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки заявником було відібрано наступні публікації:

- для аналізу порівняльної ефективності: DerSarkissian, M., Cranmer, H., Dabora, J., Bocharova, I., Cherepanov, D., Cheng, M., Duh, M. S. (2023). Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma.

¹⁸ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁹ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 "Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

Hematology, 28(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2156731> (далі-DerSarkissian et al., 2023)²⁰;

- для аналізу порівняльної безпеки: Dhakal, B., Narra, R.K., Giri, S., Szabo, A., Smunt, T.L., Ghose, S., Pathak, L.K., Aryal, M., Hamadani, M., Chhabra, S., Janz, S., D'Souza, A. and Hari, P.N. (2020), Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Cancer, 126: 2791-2801. <https://doi.org/10.1002/cncr.32831> (далі - Dhakal et al., 2020 ²¹ (дані не використовуються при фармакоекономічному моделюванні).

Метою мережевого мета-аналізу (англ. network meta-analysis, NMA) на основі систематичного огляду (публікація DerSarkissian et al., 2023) було оцінити ефективність іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з кількома комбінованими режимами та монотерапіями, схваленими для лікування рецидивуючої та/або рефрактерної множинної мієломи.

Для оцінки PFS та OS проводились базовий аналіз NMA та розширений аналіз NMA. В базовий аналіз було включено 9 рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД), в розширений для оцінки PFS включено 21 дослідження (17 РКД та 4 обсерваційні), для оцінки OS включено 20 досліджень (16 РКД та 4 обсерваційні дослідження).

Результати оцінки PFS та OS при базовому та розширеному аналізах NMA для порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою помалідомід та дексаметазон представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати оцінки PFS та OS при базовому та розширеному аналізах NMA

Базовий аналіз NMA (іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти помалідомід та дексаметазон)	
PFS, HR (95%CI)	OS, HR (95%CI)
0,563 (0,399-0,795)	0,642 (0,430-0,963)
Розширений аналіз NMA (іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти помалідомід та дексаметазон)	
0,537 (0,388-0,744)	0,607 (0,411-0,908)

З метою оцінки результату OS без врахування впливу наступної лінії терапії було здійснено коригування за допомогою ранг-зберігаючої структурної моделі часу настання події (англ. rank-preserving structural failure time models, RPSFTM) та зважування за оберненою ймовірністю цензурування (англ. inverse probability of censoring weighting, IPCW). Для проведення коригування щодо наступної лінії терапії методами IPCW та RPSFTM було використано дані з дослідження Tourmaline-MM1, оскільки були доступні індивідуальні дані пацієнтів (англ. patient – level data).

Також було проведено субгрупові аналізи в залежності від кількості попередніх ліній терапії (одна чи 2+ попередніх ліній). Результати субгрупового аналізу у пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти схеми помалідомід та дексаметазон для оцінки PFS та OS з результатами базового та розширеного аналізів представлено в таблиці 2.

²⁰DerSarkissian, M., Cranmer, H., Dabora, J., Bocharova, I., Cherepanov, D., Cheng, M., Duh, M. S. (2023). Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Hematology, 28(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2156731>

²¹Dhakal, B., Narra, R.K., Giri, S., Szabo, A., Smunt, T.L., Ghose, S., Pathak, L.K., Aryal, M., Hamadani, M., Chhabra, S., Janz, S., D'Souza, A. and Hari, P.N. (2020), Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Cancer, 126: 2791-2801. <https://doi.org/10.1002/cncr.32831>

Таблиця 2. Результати субгрупового аналізу у пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти схеми помалідомід та дексаметазон

	Базовий аналіз NMA HR (95%CI)	Розширений аналіз NMA HR (95%CI)	Пацієнти з 2+ попередніми лініями терапії HR (95%CI)
OS	0,642 (0,430 – 0,963)	0,607 (0,411 – 0,908)	0,548 (0,349 – 0,853)
IPCW	0,523 (0,309 – 0,886)	0,497 (0,319 – 0,779)	0,399 (0,208 – 0,814)
RPSFTM	0,666 (0,442 – 1,005)	0,620 (0,418 – 0,929)	0,512 (0,320 – 0,814)
M			
PFS	0,563 (0,399 – 0,795)	0,537 (0,388 – 0,744)	0,457 (0,316 – 0,664)

Для представлення результатів порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемою леналідомід, дексаметазон заявником також обрано мета-аналіз *DerSarkissian et al., 2023* та зазначено, що результати демонструють довшу OS при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном як в базовому NMA: HR=0,858 (95%CI 0,725 – 1,020), так і в розширеному NMA: HR=0,806 (95%CI 0,693 – 0,939). Застосування методів коригування IPCW і RPSFTM покращило точність показників OS і показало, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном має перевагу над леналідомідом та дексаметазоном.

Результати за PFS, OS та результати за методами IPCW і RPSFTM для базового та розширеного NMA, а також для пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою леналідомід, дексаметазон, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати за PFS, OS та результати за методами IPCW і RPSFTM для базового та розширеного NMA, а також для пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії

	Базовий NMA HR (95%CI)	Розширений NMA HR (95%CI)	Пацієнти з 2+ попередніми лініями терапії HR (95%CI)
OS	0,858 (0,725 – 1,020)	0,806 (0,693 – 0,939)	0,727 (0,566 – 0,937)
IPCW	0,699 (0,482 – 1,021)	0,660 (0,514 – 0,849)	0,530 (0,313 – 0,905)
RPSFTM	0,889 (0,741 – 1,071)	0,822 (0,701 – 0,967)	0,680 (0,512 – 0,907)
PFS	0,789 (0,656 – 0,953)	0,751 (0,643 – 0,877)	0,639 (0,505 – 0,812)

Заявник зауважує, що в даний мета-аналіз включено дослідження Tourmaline-MM1, III фази, подвійне сліпе, рандомізоване 1:1, плацебо-контрольоване, метою якого було оцінити ефективність та безпеку іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (група іксазомібу) або плацебо з леналідомідом, дексаметазоном (група плацебо) у пацієнтів з рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою. Проте, в даному дослідженні результати OS були “змішаними” через подальшу терапію, в групі іксазомібу 259 пацієнтів (71,7%) отримали в середньому 2 лінії подальшої терапії (діапазон 1 – 9 ліній терапії), в групі плацебо – 251 пацієнт (69,9%) отримав в середньому 3 (діапазон 1 – 12) лінії.

Більша кількість ліній подальшої терапії у групі плацебо порівняно з групою іксазомібу була зумовлена більш раннім прогресуванням захворювання у пацієнтів групи плацебо, що дало їм більше можливостей для отримання наступних терапій (даратумумаб, моноклональні антитіла тощо) протягом періоду спостереження за OS в Tourmaline-MM1. Таким чином, це сприяло кращим, ніж очікувалося, результатам OS у цій групі.

Відповідно до дизайну дослідження, пацієнти та лікарі залишалися засліпленими щодо подальшої терапії. Однак розкриття рандомізації було дозволене у випадках необхідності належного лікування побічних реакцій або інших питань безпеки, а також для

вибору подальшої терапії лікарем. Розкриття засліплення вплинуло на вибір наступної лінії терапії та на результати OS, адже 76,2% пацієнтів, яким було розкрито, що вони отримували іксазоміб, отримали подальшу терапію без інгібіторів протеасоми, тоді як 81,1% пацієнтів, яким було розкрито, що вони отримували плацебо, отримали наступну терапію, що включала інгібітори протеасоми.

Заявником відмічено, що вищенаведені фактори, посприяли представленню результатів порівняльної клінічної ефективності іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемою леналідомід з дексаметазоном на основі мета-аналізу. Методи коригування IPCW та RPSFTM дали змогу мінімізувати вплив подальших ліній терапії та оцінити справжню користь іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном щодо OS.

Також заявником надано опис обмежень, що вплинули на якість даних мета-аналізу:

- неоднорідність між дослідженнями: обмежений доступ до даних на рівні пацієнтів у всіх включених дослідженнях та включення обсерваційних досліджень, які містять результати пацієнтів з більшою варіативністю у базових характеристиках, ніж в РКД, вплинуло на певну неоднорідність між дослідженнями та ускладнило порівняння результатів. Розбіжності у повідомлених даних між дослідженнями не дозволили провести багатофакторний аналіз для врівноваження характеристик пацієнтів. Щоб зменшити вплив неоднорідності даних, у NMA проведені два окремі аналізи: базовий аналіз включав лише РКД, тоді як розширений аналіз додатково враховував обсерваційні дослідження. Це дозволило отримати більш збалансовані результати для різних типів даних;

- обмежені дані щодо періоду та тривалості лікування в деяких включених дослідженнях обмежили оцінку ефективності в довгостроковій перспективі;

- врахування наступних ліній терапії та їх впливу при аналізі OS не у всіх дослідженнях, що є важливим при інтерпретації результатів. В аналізі були застосовані методи коригування (IPCW та RPSFTM), що допомогли зменшити цей вплив, але повністю виключити його неможливо.

Отже, при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемою помалідомід з дексаметазоном OS та PFS були значно довгими як за результатами базового (тільки РКД) так і розширеного аналізів, а також в підгрупових аналізах, у тому числі серед пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії та після коригування за IPCW та RPSFTM. Заявником відмічено, що найбільш релевантними результатами в даному випадку можна вважати результати базового аналізу і аналізу скоригованому за IPCW, адже базовий аналіз дозволив оцінити більш однорідну групу пацієнтів, збалансовану завдяки РКД, а з огляду на особливості методу IPCW, це коригування дозволяє точніше оцінити ефект терапії, коригуючи результати з урахуванням подальших втручань чи подій після початкової терапії, що допомагає врахувати реальний вплив лікування на пацієнтів у клінічній практиці.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості мета-аналізу (публікація DerSarkissian et al., 2023) за листом оцінки SIGN 50 та встановлено високу методологічну якість.

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном зі схемою помалідомід та дексаметазон заявником представлено за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023. Варто зазначити, що прямих клінічних випробувань, а також інших вторинних джерел доказових даних, які б відповідали схемі PICO щодо порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з схемою помалідомід та дексаметазон в результаті верифікаційного аналізу та альтернативного пошуку уповноваженим органом знайдено не було.

