

Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы

Лучинин Е. А.¹, Журавлёва М. В.^{2,3}, Шелехова Т. В.¹, Богова В. С.¹, Лучинина Е. В.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

² — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Множественная миелома (ММ) составляет 1% от всех онкологических заболеваний и около 10% от всех гемобластозов. Применение инновационных медицинских технологий с включением таргетных препаратов способствовало существенному улучшению качества фармакотерапии и увеличению общей выживаемости (ОВ). *Цель работы* — провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем терапии ММ с применением таргетных препаратов и определить доминантные схемы лечения при помощи анализа «затраты-эффективность». *Материалы и методы.* При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на лекарственные препараты, включённые в схему фармакотерапии, с учётом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Дозирование таргетного лекарственного средства, включённого в схему, определялось согласно официальной инструкции к препарату. В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП). Сведения о ВБП таргетных препаратов были получены из данных международных РКИ III фазы — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2. *Результаты.* По итогам проведённого фармакоэкономического анализа определена доминантная схема лечения ММ — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, обладающая наилучшим показателем коэффициента «затраты-эффективность». Наименее эффективной технологией была признана комбинация элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

Ключевые слова: множественная миелома; таргетные препараты; фармакоэкономика; «затраты-эффективность»; клинико-экономический анализ; иксазомиб; даратумумаб; карфилзомиб; элутузумаб

Для цитирования:

Лучинин Е. А., Журавлёва М. В., Шелехова Т. В., Богова В. С., Лучинина Е. В. Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):15–25. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-15-25>

Поступила: 23 января 2023 г. **Принята:** 13 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

Application of the cost-effectiveness method in improving the pharmacotherapy of multiple myeloma

Luchinin EA¹, Zhuravleva MV^{2,3}, Shelekhova TV¹, Bogova VS¹, Luchinina EV¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

² — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

³ — Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Medicinal Products» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Multiple myeloma (MM) accounts for 1% of all cancers and about 10% of all hemoblastoses. The use of innovative technologies with the inclusion of targeted drugs leads to a significant improvement in the quality of pharmacotherapy and the achievement of overall survival (OS). *The aim of the work* is to conduct a pharmacoeconomic analysis of the most used MM therapy regimens with the use of targeted drugs and to determine the dominant treatment regimens using a cost-effectiveness analysis. *Materials and methods.* To determine the cost of a course of treatment, we summed up the costs of drugs included in the pharmacotherapy regimen, taking into account taxes, marginal trade markup and duration of the course.

Dosing of the targeted drug included in the regimen was determined according to the official instructions for the drug. Progression-free survival (PFS) was adopted as the main criterion for the effectiveness of treatment. Information on PFS of targeted drugs was obtained from data from international phase III RCTs — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX and ELOQUENT2. *Results.* Based on the results of the pharmacoeconomic analysis, the dominant treatment regimen for MM was determined — daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, which has the best cost-effectiveness ratio. The combination of elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone was recognized as the least effective technology.

Keywords: multiple myeloma; targeted drugs; pharmacoeconomics; cost-efficiency; clinical and economic analysis; ixazomib; daratumumab; carfilzomib; elotuzumab

For citations:

Luchinin EA, Zhuravleva MV, Shelekhova TV, Bogova VS, Luchinina EV. Application of the cost-effectiveness method in improving the pharmacotherapy of multiple myeloma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(1):15–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-15-25>

Received: January 23, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ), или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.), — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболевание относится к парпротеинемическим лейкозам. Основным методом лечения ММ является химиотерапия. До середины XX века эффективных лекарственных средств не было, средняя продолжительность жизни составляла 17 месяцев. Успехи противоопухолевой терапии в начале XXI века связаны с началом широкого использования, наряду с химиопрепаратами, новых классов противомиеломных лекарств.

Применение инновационных лекарственных препаратов (бортезомиб, леналидомид) и аутоотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток способствовало существенному увеличению общей выживаемости (ОВ). В настоящее время медиана ОВ в России составляет порядка 55–68 мес. [2, 3].

На протяжении длительного времени химиотерапия была стандартной по количеству планируемых циклов и их продолжительности. Связано это в первую очередь с высокой токсичностью и ограниченной эффективностью такого лечения. По мере введения новых лекарственных препаратов всё чаще стала применяться длительная непрерывная терапия пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Лечение рецидивирующей или рефрактерной ММ и достижение при этом выраженных и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Чтобы добиться углублённого ответа на лечение и пролонгированного подавления опухоли, были разработаны схемы с новыми препаратами, включающие ингибиторы протеасом 2-го поколения

(иксазомиб, карфилзомиб), пероральный иммуномодулятор 2го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью (леналидомид), а также моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые ориентированы на длительное непрерывное лечение [4]. Все они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), однако из-за высокой стоимости доступность их ограничена [5].

