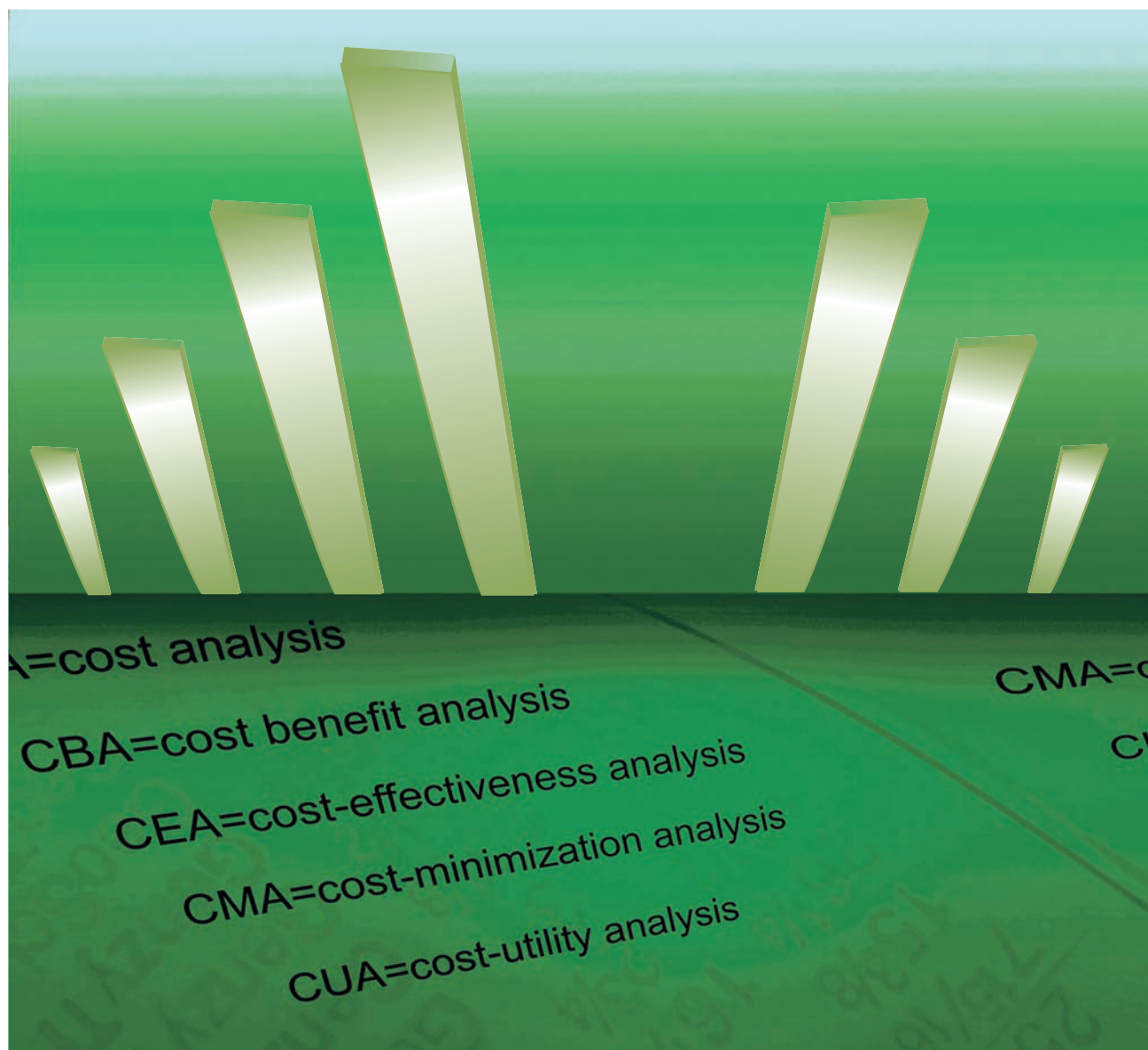


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга
- Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

№2

Том 10

2017

Фармакоэкономическая оценка применения помалидомида (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

Фролов М. Ю., Шаталова О. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Резюме

Цель исследования – клинико-экономическая экспертиза целесообразности включения препарата помалидомид в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и программу обеспечения доступности препарата за счет средств бюджетов здравоохранения пациентам с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получали предшествующую терапию первой и второй линии (бортезомиб и леналидомид). **Материалы и методы.** Фармакоэкономическое исследование выполнено методом анализа затрат, «затраты-эффективность», анализа «влияния на бюджет» в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) и анализа чувствительности. **Результаты.** Показано, что применение помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали предшествующую терапию первой и второй линии (бортезомиб и леналидомид), клинически и экономически целесообразно в условиях государственных закупок. **Заключение.** Анализ «влияния на бюджет» в случае включения ЛП помалидомид (Имновид) в структуру государственных закупок в рамках программы «7 ВЗН» показал, что расходы федерального бюджета на лечение множественной миеломы (ММ) с применением помалидомида, леналидомида и бортезомиба приведут к уменьшению расходов бюджета на 12% по сравнению с лечением ММ только препаратами бортезомиб и леналидомид.

Ключевые слова

Фармакоэкономический анализ, множественная миелома, рефрактерные рецидивы, помалидомид, леналидомид, бортезомиб.