Метою мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 було оцінити ефективність іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з кількома комбінованими режимами та монотерапіями, що рекомендовані до застосування при

рецидивуючій/рефрактерній множинній мієломі; питання щодо пацієнтів, які є чутливими/рефрактерними до леналідоміду не розглядалось. При проведенні оцінки методологічної якості мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 уповноваженим органом встановлено критично низьку якість. Результат оцінки методологічної якості мета-аналізу, що проведений заявником за листом оцінки SIGN 50, суттєво відрізняється від результату оцінки, проведеного уповноваженим органом. Тому додатково було проведено оцінку методологічної якості даного дослідження за листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses). В даному мета-аналізі чітко визначене клінічне питання, критерії включення зазначені у публікації та зазначено перелік включених досліджень. Проте, оскільки авторами мета-аналізу не надано перелік виключених досліджень з обґрунтуванням їх вибору, відсутні критерії виключення, опис якості включених досліджень та оцінка ризику упередженості включених публікацій, уповноваженим органом встановлено низьку якість даного мета-аналізу.

Оскільки результати порівняльної клінічної ефективності заявником представлено за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023, уповноваженим органом було детально проаналізовано включені дослідження до мета-аналізу щодо відповідності заявленій цільовій популяції та встановлено наступне. Загалом до мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 включено 18 РКД та 9 обсерваційних досліджень, що стосувались різних схем лікування множинної мієломи. Для аналізу PFS у пацієнтів, які отримали принаймні 2 лінії попередньої терапії включено 15 досліджень (14 РКД та 1 обсерваційне), для аналізу OS у пацієнтів, які отримали принаймні 2 лінії попередньої терапії включено 10 досліджень (9 РКД та 1 обсерваційне).

Лікарський засіб іксазоміб вивчався в 2 РКД (Tourmaline-MM1, про яке зазначено заявником та Tourmaline-MM1 China Continuation study) та в 1 обсерваційному дослідженні. У всіх дослідженнях проводилось порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти схеми леналідомід, дексаметазон. РКД Tourmaline-MM1 China Continuation study було окремим регіональним розширенням глобального, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, рандомізованого дослідження III фази Tourmaline-MM1 та мало ідентичні критерії включення, ту саму схему лікування та методологію оцінки (за винятком цитогенетичної оцінки), а також ті самі первинні та вторинні кінцеві точки. Варто зауважити, що в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023 для аналізу PFS та OS у пацієнтів, які отримали принаймні 2 лінії попередньої терапії включено об'єднані дані з цих двох досліджень (pooled Tourmaline-MM1/Tourmaline-MM1 China Continuation study).

В мета-аналіз DerSarkissian et al., 2023 включено 2 РКД та 1 обсерваційне дослідження, у яких вивчався лікарський засіб помалідомід: помалідомід в комбінації з низькими дозами дексаметазону проти високих доз дексаметазону (РКД); помалідомід, бортезоміб, дексаметазон проти бортезомід, дексаметазон (РКД); карфілзоміб, дексаметазон проти помалідомід, дексаметазон. Тобто в даному мета-аналізі схема помалідомід та дексаметазон досліджувалась лише в 1 РКД (дослідження MM-003).

У РКД MM-003 (публікація-Miguel JS et al., 2013), метою якого було порівняння ефективності та безпеки помалідоміду в комбінації з низькими дозами дексаметазону та високими дозами дексаметазону, критерієм **включення** в дослідження є те, що пацієнти повинні мати рефрактерну або рецидивну та рефрактерну хворобу, що визначається як задокументоване прогресування захворювання під час або протягом 60 днів після завершення останньої терапії мієломи, тобто пацієнти є рефрактерними до останньої терапії. Кількість пацієнтів, які були рефрактерними до леналідоміду становила 95% в групі помалідоміду в комбінації з низькими дозами дексаметазону та 92% у групі високої дози дексаметазону, про що уповноважений орган вже зазначав заявнику на етапі фахової

експертизи. При цьому подвійно рефрактерними, а саме одночасно рефрактерними до бортезомібу та леналідоміду було 75% пацієнтів з групи помалідоміду з низькими дозами дексаметазону та 74% в групі високої дози дексаметазону. Також, варто відмітити, що критерієм включення в дослідження MM-003 було те, що всі учасники повинні були отримати щонайменше 2 послідовних цикли попереднього лікування, що включало леналідомід та бортезоміб і 93,4 % пацієнтів отримували >2 попередніх ліній терапії.

При цьому, в РКД Tourmaline-MM1, де порівнювались іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти плацебо з леналідомідом та дексаметазоном критерієм **виключення** було те, що пацієнти були резистентними до леналідоміду або терапії на основі інгібіторів протеасом на будь-якій лінії, тобто у пацієнтів мала зберігатись чутливість до леналідоміду та інгібіторів протеасом, на відміну від пацієнтів, що були включені в дослідження MM-003. Рефрактерне захворювання визначалося як прогресування захворювання під час лікування або прогресування протягом 60 днів після останньої дози даної терапії. Учасники, у яких спостерігалася прогресія захворювання після 60 днів після останньої дози даної терапії, вважались рецидивуючими та мали право на включення до дослідження. Також в дослідженні більша кількість пацієнтів отримувала 1 попередню лінію терапії (61%), лише 29% попередньо отримували 2 лінії та 10% отримували попередньо 3 лінії.

Отже, результати, надані заявником для визначеної цільової популяції, а саме пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії демонструють перевагу іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном у порівнянні із схемою помалідомід та дексаметазон за PFS: HR=0,457 (95%CI 0,316 – 0,664) та OS: HR=0,548 (95%CI 0,349 – 0,853), а також із коригуванням на наступну лінію терапії методом IPCW: HR=0,399 (95%CI 0,208 – 0,814) та методом RPSFTM: HR=0,512 (95%CI 0,320 – 0,814). Проте, наявна значна гетерогенність серед популяцій в РКД MM-003 (помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону проти високої дози дексаметазону) та РКД Tourmaline-MM1 (іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти комбінації леналідомід з дексаметазоном) щодо пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду та кількості попередніх ліній терапії, унеможлиблює встановлення наявності чи відсутності переваг іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно зі схемою помалідомід, дексаметазон.

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки **іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з схемою леналідомід, дексаметазон** заявником також представлено за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023.

Як вже було зазначено у висновку вище, до даного мета-аналізу (DerSarkissian et al., 2023) було включено 2 РКД (Tourmaline-MM1 та Tourmaline-MM1 China Continuation study) та 1 обсерваційне дослідження, в яких вивчалась заявлена інтервенція, тобто іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном. Щодо схеми леналідомід, дексаметазон, то дана схема вивчалась у 9 дослідженнях (7 РКД та 2 обсерваційні).

Загалом, для оцінки клінічної ефективності за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 заявником представлено результати за PFS та OS на основі проведеного базового аналізу NMA (включає лише РКД) та розширеного аналізу NMA (включає РКД та обсерваційні дослідження). Уповноважений орган погоджується з заявником та вважає, що результати базового NMA є релевантнішими, оскільки ґрунтуються на РКД, які мають вищий ступінь доказовості. Хоча розширений NMA, що включає обсерваційні дослідження дозволяє охопити ширшу популяцію пацієнтів, проте підвищує ризик упередженості через потенційні неконтрольовані змішані фактори (мала кількість пацієнтів, наявність пацієнтів молодшого віку, короткий термін спостереження).

Оскільки аналіз OS в дослідженнях, що включені в мета-аналіз проводився з урахуванням наступних ліній терапії, а також були доступні індивідуальні дані пацієнтів (patient-level data) для дослідження Tourmaline-MM1 (порівняння іксазомібу у комбінації з

леналідомідом та дексаметазоном із схемою леналідомід, дексаметазон) в мета-аналізі проводилось коригування на наступні лінії терапії за методами RPSFTM та IPCW. Заявник зазначає, що релевантними є результати OS скоригованому за методом IPCW, проте на думку уповноваженого органу, пріоритетнішим для оцінки клінічної ефективності є результати з коригуванням за RPSFTM, який базується на рандомізації та є менш чутливим до факторів впливу (оскільки використовує тільки дані про початкове призначення лікування і час переходу на інше лікування). В той час як метод IPCW є корисним інструментом для коригування результату з урахуванням цензурування, проте є певна невизначеність щодо повноти анамнестичних факторів, що могли вплинути на результат.

Результати порівняльної клінічної ефективності, надані заявником, у пацієнтів, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії демонструють наявність переваги заявленої комбінації порівняно з схемою леналідомід та дексаметазон щодо PFS: HR=0,639 (95%CI 0,505 – 0,812), а також щодо OS як без коригування: HR=0,727 (95%CI 0,566 – 0,937), так і з коригуванням за допомогою методу RPSFTM: HR=0,680 (95%CI 0,512 – 0,907) та методу IPCW: HR=0,530 (95%CI 0,313 – 0,905).

Проте, оскільки в даний мета-аналіз для порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою леналідомід, дексаметазон включено РКД Tourmaline-MM1 (NCT01564537), тобто пряме порівняння заявленої інтервенції та компаратора, а відповідно до рекомендацій Настанови, при наявності прямих та непрямих доказів, їх можна оцінити окремо, а непрямі докази рекомендовано подати як додатковий аналіз, що відповідає міжнародній практиці, в тому числі в методологічних рекомендаціях щодо синтезу кількісних доказів координаційної групи з оцінки медичних технологій Європейського Союзу (HTA Coordination Group), де зазначено, що прямі порівняння є кращими, ніж порівняння на основі лише непрямих доказів, оскільки останні пов'язані з більшою невизначеністю²², уповноваженим органом було проаналізовано результати порівняльної клінічної ефективності іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою леналідомід, дексаметазон відповідно до даних дослідження Tourmaline-MM1 (Moreau et al., 2016²³ та Richardson et al., 2021²⁴) та встановлено наступне.

До дослідження Tourmaline-MM1 було рандомізовано 722 пацієнти (360 пацієнтів в групу іксазомібу та 362 пацієнти в групу плацебо), з них 61% пацієнтів попередньо отримували 1 лінію терапії, 29% пацієнтів попередньо отримували 2 лінії терапії та 10% пацієнтів попередньо отримували 3 лінії терапії, тобто загалом 39% пацієнтів відповідають заявленій цільовій популяції (пацієнти, які попередньо отримали принаймні 2 лінії терапії).