Статья поступила: 10.03.2017 г.; **в доработанном виде:** 27.04.2017 г.; **принята к печати:** 08.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фролов М.Ю., Шаталова О.В. Фармакоэкономическая оценка применения помалидомида (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 53-61. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.053-061.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF POMALIDOMIDE (IMNOVID) FOR THE TREATMENT OF RECURRENT AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Frolov M. Yu., Shatalova O. V.

Volgograd State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Volgograd

Summary

The aim of the study is to assess the economic feasibility of using pomalidomide in patients with recurrent and refractory multiple myeloma (MM), who had received previous 1st and 2nd (bortezomib and lenalidomide) line therapy. **Materials and Methods.** In this study, the methods of cost analysis, cost – effectiveness analysis, budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program) as well as sensitivity-to-price-change analysis were used. **Results.** The results indicate that the pomalidomide therapy in patients with recurrent and refractory MM who had previously received 1st and 2nd (bortezomib and lenalidomide) line therapy is clinically beneficial and also economically feasible in terms of public procurement. If introduced this program can save the Federal budget up to 232 785 963 rubles. **Conclusion.** According to the budget impact analysis, if pomalidomide (Innovid) is included in the list of public procurement, then the Federal spending on the treatment of MM with pomalidomide, lenalidomide and bortezomib will be less by 12% compared to the MM treatment with bortezomib and lenalidomide only.

Key words

Pharmacoeconomics, multiple myeloma, refractory, recurrent, pomalidomide, lenalidomide, bortezomib.

Received: 10.03.2017; **in the revised form:** 27.04.2017; **accepted:** 08.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Frolov M. Yu., Shatalova O. V. Pharmacoeconomic evaluation of pomalidomide (Imnovid) for the treatment of recurrent and refractory multiple myeloma. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 53-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.053-061.

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131.

E-mail address: shov_med@mail.ru (Shatalova O. V.).

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками (ПК), наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей.

ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и 10-13% среди гемопозитических опухолей [1-3]. В России в 2014 г. впервые диагностировано 3237 случаев (2,22 на 100 000 населения в год), летальность при этом составила 2670 человек [4]. В настоящее время в РФ насчитывается около 10 000 пациентов с ММ. Частота выявления множественной миеломы (ММ) в Европе составляет 6,0 на 100 000 в год, медиана возраста больных колеблется от 63 до 70 лет, смертность составляет 4 на 100 000 в год [5].

На сегодняшний день ММ остается неизлечимым заболеванием. Главная цель лечения ММ: подавление роста опухоли, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, широкое использование высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшили результаты лечения больных ММ. Благодаря появлению на фармацевтическом рынке инновационных лекарственных средств (бортезомиб, леналидомид) медиана общей выживаемости при ММ увеличилась в 2-2,5 раза [1,6-9].

В российской практике последние годы (с момента включения в программу льготного лекарственного обеспечения) широко применяются бортезомиб и леналидомид в качестве стандартной терапии миеломы 1-й (манифестация болезни) и 2-й линии (1-й рецидив). Выбор терапевтической тактики третьей и последующих линий терапии (то есть начиная со второго рецидива) включает следующие стратегии:

1. При ремиссии длительностью 6 мес. и более считают, что опухоль чувствительна к предшествующей схеме терапии и повторяют ее.

2. В случае короткой ремиссии (менее 6-12 мес.) или прогрессии во время лечения применяют препарат с иным механизмом действия.

3. При недостаточной эффективности к схеме дополнительно назначают третий препарат и проводят терапию трехкомпонентной комбинацией (стратегия «интенсификация»). В качестве трехкомпонентных комбинаций в российской практике чаще всего используют схемы на основе бортезомиба, в т.ч. с леналидомидом.

Прогноз для жизни в случае «двойной рефрактерности» – и к иммуномодуляторам, и к ингибиторам протеасом – остается нерешенной проблемой медицины и обуславливает преждевременную гибель пациентов, в т.ч. работоспособного возраста.

Разработка иммуномодулятора нового поколения с многочисленными клеточными эффектами, которые ингибируют рост клеток миеломы, расширило возможности фармакотерапии ММ [10].

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат третьего поколения, одобренный для лечения пациентов, которые уже получили терапию и бортезомибом, и леналидомидом, превосходит традиционно используемые лекарственные средства (высокие дозы дексаметазона) по таким показателям, как общая выживаемость, время до прогрессирования, общий ответ, глубина ответа [11,12].

Результаты доклинических исследований продемонстрировали эффективность применения помалидомида в терапии резистентных пациентов, так как он является активным в клетках миеломы, резистентным к лекарственным препаратам, в т.ч. в клетках, резистентных к леналидомиду и бортезомиму [13-15]. Результаты клинических исследований II, III фазы, опыт применения помалидомида в рамках программ раннего доступа и клинического применения в повседневной практике после регистрации в странах Европейского Союза и США подтвердили, что помалидомид по профилю безопасности не уступает лекарственным средствам, стандартно используемым для лечения множественной миеломы [11,16].

Помалидомид оказывает прямое противомиеломное действие, обладает иммуномодулирующими свойствами и ингибирует поддержку стромальных клеток в росте клеток множественной миеломы. Помалидомид подавляет полиферацию и индуцирует апоптоз клеток опухоли кроветворной ткани. Кроме того, помалидомид подавляет полиферацию леналидомид-устойчивых клеточных линий и оказывает синергетический эффект с дексаметазоном как в чувствительных, так и в устойчивых к леналидомиду клеточных линиях для индуцирования апоптоза опухолевых клеток [17]. В настоящее время внедрение инновационных препаратов, эффективных при двойной рефрактерности, представляется в высшей степени приоритетным.

Помалидомид одобрен в 2013 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ. Препарат рекомендуется пациентам, которые ранее получили не менее двух линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых прогрессирование констатировано непосредственно при последней терапии (EMA, FDA) либо в пределах 60 дней после ее окончания (только FDA) [18]. Помалидомид зарегистрирован по аналогичным показаниям в РФ в 2015 г. [19,20].



Уверенность в завтрашнем дне

Новые возможности лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной миеломой

- **Активен* у пациентов, рефрактерных к бортезомибу и леналидомиду¹**
 - Медиана общей и беспрогрессивной выживаемости – 13,1 мес и 4,0 мес²
 - Стабилизация заболевания и лучше у 82% пациентов
 - Частичный ответ и лучше у 32% пациентов
- **Улучшает качество жизни пациентов^{3**}**
- **Предсказуемый и управляемый профиль безопасности¹**

* помалидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона

** по сравнению с высокими дозами дексаметазона

1. San Miguel JF, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1055–66
2. Dimopoulos MA, et al. Blood. 2013;122 (suppl, abstr 408)
3. Song KW, et al. Haematologica. 2015;99:Epub ahead of print

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ* ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМНОВИД® (ПОМАЛИДОМИД) РЕГ.№ ЛП-002985-231216

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Иммуномодулирующее средство Код АТХ: L04AX06

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Имновид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата; Беременность и период грудного вскармливания; Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы предохранения от беременности; Для мужчин: неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью, тромбозом глубоких вен, с наличием факторов риска тромбозов. При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, обладающими эритропоэтической активностью, гормонозаместительной терапией. У пациентов с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома лизиса опухоли. У пациентов с нейропатией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ: Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Он противопоказан при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев соблюдения всех условий предохранения от беременности. Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомид на новорожденных необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность приема для матери. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода (согласно данным, полученным на кроликах).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Принимать каждый день, в одно и тоже время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Имновид – 4 мг внутрь 1 раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона – 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла. Лечение должно быть прекращено при прогрессировании болезни. Изменение дозы помалидомид и дексаметазона или прерывание лечения – см. полную инструкцию к препарату. Дети и подростки: Имновид не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Пожилые пациенты: изменение дозы помалидомид у пациентов старше 65 лет не требуется. Для больных старше 75 лет – см. полную инструкцию. Нарушения функций почек: Изменение дозы не требуется. В дни гемодиализа помалидомид принимать после процедуры. Нарушения функций печени: пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее частые нежелательные реакции – нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45,7 %), нейтропения (45,3 %) и тромбоцитопения (27 %) среди общих нарушений преобладали утомляемость (28,3 %), повышение температуры (21 %) и периферические отеки (13 %); среди инфекций и паразитарных заболеваний – пневмония (10,7 %). Периферическая нейропатия зарегистрирована у 12,3 % пациентов, а венозные эмболические и тромботические нарушения (ВТН) осложнения – у 3,3 %. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3 или 4 степени были нарушения со стороны крови и лимфатической системы, включая нейтропению (41,7 %), анемию (27 %) и тромбоцитопению (20,7 %); среди инфекций и инвазий – пневмония (9 %); среди общих расстройств и нарушений в месте введения препарата – утомляемость (4,7 %), повышение температуры (3 %) и периферические отеки (1,3 %). Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией оказалась пневмония (9,3 %). Из других серьезных нежелательных реакций зарегистрированы фебрильная нейтропения (4,0 %), нейтропения (2,0 %), тромбоцитопения (1,7 %) и ВТН (1,7 %). Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом. – см. полную инструкцию к препарату.

НПР зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном: Инфекционные и паразитарные заболевания: пневмония, нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит, опасный для жизни, реактивация вируса гепатита В. Эпидемические, доброкачественные, неутонченные новообразования: базально-клеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, панцитопения. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперкальциемия, гипонатриемия, гиперурикемия, синдром лизиса опухоли. Нарушения психики: спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор, внутричерепное кровоизлияние, инсульт. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго. Нарушения со стороны сосудов: тромбоз глубоких вен. Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда. Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель, тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровоизлияние, интерстициальное заболевание легких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, запор, рвота, желудочно-кишечное кровоизлияние. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, фибрилляция предсердий, желтуха. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: боль в костях, мышечные спазмы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, задержка мочи. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: боли в области малого таза. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки. Лабораторные и инструментальные данные: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Описание отдельных побочных реакций*: Тератогенность. Нейтропения и тромбоцитопения. Инфекции. Тромбоэмболические нарушения. Периферическая нейропатия. Кровотечение – см. полную инструкцию к препарату.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Специфические рекомендации по лечению передозировки помалидомидом отсутствуют. Помалидомид удаляется при гемодиализе. В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: – см. полную инструкцию к препарату.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лечение необходимо проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта. Программа предохранения от беременности*: неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться на всех пациентов, если достоверно не доказано отсутствие у них детородного потенциала. Дополнительные меры предосторожности: Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение. Пациентам не разрешается быть донорами крови, семенами или спермы на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомидом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: (ПРОЧЕЕ): Гематологические осложнения, тромбоэмболические осложнения, периферическая нейропатия, выраженное нарушение функций сердца, синдром лизиса опухоли, первичные опухоли другой локализации, аллергические реакции, головокружение и спутанность сознания, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), заболевания печени.