Результат субгрупового аналізу в залежності від кількості попередніх ліній терапій в дослідженні Tourmaline-MM1 для пацієнтів заявленої цільової популяції (пацієнти, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії) за PFS показав, що відносний ризик виникнення прогресування у групі іксазомібу був нижчим у пацієнтів з 3 попередніми лініями терапії: HR=0,37, аніж у пацієнтів, які отримали попередньо 2 лінії: HR=0,75, проте даний результат варто інтерпретувати з обережністю через малу кількість пацієнтів, які отримували попередньо 3 лінії терапії (39 в групі іксазомібу та 34 в групі плацебо).

Для ІТТ-популяції (відповідно до протоколу дослідження ІТТ-популяцію складали всі рандомізовані пацієнти) дослідження Tourmaline-MM1 (середній період спостереження 23 місяці) медіана PFS становила 20,6 місяців у групі іксазомібу та 14,7 місяці в групі плацебо: HR=0,74 (95%CI 0,59 – 0,94; p=0,01). Авторами публікації Moreau et al., 2016 зазначено, що

²² https://health.ec.europa.eu/latest-updates/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons-2024-03-25_en

²³ Moreau. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516282>

²⁴ Paul G. Richardson et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. JCO 39, 2430-2442(2021). DOI:10.1200/JCO.21.00972

оскільки PFS була значно довшою в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, подальше статистичне тестування цієї кінцевої точки не проводилося. Результати, що представлені заявником за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 щодо PFS (HR=0,789 (0,656 – 0,953) для базового аналізу та HR=0,751 (0,643 – 0,877) для розширеного є послідовними з результатами прямого порівняння в дослідженні Tourmaline-MM1.

Аналіз OS для пацієнтів, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії за даними РКД, показав, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном продемонстрував незначну перевагу іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном у пацієнтів з 2 попередніми лініями терапії: HR=0,926 (95%CI 0,669 – 1,282) та з 3 попередніми лініями: HR=0,883 (95%CI 0,498 – 1,564). При цьому результати в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023 для пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії відрізнялись від результатів прямого порівняння та демонстрували більшу перевагу іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, як для результату OS без коригування, так і з коригуванням методами IPCW та RPSFTM.

Варто зауважити, що в дослідженні Tourmaline-MM1 також проводилось коригування на наступну лінію терапії обома методами – RPSFTM та IPCW, проте результати аналізу OS з коригуванням наявні лише для ITT-популяції та відсутні для пацієнтів, які попередньо отримували 2 та 3 лінії терапії.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження Tourmaline-MM1 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає порівняльну клінічну ефективність та безпеку іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (група іксазомібу) проти схеми леналідомід та дексаметазон (група плацебо) у пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, рандомізація у співвідношенні 1:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової/веб-відповіді, дослідження було багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження. Хоча не всі пацієнти в дослідженні були визначеної цільової популяції досьє (пацієнти, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії) і таких пацієнтів було загалом 39%, відповідно до протоколу дослідження було проведено стратифікацію відповідно до кількості попередніх ліній терапії (1-3) та відповідно представлено результати за PFS та OS для таких пацієнтів. Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено високу методологічну якість дослідження.

Отже, враховуючи наявність прямого порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемою леналідомід з дексаметазоном (дослідження Tourmaline-MM1), що відповідає визначеному клінічному питанню, більш релевантними результатами порівняльної клінічної ефективності є результати за даними прямих доказів.

В той же час, в дослідженні Tourmaline-MM1 результат PFS є послідовним з результатом PFS в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023. Також в дослідженні Tourmaline-MM1 відсутній результат аналізу OS з коригуванням на наступну лінію терапії у пацієнтів, які отримували більше 2 попередніх ліній терапії при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном та схеми леналідомід, дексаметазон, проте такий результат наявний в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023. Коригування на наступні лінії терапії є доцільним та пов'язано із підходами до лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи (можливість застосування одного і того ж лікарського засобу у різних комбінаціях декілька разів при чутливості до нього), оскільки допомагає оцінити ефективність лише досліджуваного лікарського засобу.

Тому, враховуючи вищесказане, використання результатів клінічної ефективності на основі мета-аналізу, хоча і пов'язано з більшою невизначеністю, оскільки є непрямими доказами, проте в даному випадку є допустимим в частині фармакоекономічного аналізу.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу іксазоміб представлено за даними періодично оновлюваного звіту з оцінки ризиків (periodic benefit-risk evaluation report, PBRER), інформація з якого є конфіденційною, мережевого мета-аналізу, що описаний в публікації *Dhakal et al., 2020*²⁵, та даних двох РКД (публікації *Moreau et al., 2016*²⁶, *Miguel JS et al., 2013*, *Richardson et al., 2021*).

Заявником зазначено, що відповідно до даних з PBRER побічні реакції, що мають ідентифікований ризик для іксазомібу це [REDACTED].

Щодо аналізу порівняльної безпеки комбінації іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою помалідомід та дексаметазон, заявником проаналізований NMA (публікація *Dhakal et al., 2020*), результати якого свідчать про те, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном має кращі результати ніж схема помалідомід та дексаметазон, при врахуванні результатів ефективності та безпеки. Оскільки в NMA недостатньо даних щодо частоти, тяжкості, серйозності небажаних явищ та даних щодо відмови від лікування пацієнтів через розвиток побічних реакцій на кожную комбінацію лікарських засобів окремо, з метою більш детального аналізу безпеки кожної комбінації лікарських засобів додатково проведена оцінка побічних реакцій, їх частоти та тяжкості з використанням РКД, включених у мета-аналізи (дослідження Tourmaline-MM1 (публікація *Moreau et al., 2016*²⁷) та дослідження MM-003 (публікація *Miguel JS et al., 2013*) (таблиця 4).

Таблиця 4. Результати узагальнення даних щодо порівняльної безпеки заявленої інтервенції та помалідоміду з дексаметазоном

Тип побічної реакції	Інтервенція (N=361)о	Помалідомід, дексаметазон (N=300)□	RR (95%CI)	RD (95%CI)
Серйозні побічні реакції*	205 (56,8%)	183 (61%)	0,1095 (0,090-0,133)	-0,0543 (-0,06293; -0,04571)
Серйозні побічні реакції**			0,1093 (0,090-0,133)	-0,0888 (-0,09033; -0,06975)
Смерть*	21 (5,8%)	144 (48%)	0,0143 (0,009-0,023)	-0,0473 (-0,05497; -0,03966)
Смерть**			0,011 (0,007-0,018)	-0,0626 (-0,07131; -0,05388)
Побічні реакції, що призвели до припинення прийому всіх досліджуваних препаратів*	91 (25,2%)	11 (4,0%)	0,8088 (0,433-1,510)	-0,0007 (-0,00295; 0,00155)
Побічні реакції, що призвели до припинення прийому всіх досліджуваних препаратів**			0,9149 (0,490-1,708)	-0,0003 (-0,00259; 0,00196)
Побічні реакції, що пов'язані з лікуванням, що призвели до	218 (60,4%)	82 (27,0%)	0,2599 (0,202-0,334)	-0,0202 (-0,02614; -0,01432)

²⁵Dhakal B. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: a Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials.2020 <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32831>

²⁶ Moreau. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516282>

²⁷ Moreau. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516282>

зменшення дози досліджуваного лікарського засобу*				
Побічні реакції, що пов'язані з лікуванням, що призвели до зменшення дози досліджуваного лікарського засобу**			0,3448 (0,268-0,443)	-0,0206 (-0,02694;-0,01424)

○ - медіана спостереження 85 місяців;

□ - медіана спостереження 10 місяців;

* розрахунок ймовірності настання події за допомогою формули $p=A/B*C$ (Пуассонівський розподіл);

** розрахунок ймовірності настання події за допомогою формули $p=1-(1-p)^{(1/n)}$ (публікація Gidwani,2020²⁸).

Заявником проаналізовані окремі побічні реакції, та встановлено, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном демонструє зниження відносного ризику розвитку гематологічних побічних явищ, зокрема нейтропенії, тромбоцитопенії, анемії, а також втомлюваності, пневмонії, болю в спині, тромбоемболізму.

Хоча існує ймовірність, що відносний ризик виникнення висипки, ураження печінки, блювоти, енцефалопатії, ниркової недостатності, побічних реакцій з боку серцево-судинної системи (гіпертензія, аритмія, серцева недостатність, інфаркт міокарда), периферичної нейропатії при застосуванні схеми іксазомібу, леналідоміду з дексаметазоном може бути підвищеним, а відносний ризик інфекцій і паразитарних захворювань, диспное, болю в кістках, сплутаності свідомості, затримки сечовипускання може бути зниженим, поррахувати RR не є можливим, так як для схеми помалідомід та дексаметазон відсутня інформація щодо частоти розвитку подій, а розраховані довірчі інтервали дуже широкі, що вказує на недостовірний результат.

В той же час, існує вірогідність зниження відносного ризику розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (нудота), інших непрогресуючих злоякісних пухлин в групі іксазомібу, але широкий довірчий інтервал робить результат не статистично значущим.

При цьому, показник різниці ризиків (RD) вказує на значне і достовірне зниження абсолютного ризику втомлюваності, диспное, болю в спині при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемою помалідомід та дексаметазон. Відмічається тенденція до зниження абсолютного ризику нудоти, тромбоемболізму, розвитку інших злоякісних новоутворень, хоча різниця ризиків не є статистично значущою для цих побічних реакцій.

Результати порівняння профілів безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном та **леналідоміду з дексаметазоном** заявником представлено за даними мета-аналізу, що описаний в публікації *Dhakar et al., 2020* та дослідження Tourmaline-MM1 (публікація *Richardson et al., 2021*).

За даними мета-аналізу (публікація *Dhakar et al., 2020*) очікувана кількість побічних реакцій на пацієнта з урахуванням рейтингу SUCRA для кожного режиму лікування показала, що схема леналідомід з дексаметазоном має кращі результати (SUCRA 0,62) за схему іксазоміб, леналідомід з дексаметазоном (SUCRA 0,27). В той же час, іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном мав найкращі показники безпеки серед триплетів.

²⁸ Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers - PMC

При аналізі даних безпеки та ефективності результати для обох комбінацій були співставні, що свідчить про прийнятний профіль безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном на тлі більшої ефективності.

Заявником також відмічено, що в мета-аналізі (публікація *Dhakar et al., 2020*) недостатньо даних щодо частоти, тяжкості, серйозності небажаних явищ та даних щодо відмови від лікування пацієнтів через розвиток побічних реакцій на кожен комбінацію лікарських засобів окремо. З метою більш детального аналізу безпеки кожної комбінації лікарських засобів та їх порівняння проведена оцінка побічних реакцій, їх частоти та тяжкості з використанням дослідження Tourmaline-MM1 (публікація *Richardson et al., 2021*).