ОБУЧАЮЩИЕ МАТЕРИАЛЫ, ОГРАНИЧЕНИЯ В НАЗНАЧЕНИИ И ВЫДАЧЕ ПРЕПАРАТА: – см. полную инструкцию к препарату.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ: Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджин Интернешнл Сарл, Швейцария

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Селджин Интернешнл Сарл, Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария

УПАКОВЩИК: ООО «Фармстандарт-Лексредства» г. Курск, ул. 2-я Аргатовая, д. 1а/18, Россия

Организация, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ: Представительство корпорации "Селджин Интернешнл Холдингз Корпорейшн", Россия

125047, г. Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21.

Телефон: 8(495) 777 65 55 Факс: 8(495) 213 09 39

* – см. полную инструкцию к препарату.

Система здравоохранения Российской Федерации проходит в настоящее время этап системных изменений с целью соответствия современным требованиям и выполнения поставленных перед нею задач. При этом указанные изменения не ограничиваются внедрением инновационных профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных технологий, главным образом они затрагивают область управления и принятия решений в системе здравоохранения. Одним из важнейших направлений в управлении системой здравоохранения является разработка правил/алгоритмов включения медицинских технологий в государственные программы здравоохранения.

Очевидно, что выбор метода лечения в реальной клинической практике производится с учетом не только клинических, но и экономических факторов. Это обусловлено появлением новых, и, как правило, все более дорогостоящих новых медицинских технологий, с одной стороны, а с другой – нерациональным расходом ограниченных финансовых ресурсов при применении малоэффективных технологий.

Поэтому всесторонняя оценка новой медицинской технологии и проведение клинико-экономического анализа способствует оптимальному выбору эффективной фармакотерапии в условиях ограниченного государственного финансирования. Фармакоэкономический анализ влияния на бюджет следует рассматривать как один из основных компонентов полноценной экономической оценки новых технологий в здравоохранении [21]. Анализ влияния на бюджет, по своей сути, позволяет выразить эффект от применения медицинской технологии в денежном выражении. Кроме того, он интегрирует результаты анализа стоимости редкого заболевания.

Цель исследования – оценка экономической целесообразности применения помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили предшествующую терапию первой и второй линии, включавшую бортезомиб и леналидомид.

Материалы и методы

Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения РФ. Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ, руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований.

Для анализа «влияния на бюджет» разработана модель с временным горизонтом 3 года с возможностью анализа результатов за каждый год в соответствии с п. 3.5.2. Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет, что соответствует срокам планирования ПГГ и федерального бюджета [22–24]. Для анализа затрат горизонт моделирования составил один год. В рамках построенной модели была проведена фармакоэкономическая оценка использования лекарственного средства помалидомид (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух линий терапии, включавших леналидомид и бортезомиб.

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности.

Анализ затрат

При проведении клинико-экономического анализа учитывались прямые медицинские затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственных средств помалидомид (Имновид), леналидомид (Ревлимид), бортезомиб (Велкейд).

Анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельных отпускных цен. Стоимость лекарственного средства помалидомид (Имновид), не входящего в перечень ЖНВЛП, рассчитывалась в соответствии с предоставленной ин-

формацией компании-производителя. Расчет производился, исходя из средней стоимости ЛП помалидомид (Имновид) в европейских странах. Все расчеты выполнены с учетом 10% НДС.

Расчетное количество флаконов/упаковок, которое требуется для лечения одного пациента в течение года, основано на результатах РКИ: леналидомида и бортезомиба – данные NCT 00378209; для помалидомида – MM-003.

Расчитаны прямые медицинские затраты на одного пациента в год для лекарственных средств: L01XX прочие противоопухолевые препараты бортезомиб (Велкейд) – перечень ЖНВЛП (2016); L04AX другие иммунодепрессанты леналидомид (Ревлимид) – перечень ЖНВЛП (2016); L04AX04 иммуномодулирующее средство помалидомид (Имновид). Затраты на дексаметазон и циклофосфамид не оказывали существенного влияния на общую сумму расходов, поэтому в данном исследовании не учитывались.

Анализ эффективности

Для изучения эффективности ЛС помалидомид, леналидомид и бортезомиб был проведен информационный поиск работ (базы данных Pubmed и Medline), в которых исследовалось воздействие приведенных выше лекарственных препаратов на пациентов, оказавшихся рефрактерными к препаратам первой и второй линии терапии (леналидомид и бортезомиб). Критерием определения рефрактерности являлось отсутствие ответа на проведенную химиотерапию или при прогрессии заболевания в течение 60 дней после последнего лечения.

Эффективность и безопасность помалидомида была изучена в многочисленных международных многоцентровых рандомизированных открытых клинических исследованиях, в т.ч. и контролируемых II–III фазы – MM-002 (в исследование включались тяжело предлеченные пациенты, получившие в среднем 5 линий противомиеломной терапии); MM-003 (эффективность помалидомида изучалась у тяжело предлеченных пациентов с MM, получавших до 18 предшествующих линий терапии (Me=5); NCT 01432600 (пациенты, получавшие от 2 до 12 предшествующих линий терапии линий, в среднем 4) и других. Критерии эффективности в обоих исследованиях: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота ремиссии, время до прогрессирования, продолжительность ответа на терапию.

Результаты контролируемого открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования MM-002 показали статистически значимое увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости на терапии помалидомидом в комбинации с низкими дозами дексаметазона в сравнении с монотерапией помалидомидом.

В исследовании III фазы MM-003 изучалась эффективность помалидомида у тяжело предлеченных пациентов с MM, получавших до 18 предшествующих линий терапии (медиана 5) и имевших «двойную» рефрактерность (75% из них) – к бортезомибу и леналидомиду. В качестве критерия эффективности принята медиана выживаемости без прогрессии (PFS). В результате анализа показано, что использование у пациентов с MM схемы с помалидомидом при непрямом сравнении с терапией леналидомидом или бортезомибом отличалось большей медианой времени до прогрессирования (8,5 vs 5 мес.) и улучшением медианы общей выживаемости (19,9 мес. vs 9,0 мес.).

В рандомизированное многоцентровое исследование II фазы NCT01432600 были включены 80 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили как минимум две предшествующих линии терапии, включающие бортезомиб и леналидомид, и были рефрактерны к леналидомиду. С «двойной рефрактерностью» было 75% пациентов. Предшествующие линии терапии – 4 (медиана). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 мес. в группе помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона плюс

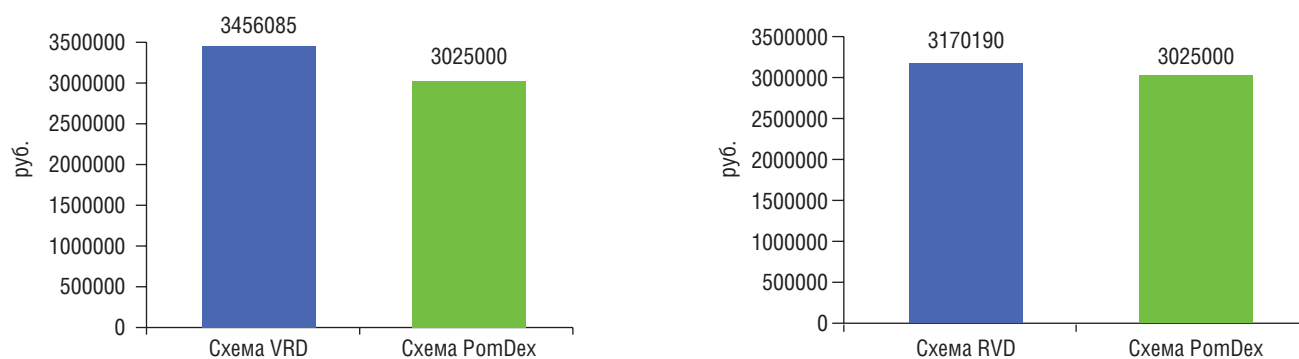


Рисунок 1. Прямые медицинские затраты при назначении схемы VRD и схемы RVD.

Figure 1. Direct medical costs of using either VRD or RVD regimens.

циклофосфамид (PomCycDex) и 4,4. мес. в группе помалидомида с низкими дозами дексаметазона ($p=0,168$). Медиана общей выживаемости в группе пациентов PomCycDex не была достигнута, потому что этот показатель эффективности не сравнивался.

Данные об эффективности комбинации леналидомида и бортезомиба – схемы RVD при терапии пациентов, ранее получавших данную терапию и оказавшихся рефрактерными к ней, были взяты из проспективного, многоцентрового (9 центров США) исследования 2-й фазы NCT 00378209. Пациенты ($n=64$) получили RVD 8 циклов по 21 дню (бортезомиб – $1,0 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни цикла, леналидомид – в дозе 15 мг ежедневно с 1-й по 14-й дни цикла, дексаметазон – низкие дозы. Те из пациентов, которые ответили на терапию, получали поддерживающую терапию. Оценивались показатели эффективности и безопасности: беспрогрессивная выживаемость – 9,5 мес., общая выживаемость – 30 мес.

Данные об эффективности ЛС леналидомид и бортезомиб при терапии пациентов, ранее получавших данную терапию и оказавшихся рефрактерными к ней, были взяты из исследования, в котором изучались медицинские записи 213 больных из нескольких медицинских центров США, Европы и Азии. Согласно результатам этого исследования, медиана общей выживаемости (OS) для пациентов, получавших бортезомиб, составила 9 мес. Медиана OS для больных, получавших леналидомид, также составила 9 мес. Показатель выживаемости без прогрессии для обеих категорий больных составил 5 мес.

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата.

Расчет показателя «затраты/эффективность» производился по формуле $CER = Cost/Ef$,

где Cost – затраты на ЛС, руб; Ef – показатель эффективности лечения.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» предоставляет информацию органам здравоохранения о необходимом для внедрения лекарственных средств объеме финансирования. Этот метод является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» и по-

зволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии.

Результат данного анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо, наоборот, дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии.