Побічні реакції ступеня ≥ 3 та інші небажані явища ідентифікованого ризику та/або клінічної важливості (публікація *Richardson et al., 2021*) представлено в таблиці 8.

Таблиця 5. Побічні реакції ступеня ≥ 3 та інші небажані явища ідентифікованого ризику та/або клінічної важливості

Побічна реакція	Іксазоміб, леналідомід, дексаметазон (N=361)	Леналідомід, дексаметазон (N=359)
Побічні реакції ступеня ≥ 3		
Гематологічні побічні реакції з будь-якої причини		
Нейтропенія	94 (26%)	96 (26,7%)
Тромбоцитопенія	77 (21,3%)	37 (10,3%)
Анемія	41 (11,4%)	53 (14,8%)
Поширені негематологічні побічні реакції з будь-якої причини		
Втомлюваність	17 (4,7%)	11 (3,1%)
Пневмонія	52 (14,4%)	43 (12,0%)
Біль в спині	3 (0,8%)	11 (3,1%)
Висипка	19 (5,3%)	7 (1,9%)
Діарея	36 (10%)	11 (3,1%)
Нудота	6 (1,7%)	0
Блювота	4 (1,1%)	3 (0,8%)
Периферична нейропатія	9 (2,5%)	6 (1,7%)
Інші побічні реакції, що викликають клінічний інтерес		
Ураження печінки	8 (2,2%)	7 (1,9%)
Енцефалопатія	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Гіпертензія	11 (3%)*	4 (1%)*
Ниркова недостатність	11 (3%)	17 (4,7%)
Аритмії	28 (7,8%)	19 (5,3%)
Серцева недостатність	11 (3%)	11 (3,1%)
Інфаркт міокарда	8 (2,2%)	6 (1,7%)
Тромбоемболізм	11 (3%)*	12 (3,34%)*
Будь-яка NPM**	37 (10,3%)	43 (11,9%)

*результати надані за період 23 тижнів спостереження (публікація *Moreau et al., 2016*)

** NPM (new primary malignancy) - нова первинна злоякісна пухлина

Отже, заявником відмічено, що загалом, результати порівняльного аналізу підтверджують прийнятний профіль безпеки схеми іксазоміб, леналідомід, дексаметазон та показують значне і статистично достовірне зниження ризику смертності, серйозних побічних реакцій та гематологічних побічних реакцій ступеню тяжкості ≥ 3 порівняно із схемою леналідомід, дексаметазон, що робить її перспективною опцією для медичного застосування в Україні.

Аналіз безпеки при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою помалідомід та дексаметазон заявником представлено на основі даних з дослідження Tourmaline-MM1 (публікація Moreau et al., 2016) та дослідження MM-003 (публікація Miguel JS et al., 2013).

Враховуючи те, що період спостереження у дослідженнях, що використані для представлення результатів порівняльної безпеки значно відрізнявся (85 місяців та 10 місяців), розрахунок RR та відповідно RD проведено заявником з урахуванням інцидентності з використанням Пуассонівського розподілу. Уповноважений орган погоджується, що такий підхід (Пуассонівський розподіл) враховує розвиток кількох подій у одного пацієнта, дає оцінку середньої частоти подій у часі, що є більш коректним у випадку повторюваних подій. Проте для коректного розрахунку інцидентності на основі Пуассонівського розподілу необхідно враховувати фактичний сумарний час спостереження, виражений у пацієнто-місяцях. У наданих розрахунках заявник використовував наближене значення пацієнто-часу як добуток кількості пацієнтів на загальну тривалість дослідження, що не враховує припинення лікування з будь-яких причин. Це може призвести до завищення пацієнто-часу та, відповідно, до заниження оціненої інцидентності.

В той же час, незважаючи на певні застереження при використанні розподілу Пуассона, на додатковий запит уповноваженого органу заявником надано розрахунок ймовірності настання події за певний проміжок часу за формулою $p = 1 - (1 - p)^{(1/n)}$, проте отримані результати незначно відрізняються, тому висновки щодо порівняльної безпеки не зміняться.

Проте, як вже було зазначено уповноваженим органом вище, популяції в даних дослідженнях є гетерогенними щодо пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду та кількості попередніх ліній терапій, тому результати порівняльних профілів безпеки варто інтерпретувати з обережністю, оскільки при гомогенності популяцій, кількість та тяжкість побічних реакцій може бути іншою.

За результатом оцінки безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з леналідомідом та дексаметазоном встановлено, що у пацієнтів, які отримували іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном незначно, але частіше спостерігались такі побічні реакції ступеня ≥ 3 як нейтропенія, тромбоцитопенія, втомлюваність, пневмонія та висипка. При цьому анемія та біль в спині частіше виникали при застосуванні леналідоміду з дексаметазоном.

Аналіз побічних реакцій, які викликають клінічний інтерес при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із комбінацією леналідомід, дексаметазон продемонстрував меншу частоту виникнення ниркової, серцевої недостатності, тромбоемболізму та виникнення будь-якої NPM при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, при цьому більшу частоту виникнення таких побічних реакцій як ураження печінки, енцефалопатія, гіпертензія, аритмії, інфаркт міокарда.

Іксазоміб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)²⁹.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України іксазоміб не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)³⁰.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³¹ наявний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної

²⁹ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

³⁰ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

³¹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoydnyj-lejkoz/>

(спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Множинна мієлома”, затверджений наказом МОЗ від 02.11.2015 року № 710³². В зазначеному уніфікованому клінічному протоколі заявлений лікарський засіб іксазоміб відсутній, що пояснюється відсутністю реєстрації лікарського засобу на момент затвердження протоколу.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн, в яких згадується іксазоміб як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Множинна мієлома (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2024–March 8, 2024. - Multiple Myeloma)³³.

Рекомендовані схеми терапії для раніше лікованої множинної мієломи (рецидивуюче/рефрактерне захворювання після 1-3 попередніх терапій):

- карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- елотузимаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- іксазоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- селінексор/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон;
- бортезоміб/леналідомід/дексаметазон;
- карфілзоміб/циклофосфамід/дексаметазон;
- даратумумаб/бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон;
- даратумумаб/карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон;
- елотузимаб/бортезоміб/дексаметазон;
- іксазоміб/циклофосфамід/дексаметазон;
- леналідомід/циклофосфамід/дексаметазон.

2. Множинна мієлома: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2021. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)³⁴.

У настанові відмічається, що не дивлячись на значне покращення щодо виживаності пацієнтів з множинною мієломою упродовж останніх 20 років, тільки 10–15 % хворих досягає чи перевищує очікувану виживаність у порівнянні з відповідною загальною популяцією.

Комбінація іксазоміб/леналідомід/дексаметазон рекомендована для лікування пацієнтів, які раніше отримували терапію на основі бортезомібу без леналідоміду як терапія 2 лінії (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A).

3. Лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи: Рекомендації Міжнародної робочої групи з мієломи. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, 2021³⁵.

Рекомендації базуються на результатах досліджень фаз 2 та 3 та призначені для пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які отримали дві або більше попередніх ліній терапії. Основним аспектом цього є виявлення, чи є хвороба леналідомід-рефрактерною чи ні. Також важливим та актуальним пунктом є формування схем препаратів для ефективного лікування, зокрема, в рекомендаціях Міжнародної групи

³²Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Множинна мієлома”, затверджений наказом МОЗ від 02.11.2015 року № 710, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_710_ukrmd_mm.pdf

³³Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Множинна мієлома. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

³⁴Множинна мієлома: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження,

2021. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/multiple-myeloma>

³⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204520307567>

з множинної мієломи звертається увага на те, що до активних агентів (алкілюючі сполуки, протеасомні інгібітори, імуномодуючі речовини, інгібітори деацетилази гістонів, моноклональні антитіла, селективні інгібітори ядерного експорту, моноклональні антитіла), слід додавати стероїди, якщо пацієнти нормально витримують такі режими терапії. Саме через це дуплетні схеми стають менш популярними, і в свою чергу, триплетні і навіть квадриплетні стають класичним підходом для лікування множинної мієломи.

У пацієнтів з множинною мієломою після другого та більше рецидивів до варіантів лікування, яким потрібно віддавати перевагу належать:

- будь-які варіанти лікування першого рецидиву, які не були випробувані;
- схеми: ісатуксимаб, помалідомід, дексаметазон; даратумумаб, карфілзоміб, дексаметазон; даратумумаб, помалідомід, дексаметазон; або ісатуксимаб, карфілзоміб, дексаметазон;
- або елотузумаб, помалідомід, дексаметазон або карфілзоміб, помалідомід, дексаметазон;
- коли недоступний даратумумаб, карфілзоміб чи елотузумаб: помалідомід, циклофосфамід, дексаметазон або помалідомід, дексаметазон.

Комбінація іксазоміб, леналідомід, дексаметазон рекомендована для застосування пацієнтів з множинною мієломою, які є чутливими до леналідоміду, проте лише після 1 рецидиву.

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

Множинна мієлома: лікування рецидивуючого/рефрактерного захворювання. Клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023. (Multiple Myeloma: Management of Relapsed/Refractory Disease: Alberta Health Services Cancer Guidelines)³⁶.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування леналідомідом або залишаються чутливими до леналідоміду, розглядаються для лікування леналідомідом та дексаметазоном (RD) окремо або в комбінації з даратумумабом (DRd) або карфілзомібом (KRd). Леналідомід з іксазомібом (IRd) або елотузумабом (ERd) також є варіантами, однак жодна з цих схем не фінансується в Альберті. Загалом, потрібні схеми є більш ефективними, ніж подвійні, хоча і з підвищеною токсичністю, і їм слід віддавати перевагу перед подвійними у більшості пацієнтів, які не вважаються ослабленими.

Пан-Лондонські клінічні рекомендації з онкогематології, розлади плазматичних клітин, 2020 (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Plasma Cell Disorders)³⁷.

У пацієнтів з множинною мієломою, які мають рецидив захворювання з кожним наступним рецидивом PFS стає коротшою, а захворювання стійкішим. При кожному рецидиві слід розглядати можливість включення пацієнтів у клінічні дослідження та прагнути до переходу на терапію з іншими механізмами дії, якщо це можливо. Якщо при лікуванні спостерігається тривала PFS, може бути доцільним знову застосувати ті ж схеми лікування.

Рецидив на тлі поточного лікування є особливою ситуацією і потребує відповідного лікування.

У пацієнтів при другому та наступних рецидивах Національним інститутом здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE) рекомендовано:

- *потрійна терапія (терапія триплетами) є більш ефективною аніж подвійна терапія (терапія дуплетна);*
- *іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном покращує PFS в нещодавно опублікованому дослідженні 3 фази. Лікарський засіб іксазоміб добре*

³⁶Множинна мієлома: лікування рецидивуючого/рефрактерного захворювання. Клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe015-mmtr.pdf>

³⁷ <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-Plasma-Cell-Guidelines-Jan-2020.pdf>

переноситься і повинен розглядатись як стандарт лікування у пацієнтів, які мають рецидив множинної мієломи (пацієнти з другим або третім рецидивом), навіть для людей старшого віку чи ослаблених.

Варіанти терапії множинної мієломи представлено в таблиці 6.

Таблиця 6. Варіанти терапії множинної мієломи

Лінія терапії	Варіанти лікування
<i>I лінія терапії</i>	- на основі бортезомібу після ТГСК (для тих, хто є кандидатом на трансплантацію) - леналідомід (хто не є кандидатом на ТГСК) - бортезоміб та талідомід для тих, хто не є кандидатом на ТГСК
<i>II лінія терапії</i>	- даратумумаб/бортезоміб - бортезоміб - карфілзоміб - леналідомід (попередньо лікування було бортезомібом) - розглянути повторну ТГСК (якщо є кандидатом)
<i>III лінія терапії</i>	- леналідомід та іксазоміб - бортезоміб з панобіностатом
<i>IV лінія терапії</i>	- даратумумаб (лише 4 лінія) - бортезоміб з панобіностатом - леналідомід та іксазоміб - помалідомід - бендамустин - участь у клінічних дослідженнях

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що лікарський засіб іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою за даними клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024, клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології 2021, рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи, 2021, Пан-Лондонських клінічних рекомендацій з онкогематології, 2020.

Відповідно до проаналізованих міжнародних джерел доказових даних, рекомендації щодо застосування комбінації іксазомібу з леналідомідом та дексаметазоном на певній лінії терапії є варіативними, проте знаходяться в межах заявленого показання:

- рекомендовано застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи після 1-3 попередніх терапій за даними клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024;

- комбінація іксазоміб/леналідомід/дексаметазон рекомендована як терапія 2 лінії відповідно до клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології 2021 та рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи, 2021;

- іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном є варіантом лікування множинної мієломи на III та IV лінії терапії за даними Пан-Лондонських клінічних рекомендацій з онкогематології, 2020.

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

Для оцінки ефективності витрат застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з схемами леналідоміду з дексаметазоном та помалідоміду з

дексаметазоном у дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії, заявником було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном.

Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується тим, що метод “витрати-користь” враховує не тільки економічні витрати і ефективність лікування, але й вплив на якість життя пацієнтів, що особливо важливо для хронічних захворювань, таких як множинна мієлома, де тривалість життя та якість цих років мають критичне значення для загальної оцінки економічної доцільності.

Звертаємо увагу, що обґрунтуванням методу фармакоекономічного аналізу є наявність порівняльних клінічних переваг заявленого лікарського засобу над компаратором, що визначається на етапі аналізу клінічної ефективності та безпеки. Однак обраний заявником метод фармакоекономічного аналізу «витрати-користь» є прийнятними.

Модель фармакоекономічного аналізу є адаптованим варіантом базової глобальної моделі заявника, в основу якої було покладено модель розділеної виживаності. Для побудови моделі розділеної виживаності для іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном були використані дані на рівні пацієнта (англ. Patient-level data), які було екстрапольовано за розподілом Вейбулла, а модель виживаності для схем леналідоміду з дексаметазоном та помалідоміду з дексаметазоном змодельована з урахуванням HR для виживаності без прогресування та загальної виживаності, взятих з мережевого мета-аналізу з підгрупового аналізу для пацієнтів з 2+ попередніми курсами терапії. *Заявник надав дані HR для загальної виживаності, як без коригування, так і з коригуванням з використанням методів RPSFTM та IPCW, проте оскільки в підпункті 2 пункту 3 висновку зазначено, що пріоритетним для оцінки клінічної ефективності є результати з коригуванням за RPSFTM, а відповідно до рекомендацій Настанови показники клінічної ефективності в фармакоекономічному аналізі мають бути послідовними з доказовими даними, наданими в клінічному розділі, то результати фармакоекономічного аналізу представлені з використанням HR для загальної виживаності з коригуванням за методом RPSFTM.*

Тривалість циклу моделі становить 28 днів, тривалість часового горизонту становить 15 років, початковий середній вік пацієнтів у моделі – 66 років. У моделі показники витрат і корисності були дисконтовані за ставкою 3%. У фармакоекономічному аналізі були враховані лише прямі медичні витрати.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає 3 стани: “пре-прогресія”, “пост-прогресія” та “смерть”. В стан “пре-прогресія” потрапляють пацієнти з діагностованим 2-м рецидивом, де розпочинають третю лінію лікування і перебувають на ньому постійно до моменту діагностування чергового прогресування захворювання або смерті. В стані “пре-прогресія” пацієнти отримують медикаментозну профілактику тромбозів, симптоматичне лікування, лікування побічних реакцій, плановий, диспансерний огляд і моніторинг. Пацієнти, у яких виникає побічна реакція в стані “пре-прогресія”, отримують лікування з приводу побічної реакції, і за необхідності їм проводиться корекція дозування лікарських засобів. В разі розвитку неприйнятної токсичності, пацієнти припиняють лікування основною схемою, але продовжують симптоматичне лікування і плановий моніторинг. Всі пацієнти, які залишають стан “пре-прогресія” і переходять у зв’язку з прогресуванням захворювання у стан “пост-прогресія”, одразу потребуватимуть діагностики і лікування в умовах стаціонару, а в останній місяць життя ці пацієнти будуть отримувати паліативну допомогу.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоеконімічного аналізу застосування схеми іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно із схемами леналідоміду з дексаметазоном та помалідоміду з дексаметазоном за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном. <i>Компаратор:</i> леналідомід у комбінації з дексаметазоном; помалідомід у комбінації з дексаметазоном. Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 15 років. Початковий середній вік пацієнта становить 66 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: мережевий мета-аналіз DerSarkissian et al., 2023³⁸ Дані щодо безпеки: дослідження Tourmaline-MM1 (публікація Richardson et al., 2021³⁹), дослідження MM-003 (публікація Miguel et al., 2013⁴⁰). Дані щодо корисності: Заявником було враховано 2 сценарії: В першому сценарії використовували один із сценаріїв з публікації Quinn et al., 2015⁴¹, у якому застосовувався підхід незмінного показника корисності, тобто показник корисності, визначений для кожного стану, не змінюється з часом. В другому сценарії згідно з даними дослідження Tourmaline-MM1 (дані заявника) враховано, що в стані “пост-прогресія” в останні 3 місяці перед смертю відбувається погіршення стану пацієнта і, відповідно, погіршення якості життя. За результатами економічної оцінки у межах 15-річного часового горизонту було отримано результат: <i>Використання показників корисності з публікації Quinn et al., 2015:</i> ● [REDACTED] QALY для комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону;

³⁸ Maral DerSarkissian. Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. 2023 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2022.2156731?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrsref.org

³⁹ Richardson PG, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021 Aug 1;39(22):2430-2442. doi: 10.1200/JCO.21.00972. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.00972>

⁴⁰ Miguel JS, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-1066. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70380-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70380-2/abstract)

⁴¹ Quinn, C., Hirji, I., Shingler, S. L., & Davis, C. (2015). Mapping Health State Utility Values From Eortc Data Collected From A Clinical Trial Population With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Value in Health, 18(7), A468–A468.

		• [REDACTED] QALY для комбінації леналідоміду та дексаметазону; • [REDACTED] QALY для комбінації помалідоміду з дексаметазоном. <i>Використання показників корисності з дослідження Tourmaline-MM:</i> • [REDACTED] QALY для комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону; • [REDACTED] QALY для комбінації леналідоміду та дексаметазону; • [REDACTED] QALY для комбінації помалідоміду з дексаметазоном. Комбінація іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону для дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові: • [REDACTED] QALY порівняно з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном та [REDACTED] QALY порівняно з комбінацією помалідоміду з дексаметазоном при застосуванні показників корисності з публікації Quinn et al., 2015; • [REDACTED] QALY порівняно з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном та [REDACTED] QALY порівняно з комбінацією помалідоміду з дексаметазоном при застосуванні показників корисності з дослідження Tourmaline-MM1.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на курс терапії із застосуванням досліджуваних схем; • витрати на профілактику тромбозів; • витрати на терапію в умовах стаціонару у зв'язку з основним захворюванням (діагностика, симптоматична терапія у зв'язку з основним захворюванням) і плановий моніторинг на амбулаторному рівні; • витрати на лікування побічних реакцій; • витрати на госпіталізацію при розвитку побічних реакцій; • витрати на паліативну допомогу. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить [REDACTED] грн за капсули тверді, 4 мг № 3, [REDACTED] грн за капсули тверді, 3 мг № 3, [REDACTED] грн за капсули тверді, 2,3 мг № 3. Станом на 11.06.2025 відсутня задекларована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб іксазоміб. Ціни на леналідомід, дексаметазон та помалідомід були визначені на основі проведеного аналізу укладених тендерів на електронному майданчику публічних закупівель Prozorro за даними системи дослідження ринку SMD за 2023 рік і становлять 641,00 грн за леналідомід, капсули тверді, 25 мг

		№30, 12 658,00 грн за леналідомід, капсули тверді, 15 мг №21, 416,00 грн за леналідомід, капсули тверді, 10 мг №30 та 549,00 грн за дексаметазон, таблетки, 20 мг №10 та 155 380 грн за помалідомід, капсули тверді, 4 мг №21. Витрати на застосування комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону на один цикл становлять ██████ грн. Витрати на застосування комбінації леналідоміду та дексаметазону на один цикл становлять ██████ грн. Витрати на застосування комбінації помалідоміду та дексаметазону на один цикл становлять ██████ грн. Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (комбінація іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння №1 (комбінація леналідоміду та дексаметазону) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння №2 (комбінація помалідоміду та дексаметазону) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат у порівнянні з комбінацією леналідоміду та дексаметазону: ██████ грн. Різниця витрат у порівнянні з комбінацією помалідоміду та дексаметазону: ██████ грн (заощадження).
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER): - порівняно з комбінацією леналідоміду та дексаметазону ██████ грн/QALY при застосуванні показників корисності з публікації Quinn et al., 2015 та ██████ грн/QALY при застосуванні показників корисності з дослідження Tourmaline-MM1; - порівняно з комбінацією помалідоміду та дексаметазону комбінація іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону є домінуючою технологією (більш ефективною та менш витратною) при застосуванні показників корисності з обох сценаріїв. Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі на $\pm 10\%$, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER/QALY для комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно із комбінацією леналідоміду та дексаметазону коливався у межах від ██████ ██████ грн/QALY до ██████ ██████ грн/QALY та був найбільш чутливий до зміни показника HR для загальної виживаності, початкового віку пацієнтів та показника корисності для стану “пост-прогресія”.