Согласно опубликованным литературным данным, улучшение показателей выживаемости может быть достигнуто при внедрении в практику новейших лекарственных средств, таких как помалидомид. В странах Европы доступны инновационные лекарственные средства для терапии ММ. Это, в свою очередь, обеспечивает более высокий процент выживаемости пациентов ММ. Соотношение показателей заболеваемости к смертности в Европейских странах составляет 1,7; в то время как в РФ – 1,3-1,4.

Расчет, произведенный на основании данных отечественной статистики, свидетельствует о том, что распространенность множественной миеломы в РФ составляет около 10 000 человек. Приблизительно треть пациентов ММ – больные с впервые выявленной миеломой (около 3 000 человек). Оставшиеся – это пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной миеломной болезнью (PRMM), часть из которых при длительной (более 6-12 мес.) ремиссии могут получать повторную терапию той же лекарственной комбинацией, часть – в случае короткой ремиссии – должны быть переведены на лечение препаратом с иным механизмом действия, часть – получают более интенсивную терапию (трехкомпонентными схемами).

Результаты и обсуждение

Анализ затрат

Прямые медицинские затраты рассчитаны при назначении схемы VRD и схемы RVD. В первом случае расчет выполнен с учетом назначения схемы фармакотерапии VRD:

- Бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ подкожно или в/в – дни 1, 8, 15-й (или дни 1, 4, 8, 11-й);
- Леналидомид 25 мг внутрь – дни 1-14;
- Дексаметазон 20 мг внутрь – дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (или 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й);
- Лечение возобновляется на 22-й день.

Несмотря на то, что стоимость упаковки помалидомида превышает в два раза стоимость упаковки леналидомида и бортезомиба, общая стоимость курса фармакотерапии схемы PomDex на 12% меньше схемы VRD.

Во втором случае расчет выполнен с учетом назначения схемы RVD:

- Леналидомид 15 мг внутрь – дни 1-14-й;
- Бортезомиб $1,0 \text{ мг/м}^2$ подкожно или в/в – дни 1, 4, 8, 21-й;
- Дексаметазон 20 мг внутрь – дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

Препарат	Общая стоимость схемы с НДС, руб.	PFS, мес.	CER
Леналидомид 25 мг	1 745 575	–	–
Бортезомиб 1,3 мг/м ²	1 710 510	–	–
Итого за схему	3 456 085	5,0	691 217
Помалидомид 4 мг	3 025 000	8,5	355 882

Таблица 1. Анализ «затраты/эффективность» схемы VRD и PomDex.

Table 1. The results of cost-effectiveness analysis: the VRD and PomDex therapies.

Препарат	Общая стоимость схемы с НДС, руб.	PFS, мес.	CER
Леналидомид 15 мг	1 586 878	–	–
Бортезомиб 1,0 мг/м ²	1 583 312	–	–
Итого за схему	3 170 190	9,5	333 704
Помалидомид 4 мг	3 025 000	9,5	318 421

Таблица 2. Анализ «затраты/эффективность» схемы RVD и PomCycDex.

Примечание: PFS – медиана выживаемости без прогрессии; CER – соотношение затраты/эффективность.

Table 2. The results of cost-effectiveness analysis: the RVD and PomCycDex therapies.

Note: PFS – median of progression-free survival; CER – cost/effectiveness ratio.

Препарат	Стоимость курса, руб.	Год/количество пациентов с множественной миеломой		
Леналидомид 15 мг/сут.	1 745 568	2017/212	2018/230	2019/540
Бортезомиб 1,0 мг/м ² /сут.	1 741 661	–	–	–
Итого за схему RVD	3 487 229	672 080 376	729 143 804	1 711 902 844
Помалидомид 4 мг/сут.	3 327 500	641 300 000	695 750 000	1 633 500 000
Разница, %	-5%	-5%	-5%	-5%
Разница, руб.	212 229	-30 780 376	-33 393 804	-78 402 844

Таблица 3. Влияние на бюджет программы государственных гарантий при замене схемы RVD на схему PomCycD.

Table 3. The results of budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program): the RVD therapy is replaced with PomCycD.

Препарат	Стоимость курса, руб.	Год/количество пациентов с множественной миеломой		
		2017/212	2018/230	2019/540
Леналидомид 25 мг/сут.	1 745 575	–	–	–
Бортезомиб 1,3 мг/м ² /сут.	1 710 510	–	–	–
Итого за схему VRD	3 456 085	732 690 045	794 899 577	1 866 285 963
Помалидомид 4 мг/сут.	3 025 000	641 300 000	695 750 000	1 633 500 000
Разница, %	-12%	-12%	-12%	-12%
Разница, руб.	-431 085	-91 390 045	-99 149 577	-232 785 963

Таблица 4. Влияние на бюджет программы государственных гарантий при замене схемы VRD на схему PomDex.

Table 4. The results of budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program): the VRD therapy is replaced with PomDex.

Учитывая только прямые медицинские затраты, фармакотерапия помалидомидом одного пациента в год требует меньших затрат по сравнению со схемой VRD (минимум на 12%) и RVD (минимум на 5%).

Таким образом, применение ЛС помалидомид приводит к снижению прямых затрат до 12% на оказание медицинской помощи в рамках программы Государственных Гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (рис. 1).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» ставит перед собой задачу комплексной оценки медицинской технологии с целью определения наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

При выполнении расчетов коэффициента «затраты-эффективность» схемы VRD по показателю «медиана выживаемости» без прогрессии при лечении рефрактерной ММ в качестве основной терапии помалидомидом данный показатель составил 355 882 руб. за один месяц выживаемости без прогрессии, а при назначении

леналидомидом и бортезомибом коэффициент составил 691 217 руб. (табл. 1).