		При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER/QALY для комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно із комбінацією помалідоміду та дексаметазону коливався у межах від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY та був найбільш чутливий до зміни показника HR для виживаності без прогресування, вартості помалідоміду 4 мг, початкового віку пацієнтів.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: • при відсутності необхідних даних щодо вартості окремих послуг в Постанові КМУ від 24 грудня 2024 р. № 1503 були зроблені певні припущення стосовно вартості надання окремих видів допомоги; • у зв'язку із відсутністю ціни на дозування помалідоміду 2 і 3 мг у офіційних джерелах ціни на ЛЗ помалідомід 2 мг та 3 мг, які включені в модель, не є фактичними, а розраховані заявником на основі припущення, що ціна 1 мг помалідоміду в дозуванні 2 і 3 мг є такою ж як і в дозуванні 4 мг; • у зв'язку із тим, що у заявника відсутні дані щодо реальної фактичної кількості пацієнтів, які потребуватимуть надання медичних послуг виключно в амбулаторних умовах, було зроблено припущення, що 85% пацієнтів потребуватимуть стаціонарного лікування, а 15% пацієнтів – лікування виключно в амбулаторних умовах; • враховуючи особливості цільової популяції, приблизно 50% пацієнтів потребуватимуть симптоматичної терапії у зв'язку з ускладненнями, до яких призводить множинна мієлома, в умовах стаціонару в стані “пре-прогресія”; • зважаючи на результати описаних рандомізованих контрольованих досліджень та мережевого мета-аналізу, а також особливості цільової популяції, в стані “пост-прогресія” 60% пацієнтів, які використовують іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном і 70% пацієнтів, які використовують леналідомід у комбінації з дексаметазоном будуть потребувати госпіталізації у зв'язку із наростанням важкості симптомів з розвитком прогресії; • за результатами консультацій з клінічними фахівцями Національного інституту раку було зроблено припущення, що 40% пацієнтів можуть потребувати стаціонарної паліативної допомоги один раз протягом року, а тривалість перебування в стаціонарі в середньому складатиме 9 днів на рік згідно з статистичними даними МОЗ⁴². Проте всі пацієнти в стані “пост-прогресія” будуть отримувати мобільну паліативну допомогу; • після першої побічної реакції у більшій частині пацієнтів (70% як в групі інтервенції, так компаратора) буде

⁴² <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanividomstva.html>

		зменшення дозування препаратів групи інтервенції або компаратора; - серед пацієнтів, у яких виникла така побічна реакція як ниркова недостатність, потреба в кожному з трьох видів діалізу, описаному в Постанові КМУ від 24 грудня 2024 р. № 1503, розподіляється рівномірно – по 33% на кожен з видів; - пацієнти з аритмією, серцевою недостатністю або з тромбоемболією в анамнезі будуть потребувати в амбулаторних умовах консультації кардіолога, проведення основних лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові тощо) та базових інструментальних досліджень (ЕКГ, УЗД) один раз на рік. Обмеження проведеного аналізу: - обмеження самого мережевого мета-аналізу, який покладено в основу фармакоекономічної моделі; - відсутність непрямих порівнянь з безпеки: порівняння безпеки ґрунтувалося на результатах РКД, що виключало оцінку довгострокового впливу лікарського засобу помалідоміду на його безпеку застосування, зокрема, вплив на розвиток онкологічних захворювань. Відсутність доступу у заявника до актуальних даних з безпеки компаратора теж не дозволяє використати в моделі оновлені дані з безпеки; - модель виконано на основі базових характеристик пацієнтів, включених в дослідження, що може відрізнятися від умов в Україні. Але всі припущення заявника у моделі було узгоджено із локальними спеціалістами; - відсутність нормативно врегульованого процесу збору заявником інформації про вартість витрат виключає можливість деталізації витрат, що призводить до застосування припущень та усереднення даних про вартість послуг, які базуються на вартості пакетів медичних послуг; - відсутність в офіційних джерелах цін на лікарський засіб помалідомід 2 мг і 3 мг; - відсутність локальних даних щодо якості життя пацієнтів та кількісного складу когорти.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії, забезпечує додаткові █████ QALY порівняно леналідомідом у комбінації з дексаметазоном та █████ QALY порівняно з помалідомідом у комбінації з дексаметазоном при використанні показників корисності з публікації Quinn et al., 2015 та █████ QALY порівняно з леналідомідом у комбінації з дексаметазоном та █████ QALY порівняно з помалідомідом у комбінації з дексаметазоном при застосуванні показників корисності з дослідження Tourmaline-MM1, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування схеми іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону (█████ грн) є на █████ грн більшими за сукупні витрати на схему леналідоміду з дексаметазоном (█████ грн) та на █████ грн меншими за сукупні витрати на схему помалідоміду з дексаметазоном (█████ грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною

мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії, порівняно із леналідомідом у комбінації з дексаметазоном становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, при застосуванні показників корисності з публікації Quinn et al., 2015 та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, при застосуванні показників корисності з дослідження Tourmaline-MM1.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із леналідомідом у комбінації з дексаметазоном є неефективними при використанні показників корисності з обох сценаріїв, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴³.

При порівнянні із схемою помалідоміду з дексаметазоном схема іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону є домінуючою технологією (більш ефективною та менш витратною) при застосуванні показників корисності з обох сценаріїв.

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

1. Як було зазначено в підпункті 2 пункту 3 висновку, через значну гетерогенність в описаних характеристиках популяції як по чутливості до леналідоміду, так і кількості попередніх ліній терапії, неможливо встановити наявності чи відсутності переваг іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно зі схемою помалідомід, дексаметазон. Таким чином неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності чи відсутності економічних переваг та інтерпретації результатів аналізу ефективності витрат порівняння іксазомібу у комбінації із леналідомідом і дексаметазоном та помалідоміду у комбінації із дексаметазоном.

2. При моделюванні було передбачено, що після першого циклу застосування досліджуваних схем у частини пацієнтів можуть виникнути побічні реакції, які призводять до зниження дози або відміни лікування. При цьому ймовірності виникнення таких подій були отримані з клінічного дослідження Tourmaline-MM1, тривалість якого становила 85 місяців. Проте ці ймовірності не були приведені до тривалості циклу моделі (28 днів), що призводить до завищення частоти побічних реакцій. Відповідно, моделювання, проведене заявником, передбачає надмірну частоту побічних реакцій, що, у свою чергу, призводить до передчасного зменшення дозування іксазомібу або припинення терапії та суттєвого зниження розрахованих витрат на лікарський засіб іксазоміб. Це призводить до заниження показника ICER при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном. Тому, враховуючи все вищезазначене, якщо привести імовірність настання побічної реакції до тривалості циклу моделі, інкрементальний показник ефективності витрат ICER може бути більшим.

3. Як було зазначено в підпункті 2 пункту 3, при порівнянні досліджуваних схем для лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи використання скоригованих даних є доцільним для усунення невизначеності щодо впливу подальшого лікування на загальну виживаність та, відповідно, результати фармакоекономічного аналізу. Оскільки коригування на наступні лінії терапії для пацієнтів, які отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії, є лише в мережевому мета-аналізі (тобто на основі непрямих доказів), використання скоригованих даних з мета-аналізу є допустимим. Проте варто зауважити, що в дослідженні Tourmaline-MM1 (тобто прямих доказах) показник HR для OS (0,926 для 2 попередніх ліній терапії та 0,883 для 3 попередніх ліній) значно відрізняється від представленого в мережевому мета-аналізі показника HR для OS без коригування (0,727

⁴³<https://ukrstat.gov.ua/expr2022/03/25.pdf>

для ≥ 2 попередніх ліній). І тому можна припустити, що за наявності скоригованих даних для ≥ 2 попередніх ліній в межах дослідження Tourmaline-MM1, їх значення відрізнялись би від скоригованих значень з мета-аналізу. А оскільки в аналізі чутливості показник ICER був найбільш чутливий до зміни показника HR для OS, відмінності між даними з прямого та непрямого порівняння можуть впливати на розрахований показник ICER. Тому представлений заявником інкрементальний показник ефективності ICER потрібно інтерпретувати з обережністю.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають вплив на результат аналізу ефективності витрат та створюють невизначеність щодо значення показника ICER при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном. Зокрема, при перерахунку ймовірностей настання побічних реакцій на цикл моделювання та використанні клінічних даних з дослідження Tourmaline-MM1 показник ICER може бути більшим при порівнянні з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном.

З огляду на те, що відповідно до пункту 4.3.5 Настанови, при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння, уповноважений орган вважає сценарій із використанням показників корисності з дослідження Tourmaline-MM1 при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з комбінацією леналідоміду з дексаметазоном (████████ грн/QALY) більш релевантним для розгляду. Відповідно, саме для цього сценарію була розрахована ціна іксазомібу, необхідна для досягнення порогу ефективності витрат.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із комбінацією леналідоміду та дексаметазону можливе, якщо ціна на лікарський засіб іксазоміб буде знижена не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за капсули тверді, 4 мг № 3, ██████ грн – за капсули 3 мг, ██████ грн – за капсули 2,3 мг (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн – за капсули 4 мг, ██████ грн – за капсули 3 мг, ██████ грн – за капсули 2,3 мг (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн). Проте варто зауважити, що при використанні клінічних даних з дослідження Tourmaline-MM1 інкрементальний показник ефективності витрат ICER буде більшим, і тому, відповідно, зниження ціни на лікарський засіб іксазоміб має бути більшим для досягнення порогу ефективності витрат у 5 ВВП та 3 ВВП.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із застосуванням леналідоміду у комбінації з дексаметазоном та помалідоміду у комбінації з дексаметазоном на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії.

Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. За розрахунками заявника щорічно кількість **нових** дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали

щонайменше 2 лінії попередньої терапії, становитиме 248 осіб у кожен із п'яти років аналізу.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності. Крім того, з огляду на використання результатів моделювання в аналізі впливу на бюджет для заявленої медичної технології та компараторів, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності, кількість пацієнтів, живих **на кінець** кожного року для заявленої медичної технології та компараторів, буде відрізнятись.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із застосуванням комбінації леналідоміду з дексаметазоном наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із застосуванням комбінації леналідоміду з дексаметазоном за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування на початок року	248	248	248	248	248
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні комбінації леналідоміду з дексаметазоном					
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які	0	0	0	0	0

Іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду 04.08.2025

будуть використовувати комбінацію леналідоміду з дексаметазоном					
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Загальні витрати (діючий сценарій), грн					
Загальні витрати (новий сценарій), грн					
- в т.ч. витрати на лікарські засоби (іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном), грн					
- в т.ч. витрати на іксазоміб, грн					
Додатковий вплив на бюджет іксазомібу, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, представлені заявником, за сценарієм повного переходу з комбінації леналідоміду з дексаметазоном на іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном встановлено, що додатковий вплив на бюджет коливається у межах від [] грн до [] грн, залежно від року аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном вплив на бюджет іксазомібу буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а у наступні

роки - великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з n'ятого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази.

Також заявником були представлені змодельований сценарій аналізу впливу на бюджет застосування комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно із застосуванням комбінації помалідоміду з дексаметазоном, результати якого представлено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно із застосуванням комбінації помалідоміду з дексаметазоном за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування на початок року	248	248	248	248	248
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні комбінації леналідоміду з дексаметазоном	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати комбінацію іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати комбінацію леналідоміду з дексаметазоном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Загальні витрати (діючий сценарій), грн					
Загальні витрати (новий сценарій), грн					
- в т.ч витрати на лікарські засоби (комбінацію іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону), грн					
- в т.ч. витрати на іксазоміб, грн					
Заощадження, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, які були представлені заявником, було встановлено потенційні заощадження за сценарієм повного переходу з схеми помалідоміду з дексаметазоном на схему іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону, що коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, залежно від року аналізу.

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

1. Як було зазначено в підпункті 3 пункту 3, через значну гетерогенність в описаних характеристиках популяції неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності чи відсутності економічних переваг та інтерпретації результатів аналізу ефективності витрат схеми іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону порівняно зі схемою помалідоміду та дексаметазону. А оскільки аналіз впливу на показники бюджету було проведено на основі змодельованих витрат, також є неможливим підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо додаткових витрат чи заощаджень на заявлену медичну технологію порівняно зі схемою помалідоміду та дексаметазону за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, мають вплив на

результати аналізу впливу на бюджет, тому результат слід інтерпретувати з обережністю. Основними факторами впливу є використання нескоригованих ймовірностей настання побічної реакції та не врахування клінічних даних з дослідження Tourmaline-MM1.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном призводить до додаткових витрат порівняно із комбінацією леналідоміду та дексаметазону в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при повному переході пацієнтів на іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону вплив на бюджет іксазомібу буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з п'ятого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази.

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

Визначений заявником компаратор, а саме комбінація помалідомід з дексаметазоном є частиною реальної клінічної практики практики в Україні, тому дану комбінацію було розглянуто в аналізі клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності. Проте, враховуючи заявлену цільову популяцію, а саме пацієнти із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду більш релевантним компаратором є комбінація леналідоміду з дексаметазоном.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу в порівнянні із комбінацією помалідомід, дексаметазон у пацієнтів із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні терапії і зберегли чутливість до леналідоміду представлена у досьє за даними мережевого мета-аналізу (публікація DerSarkissian et al., 2023). Враховуючи значну гетерогенність популяцій в дослідженнях, що включені до мета-аналізу, зокрема щодо чутливості до леналідоміду та кількості попередніх ліній терапій, зробити висновки щодо наявності/відсутності клінічних переваг заявленої комбінації з комбінацією помалідомід, дексаметазон неможливо.

Інформація щодо наявності переваг клінічної ефективності заявленого лікарського засобу в порівнянні із комбінацією леналідомід, дексаметазон також представлена у досьє за даними мережевого мета-аналізу (публікація DerSarkissian et al., 2023). Проте, на думку уповноваженого органу, результати порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із комбінацією леналідомід, дексаметазон за даними прямого порівняння, а саме дослідження Tourmaline-MM1 є релевантнішими, ніж результати за даними непрямого порівняння (мета-аналіз DerSarkissian et al., 2023).

Результати за даними дослідження Tourmaline-MM1 (термін спостереження 23 місяці) для пацієнтів визначеної цільової популяції, а саме тих, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії показали перевагу іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно з комбінацією леналідомід, дексаметазон за PFS у пацієнтів з 2 попередніми лініями терапії: HR=0,75 та у пацієнтів з 3 попередніми лініями терапії: HR=0,37 (через малу вибірку пацієнтів, дані потрібно інтерпретувати з обережністю). Результат для пацієнтів, які отримали попередньо принаймні 2 лінії терапії за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 щодо PFS: HR=0,548 (95%CI 0,349 – 0,853) є послідовним із результатом прямого порівняння (дослідження Tourmaline-MM1).

Щодо результату аналізу OS для пацієнтів, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії за даними РКД, то іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном

продемонстрував незначну перевагу порівняно із схемою леналідомід, дексаметазон для пацієнтів з 2 попередніми лініями терапії (HR=0,926 (95%CI 0,669 – 1,282)) та 3 попередніми лініями (HR=0,883 (95%CI 0,498 – 1,564)). Результати клінічної ефективності за OS у пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 демонструють довшу OS аніж при прямому порівнянні: HR=0,727 (95%CI 0,566 – 0,937). Кращі результати щодо подовження OS спостерігались при коригуванні на наступну лінію терапії за методом IPCW: HR=0,530 (95%CI 0,313 – 0,905) та методом RPSFTM: HR=0,680 (95%CI 0,512 – 0,907).

В той же час, використання результатів клінічної ефективності на основі мета-аналізу хоча і пов'язано з більшою невизначеністю, оскільки є непрямими доказами, проте в даному випадку є допустимим в частині фармакоекономічного аналізу, оскільки: в дослідженні Tourmaline-MM1 результат PFS є послідовним з результатом PFS в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023; в дослідженні Tourmaline-MM1 відсутній результат аналізу OS з коригуванням на наступну лінію терапії у пацієнтів, які отримували більше 2 попередніх ліній терапії при порівнянні іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном та комбінації леналідомід, дексаметазон та наявність такого результату в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023, а коригування на наступні лінії терапії є доцільним та пов'язано із підходами до лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи (можливість застосування одного і того ж лікарського засобу у різних комбінаціях декілька разів при чутливості до нього), оскільки допомагає оцінити ефективність лише досліджуваного лікарського засобу.

Аналіз безпеки при порівнянні схеми іксазомібу, леналідоміду, дексаметазону із схемою леналідомід, дексаметазон заявником представлено на основі даних з дослідження Tourmaline-MM1 та встановлено, що у пацієнтів групи іксазомібу незначно, але частіше спостерігались такі побічні реакції ступеня ≥ 3 як нейтропенія, тромбоцитопенія, втомлюваність, пневмонія та висипка. При цьому анемія та біль в спині частіше виникали при застосуванні леналідоміду з дексаметазоном. Узагальнені результати порівняльної безпеки заявленої схеми із схемою помалідомід, дексаметазон представлені за даними дослідження Tourmaline-MM1 та MM-003 та демонструють зниження відносного ризику розвитку гематологічних побічних явищ, зокрема нейтропенії, тромбоцитопенії, анемії, а також втомлюваності, пневмонії, болю в спині, тромбоемболізму, проте результати порівняльних профілів безпеки варто інтерпретувати з обережністю, оскільки при гомогенності популяцій, кількість та тяжкість побічних реакцій може бути іншою.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, розрахована заявником, є середньою орієнтовною, оскільки частка пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду, значно відрізняється відповідно до локальних джерел, а обраний заявником відсоток таких пацієнтів є середнім значенням.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше 2 лінії попередньої терапії, має додану користь, проте є більш витратним порівняно із леналідомідом у комбінації з дексаметазоном, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте застосування нескоригованих на цикл моделювання ймовірностей настання побічних реакцій та використання непрямого порівняння за наявності прямого впливає на результат фармакоекономічного аналізу та створює невизначеність щодо значення показника ICER при порівнянні зі схемою

леналідоміду з дексаметазоном та результати фармакоекономічного аналізу можуть бути більшими від представлених заявником.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном є більш витратним порівняно із комбінацією леналідоміду та дексаметазону, що є коректним. За висновками заявника при повному переході на іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном встановлено додатковий вплив на бюджет, який коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, залежно від року аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет іксазомібу буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з п'ятого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази. Однак використання в розрахунках змодельованих витрат створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

Щодо порівняння із схемою помалідоміду та дексаметазону - оскільки неможливо зробити висновки щодо наявності/відсутності клінічних переваг схеми іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону у порівнянні зі схемою помалідоміду та дексаметазону, значна гетерогенність популяцій в дослідженнях, що включені до мета-аналізу, не дає можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності чи відсутності економічних переваг та інтерпретації результатів аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності – щодо додаткових витрат чи заощаджень на заявлену медичну технологію порівняно зі схемою помалідоміду та дексаметазону за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу іксазоміб (станом на 04.08.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу НІНЛАРО — капсули по 4 мг, 3 мг або 2,3 мг; РП UA/20483/01/03, РП UA/20483/01/02, РП UA/20483/01/01 термін дії необмежений з 23.07.2024 по 23.07.2029) за показанням іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду, щодо можливості включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які до цього отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії і зберегли чутливість до леналідоміду, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном зі схемою помалідомід та дексаметазон заявником представлено за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023. Варто зазначити, що прямих клінічних випробувань, а також інших вторинних джерел доказових даних, які б відповідали схемі PICO щодо порівняння іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном з схемою помалідомід та дексаметазон в результаті верифікаційного аналізу та альтернативного пошуку уповноваженим органом знайдено не було. До даного мета-аналізу (DerSarkissian et al., 2023) було включено 2 РКД (Tourmaline-MM1 та Tourmaline-MM1 China Continuation study) та 1 обсерваційне дослідження, в яких вивчалась заявлена інтервенція, тобто іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном.