Коэффициент «затраты/эффективность» схемы RVD по показателю «медиана выживаемости» без прогрессии при лечении рефрактерной ММ в качестве основной терапии помалидомидом составил 318 421 руб. за один месяц выживаемости без прогрессии, а при назначении леналидомидом и бортезомибом коэффициент составил 333 704 руб. (табл. 2).

Таким образом, назначение схемы PomCycDex требует наименьших затрат для достижения единицы эффективности, то есть является доминирующей альтернативой по сравнению со схемой VRD или RVD по показателю «стоимость среднего времени до прогрессирования заболевания».

Анализ «влияния на бюджет»

В Российской Федерации ежегодно обновляются Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы, которые определяют стратегию лечения ММ, применение различных схем фармакотерапии:

В рамках исследования были опрошены главные внештатные гематологи из разных регионов Российской Федерации. По мнению экспертов-гематологов, около 80% пациентов с впервые выявленной ММ получают терапию бортезомибом в различных комбинациях (VAD, VMP, VD, VRD), около 8% лечатся схемой с леналидомидом – Rd. Не показана химиотерапия по соматическому состоянию и проводится паллиативное лечение в 5% случаев (соматически тяжелые больные). Примерно 5% больных находятся в стадии ремиссии или стабилизации заболевания.

Около 6000 больных с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ при длительной (более 6-12 мес.) ремиссии могут получать повторную терапию той же лекарственной комбинацией. И в случае короткой ремиссии должны быть переведены на лечение препаратом с иным механизмом действия.

Таким образом, общепринятой стандартной терапией первой и второй линии являются комбинации на основе бортезомиба и леналидомида. Вопрос о выборе терапевтической тактики в третьей линии для РРММ обсуждается.

Потребность в терапии помалидомидом у пациентов РРММ третьей линии была рассчитана исходя из реальной клинической практики лечения ММ. Предположительно, в реальной клинической практике кандидатами на терапию помалидомидом в 2019 г. могут стать не более 50% из числа тех, кто потенциально будет нуждаться – 540 человек. Соответственно, максимальное количество кандидатов на препараты третьей линии к третьему году расширенного доступа к помалидомиду может составить приблизительно треть от РРММ пациентов (около 1920 человек).

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ влияния на бюджет показал, что экономия для бюджета может составить от 78 402 844 (табл. 3) до 232 785 963 (табл. 4) руб. в случае назначения ЛС помалидомид пациентам РРММ.

Расходы федерального бюджета программы ВЗН на лечение ММ с применением всех трех инновационных препаратов – помалидомид, леналидомид и бортезомиб приведут к уменьшению расходов бюджета на 12% по сравнению с лечением ММ только препаратами бортезомиб и леналидомид.

Анализ чувствительности

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменению ключевых параметров, выполнен однофакторный анализ чувствительности к вариациям в стоимости лекарственных средств.

Анализ чувствительности позволил выявить диапазон изменения цен на препараты, при которых помалидомид перестанет приводить к экономии:

- снижение стоимости бортезомиба на 25% при условии, что стоимость леналидомида будет прежней;
- увеличение стоимости помалидомида на 14% также не будет оказывать влияния на бюджет.

Заключение

Применение помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили предшествующую терапию первой и второй линии, включавших бортезомиб и леналидомид, клинически и экономически целесообразно в условиях государственных закупок.

Помалидомид может быть рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП и федеральную программу ВЗН при переводе части пациентов, резистентных к стандартной терапии, что приведет к экономии бюджета.

Литература:

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): e538-e548.

2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89 (10): 999-1009; 23: 3-9.

3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М. 2014; 68 с.

4. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2014. 250 с.

5. Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (5): 155-157.

6. Rajkumar S.V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016; 91 (1): 90-100.

7. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348 (26): 2609-2617.

8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111 (5): 2516-2520.

9. Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014; 28 (5): 1122-1128.

10. Quach H., Ritchie D., Stewart A.K., Neeson P., Harrison S., Smyth M.J. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010; 24: 22-32.

11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. 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; 14 (11): 1055-1066.

12. Dimopoulos M., Palumbo A., Weisel K. et al. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide+ Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2014; 124 (21).

13. Rychak E., Mendy D., Miller K., Schafer P., Chopra R., Daniel T.O. et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in resensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica (EHA Annu Meet Abstr.)* 2011; 96.

14. Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., González-Méndez L., Martín Sánchez M., Garayoa M. et al. Reversibility of the resistance to lenalidomide and pomalidomide and absence of crossresistance in a murine model of MM. *Blood (ASH Annu Meet Abstr.)* 2011; 118.

15. Rychak E., Mendy D., Shi T., Ning Y., Leisten J., Raymon H. et al. Pomalidomide and dexamethasone are synergistic in pre-clinical models of lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk (IMW Annu Meet Abstr.)* 2013; 13 (1): abstract P-294.

16. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R., Hofmeister C.C., Baz R., Jagannath S., Chen C., Lonial S., Jakubowiak A., Bahlis N., Song K., Belch A., Raje N., Shustik C., Lentzsch S., Lacy M., Mikhael J., Matous J., Vesole D., Chen M., Zaki M.H., Jacques C., Yu Z., Anderson K.C. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014 Mar 20; 123 (12): 1826-32.