Результати, надані заявником для визначеної цільової популяції, а саме пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії демонструють перевагу іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном у порівнянні із схемою помалідомід та дексаметазон за PFS: HR=0,457 (95%CI 0,316 – 0,664) та OS: HR=0,548 (95%CI 0,349 – 0,853), а також із коригуванням на наступну лінію терапії методом IPCW: HR=0,399 (95%CI 0,208 – 0,814) та методом RPSFTM: HR=0,512 (95%CI 0,320 – 0,814). Проте, наявна значна гетерогенність серед популяцій в РКД MM-003 (помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону проти високої дози дексаметазону) та РКД Tourmaline-MM1 (іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти комбінації леналідомід з дексаметазоном) щодо пацієнтів, які є чутливими до леналідоміду та кількості попередніх ліній терапій, унеможлиблює встановлення наявності чи відсутності переваг іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно зі схемою помалідомід, дексаметазон.

Щодо схеми леналідомід, дексаметазон, то дана схема вивчалась у 9 дослідженнях (7 РКД та 2 обсерваційні). Результати порівняльної клінічної ефективності, надані заявником, у пацієнтів, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії демонструють наявність переваги заявленої комбінації порівняно з схемою леналідомід та дексаметазон щодо PFS: HR=0,639 (95%CI 0,505 – 0,812), а також щодо OS як без коригування: HR=0,727 (95%CI 0,566 – 0,937), так і з коригуванням за допомогою методу RPSFTM: HR=0,680 (95%CI 0,512 – 0,907) та методу IPCW: HR=0,530 (95%CI 0,313 – 0,905).

До дослідження Tourmaline-MM1 було рандомізовано 722 пацієнти (360 пацієнтів в групу іксазомібу та 362 пацієнти в групу плацебо), з них 61% пацієнтів попередньо отримували 1 лінію терапії, 29% пацієнтів попередньо отримували 2 лінії терапії та 10% пацієнтів попередньо отримували 3 лінії терапії, тобто загалом 39% пацієнтів відповідають заявленій цільовій популяції (пацієнти, які попередньо отримали принаймні 2 лінію терапії).

Результат субгрупового аналізу в залежності від кількості попередніх ліній терапій в дослідженні Tourmaline-MM1 для пацієнтів заявленої цільової популяції (пацієнти, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії) за PFS показав, що відносний ризик

виникнення прогресування у групі іксазомібу був нижчим у пацієнтів з 3 попередніми лініями терапії: HR=0,37, аніж у пацієнтів, які отримали попередньо 2 лінії: HR=0,75, проте даний результат варто інтерпретувати з обережністю через малу кількість пацієнтів, які отримували попередньо 3 лінії терапії (39 в групі іксазомібу та 34 в групі плацебо).

Для ІТТ-популяції (відповідно до протоколу дослідження ІТТ-популяцію складали всі рандомізовані пацієнти) дослідження Tourmaline-MM1 (середній період спостереження 23 місяці) медіана PFS становила 20,6 місяців у групі іксазомібу та 14,7 місяця в групі плацебо: HR=0,74 (95%CI 0,59 – 0,94; p=0,01). Авторами публікації Moreau et al., 2016 зазначено, що оскільки PFS була значно довшою в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, подальше статистичне тестування цієї кінцевої точки не проводилося. Результати, що представлені заявником за даними мета-аналізу DerSarkissian et al., 2023 щодо PFS (HR=0,789 (0,656 – 0,953) для базового аналізу та HR=0,751 (0,643 – 0,877) для розширеного є послідовними з результатами прямого порівняння в дослідженні Tourmaline-MM1.

Аналіз OS для пацієнтів, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії за даними РКД, показав, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном продемонстрував незначну перевагу іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном у пацієнтів з 2 попередніми лініями терапії: HR=0,926 (95%CI 0,669 – 1,282) та з 3 попередніми лініями: HR=0,883 (95%CI 0,498 – 1,564). При цьому результати в мета-аналізі DerSarkissian et al., 2023 для пацієнтів з 2+ попередніми лініями терапії відрізнялись від результатів прямого порівняння та демонстрували більшу перевагу іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, як для результату OS без коригування, так і з коригуванням методами IPCW та RPSFTM.

В РКД Tourmaline-MM1, де порівнювались іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном проти плацебо з леналідомідом та дексаметазоном критерієм виключення було те, що пацієнти були резистентними до леналідоміду або терапії на основі інгібіторів протеасом на будь-якій лінії, тобто у пацієнтів мала зберігатись чутливість до леналідоміду та інгібіторів протеасом, на відміну від пацієнтів, що були включенні в дослідження MM-003. Рефрактерне захворювання визначалося як прогресування захворювання під час лікування або прогресування протягом 60 днів після останньої дози даної терапії. Учасники, у яких спостерігалася прогресія захворювання після 60 днів після останньої дози даної терапії, вважалися рецидивуючими та мали право на включення до дослідження. Також в дослідженні більша кількість пацієнтів отримувала 1 попередню лінію терапії (61%), лише 29% попередньо отримували 2 лінії та 10% отримували попередньо 3 лінії.

Безпечність

Результати порівняння профілів безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном та **леналідоміду з дексаметазоном** заявником представлено за даними мета-аналізу, що описаний в публікації *Dhakal et al., 2020* та дослідження Tourmaline-MM1 (публікація *Richardson et al., 2021*).

За даними мета-аналізу (публікація *Dhakal et al., 2020*) очікувана кількість побічних реакцій на пацієнта з урахуванням рейтингу SUCRA для кожного режиму лікування показала, що схема леналідомід з дексаметазоном має кращі результати (SUCRA 0,62) за схемою іксазоміб, леналідомід з дексаметазоном (SUCRA 0,27). В той же час, іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном мав найкращі показники безпеки серед триплетів.

Щодо аналізу порівняльної безпеки комбінації іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном із схемою **помалідомід та дексаметазон**, заявником проаналізований NMA (публікація *Dhakal et al., 2020*), результати якого свідчать про те, що іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном має кращі результати ніж схема помалідомід та дексаметазон, при врахуванні результатів ефективності та безпеки.

При аналізі даних безпеки та ефективності результати для обох комбінацій були співставні, що свідчить про прийнятний профіль безпеки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном на тлі більшої ефективності.

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

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном порівняно із комбінацією леналідоміду та дексаметазону можливе, якщо ціна на лікарський засіб іксазоміб буде знижена не менше ніж на [REDACTED] % від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за капсули тверді, 4 мг № 3, [REDACTED] грн – за капсули 3 мг, [REDACTED] грн – за капсули 2,3 мг (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED] % від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн – за капсули 4 мг, [REDACTED] грн – за капсули 3 мг, [REDACTED] грн – за капсули 2,3 мг (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн). Проте варто зауважити, що при використанні клінічних даних з дослідження Tourmaline-MM1 інкрементальний показник ефективності витрат ICER буде більшим, і тому, відповідно, зниження ціни на лікарський засіб іксазоміб має бути більшим для досягнення порогу ефективності витрат у 5 ВВП та 3 ВВП.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, представлені заявником, за сценарієм повного переходу з комбінації леналідоміду з дексаметазоном на іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном встановлено, що додатковий вплив на бюджет коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, залежно від року аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном вплив на бюджет іксазомібу буде **середнім** (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а у наступні роки - **великим** (більше 100 млн грн) та, починаючи з п'ятого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази.

Якість доказових даних

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження Tourmaline-MM1 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає порівняльну клінічну ефективність та безпеку іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (група іксазомібу) проти схеми леналідомід та дексаметазон (група плацебо) у пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, рандомізація у співвідношенні 1:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової/веб-відповіді, дослідження було багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження. Хоча не всі пацієнти в дослідженні були визначеної цільової популяції досьє (пацієнти, які отримали принаймні 2 попередні лінії терапії) і таких пацієнтів було загалом 39%, відповідно до протоколу дослідження було проведено стратифікацію відповідно до кількості попередніх ліній терапій (1-3) та відповідно представлено результати за PFS та OS для таких пацієнтів. Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено високу методологічну якість дослідження.

Організаційні критерії

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

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України іксазоміб не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971).

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

За опублікованими локальними даними у 2017 році захворюваність на множинну мієлому реєструвалася на рівні 2,4 на 100 000 населення. Відповідно до відомостей Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2022 році в Україні зареєстровано 614 осіб з С90.0 (320 чоловіків та 294 жінок). За даними Національного канцер-реєстру України у 2021 році в Україні зафіксовано 769 випадків захворювання (з них 356 чоловіків та 413 жінок). Відповідно, загальні показники за 2020 рік – 735 осіб (329 чоловіча стать та 406 жіноча). Все це нові випадки множинної мієломи. У 2020 році у світі померло від множинної мієломи 121388 осіб. У 2021 році в Україні померло 366 особи (171 особа чоловічої статі, 195 – жіночої), грубий показник смертності 1,1.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки”, пріоритетними напрямами є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема - онкологічні захворювання.

Також заявником зазначено, що існує декілька пакетів медичних гарантій, затверджених Постановою КМУ від 22.12.2023 №1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році», виходячи із змісту яких, можна стверджувати, що медична допомога при множинній мієломі безпосередньо стосується пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я. До таких пакетів можна віднести наступні:

- хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах;
- лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах;
- лікування дорослих та дітей методом трансплантації органів;
- первинна медична допомога.

Відповідно до Стратегії розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року, схваленої розпорядженням КМУ від 17 січня 2025 р. № 34-р неінфекційні хвороби є основним викликом для здоров'я населення України — 9 із 10 основних причин передчасної смерті та 84 відсотки усіх річних смертей є наслідком тягаря неінфекційних хвороб. Найбільшою часткою смертності, спричиненої неінфекційними хворобами, є серцево-судинні захворювання та новоутворення.

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

затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України”, що відбулось 24.07.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи, рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів щодо лікування цього захворювання, вищезазначені результати оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки, лікарський засіб іксазоміб рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

Крім того, варто розглянути питання включення лікарського засобу іксазоміб до Державного формуляра лікарських засобів.

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.