17. Семочкин С.В. Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы: презентация клинического случая и обзор литературы. *Онкогематология.* 2015; 10 (3): 44-52.

18. Kumar A., Porwal M., Verma A., Mishra A.K. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. *J. Chemother.* 2014; 26 (6): 321-7.

19. Dimopoulos M. A., Leleu X., Palumbo A., Moreau P., Delforge M., Cavo M., Ludwig H., Morgan G. J., Davies F. E., Schey A., Zweegman S., Hansson M., Weisel K., Mateos M. V., Facon T., Miguel J. F. S. Совместное экспертное заключение по оптимальному применению помалидомида при рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе. Репринт. *Leukemia*. 2014; 1-13.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, 2015; I. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Дата обращения: 01.03.17.
 21. Ягудина Р. И., Хабриев Р. У., Правдюк Н. Г. Оценка технологий здравоохранения. М. 2013; 416 с.
 22. Федеральный закон от 19.12.2016 № 415-ФЗ «О федеральном бюджете на 2017 и на плановый период 2018 и 2019 годов».
 23. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом № 145-од ФГБУ «ЦЭКМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2016.
 24. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 года № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
- References:**
1. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (12): e538-e548.
 2. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014; 89 (10): 999-1009; 23: 3-9.
 3. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of prof. I. V. Poddubnoy, prof. V. G. Savchenko [*Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod rukovodstvom prof. I. V. Pod-dubnoy, prof. V. G. Savchenko (in Russian)*]. Moscow. 2014. 68 s.
 4. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Caprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2014. 250 s.
 5. Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (5): 155-157.
 6. Rajkumar S. V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91 (1): 90-100.
 7. Richardson P. G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348 (26): 2609-2617.
 8. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111 (5): 2516-2520.
 9. Kumar S. K., Dispenzieri A., Lacy M. Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28 (5): 1122-1128.
 10. Quach H., Ritchie D., Stewart A. K., Neeson P., Harrison S., Smyth M. J. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010; 24: 22-32.
 11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. 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; 14 (11): 1055-1066.
 12. Dimopoulos M., Palumbo A., Weisel K. et al. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide+ Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)*. 2014; 124 (21).
 13. Rychak E., Mendy D., Miller K., Schafer P., Chopra R., Daniel T. O. et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in resensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica (EHA Annu Meet Abstr)*. 2011; 96.
 14. Ocio E. M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., González-Méndez L., Martín-Sánchez M., Garayoa M. et al. Reversibility of the resistance to lenalidomide and pomalidomide and absence of crossresistance in a murine model of MM. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)*. 2011; 118.
 15. Rychak E., Mendy D., Shi T., Ning Y., Leisten J., Raymon H. et al. Pomalidomide and dexamethasone are synergistic in pre-clinical models of lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk (IMW Annu Meet Abstr)*. 2013; 13 (1): abstract P-294.
 16. Richardson P. G., Siegel D. S., Vij R., Hofmeister C. C., Baz R., Jagannath S., Chen C., Lonial S., Jakubowiak A., Bahlis N., Song K., Belch A., Raje N., Shustik C., Lentzsch S., Lacy M., Mikhael J., Matous J., Vesole D., Chen M., Zaki M. H., Jacques C., Yu Z., Anderson K. C. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20; 123 (12): 1826-32.
 17. Semochkin S. V. *Onkogematologiya*. 2015; 10 (3): 44-52.
 18. Kumar A., Porwal M., Verma A., Mishra A. K. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. *J. Chemother*. 2014; 26 (6): 321-7.
 19. Dimopoulos M. A., Leleu X., Palumbo A., Moreau P., Delforge M., Cavo M., Ludwig H., Morgan G. J., Davies F. E., Schey A., Zweegman S., Hansson M., Weisel K., Mateos M. V., Facon T., Miguel J. F. S. *Leukemia*. 2014; 1-13.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, 2015; I. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed: 01.03.17.
 21. Yagudina, R. I., Khabriev R. U., Pravdyuk N. G. Health Technology Assessment [*Otsenka tekhnologii zdrazvoookhraneniya (in Russian)*]. Moscow. 2013; 416 s.
 22. Federal Law No. 415-FZ of December 19, 2016 "On the Federal Budget for 2017 and for the Planning Period of 2018 and 2019" [*Federal'nyi zakon ot 19.12.2016 № 415-FZ «O federal'nom byudzhete na 2017 i na planovyi period 2018 i 2019 godov» (in Russian)*].
 23. Methodical recommendations for assessing the impact on the budget as part of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. Approved by Order No. 145-FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 23, 2016 [*Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. Utverzhdeny prikazom № 145-od FGBU «TsEKKMP» Ministerstva zdrazvoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 23.12.2016 (in Russian)*].
 24. Decree of the Government of the Russian Federation of December 19, 2016 No. 1403 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2017 and for the Planning Period of 2018 and 2019" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19 dekabrya 2016 goda № 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2017 god i na planovyi period 2018 i 2019 godov» (in Russian)*].

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., ассистент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – PhD, associate professor (Postgraduate Education), Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Shatalova Olga Viktorovna – PhD, research assistant (Postgraduate Education), Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.