Цель работы / Aim of work — провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем терапии ММ с применением таргетных препаратов и определить доминантные схемы лечения при помощи анализа «затраты-эффективность».

Материалы и методы / Materials and methods

С целью выявления доказательств экономической эффективности новых методов лечения ММ был проведён поиск в PubMed, Web of Science, Scopus, а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU и Российской государственной библиотеке (отдел диссертаций). Запросы осуществлялись по ключевым словам: «фармакоэкономика множественной миеломы», «фармакоэкономический анализ множественной миеломы», «клинико-экономический анализ множественной миеломы», «анализ затрат-эффективность множественной миеломы», «анализ влияния на бюджет множественной миеломы», «cost-effectiveness multiple myeloma» и «multiple myeloma and economic». Горизонт поиска составил 10 лет. В результате поиска обнаружено 22 научные работы, наиболее удовлетворяющие задачам исследования, причём большинство работ вышло за последние 5 лет.

В настоящем исследовании изучены экономические затраты на лечение больных РРММ и проведён анализ клинико-экономической эффективности раз-

личных схем фармакотерапии. Для этого использована классическая методика анализа «затраты-эффективность», которая заключается в определении отношения стоимости использованных лекарственных препаратов к эффекту от их применения.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Согласно Ягудиной Р.И. с соавт. [6, 7], анализ «затраты-эффективность» — это фармакоэкономический метод, позволяющий определять оптимальные технологии здравоохранения по критерию стоимости достижения целей терапии (диагностики, профилактики, реабилитации) посредством сравнительной оценки результатов и затрат при двух и более технологиях здравоохранения, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Во все современные схемы лечения РРММ, с применением таргетных препаратов, включены иммуномодулирующие препараты (Immunomodulatory drugs, IMiDs). Благодаря пероральному способу применения и уникальному механизму действия они рассматриваются в качестве идеальных агентов для длительной терапии. Леналидомид — IMiD 2-го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью [8]. При экономической оценке затрат на каждую из схем учитывали прямые медицинские затраты 1-го уровня, т.е. стоимость лекарственных препаратов, входящих в схему лечения. Затраты на введение препаратов не учитывались ввиду их незначительной стоимости

по сравнению со стоимостью таргетного препарата и не влияли на конечные результаты исследования.

Структура расходов на круглосуточный стационар также не была включена в прямые медицинские затраты, т.к. при сравнении различных схем лечения данные расходы были одинаковы и не влияли на результат исследования.

Цены на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждённый распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от 24.08.2022 № 2419-р), установлены на основании государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, публикуемого на официальном сайте Минздрава России [9].

При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на лекарственные препараты, включённые в схему фармакотерапии, с учётом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Дозирование таргетного лекарственного средства, включённого в схему, определялось согласно официальной инструкции к препарату. Расчёты были выполнены исходя из формы выпуска и первичной упаковки препаратов (шприцев, флаконов, таблеток), а также количества препарата на 1 введение при условии его полного расхода. При необходимости расчёта дозы по весу или площади поверхности тела пациента, была принята площадь поверхности тела 1,87 м² и вес 75 кг, что соответствует средним значениям, принятым в международных исследованиях.

Расчёт стоимости схемы лечения иксазомиб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen ixazomib + lenalidomide + dexamethasone

Иксазомиб выпускается в виде капсул, блистеры (3 шт.) — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 упаковки по 3 капсулы составляет 190 000 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 229900 руб. за 1 упаковку.

$190000 \times 1,1 \times 1,1 = 229900$ руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 4 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель цикла длительностью 4 недели. Доза препарата на один цикл составляет 12 мг, или 3 капсулы (1 уп.). Стоимость препарата на 3-недельный цикл составляет 229900 руб.

Схема приёма иксазомиба, указанная в официальной инструкции [10]:

1–3-я нед. — 1 раз в нед. в течение 134-недельных циклов в течение 1 года.

За год (52 недели) вводится 39 доз препарата, или 13 упаковок по 3 капсулы.

Стоимость года лечения иксазомибом составляет **2988700 руб.**

$229900 \text{ руб.} \times 13 = 2988700 \text{ руб.}$

Леналидомид выпускается в виде капсул по 25 мг, 21 шт. — банка (1) — пачка картонная. Стоимость 1 упаковки по госреестру составляет 96152,82 руб. (без НДС). Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 116344,91 руб.

$96152,82 \times 1,1 \times 1,1 = 116344,91 \text{ руб.}$

Назначается препарат по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Т. к. календарный год включает в себя 13 4-недельных циклов, количество дней приёма препарата составляет 273 дня:

$$21 \text{ день} \times 13 = 273 \text{ дня}$$

Количество таблеток леналидомида по 25 мг, необходимых на годовой курс лечения, составляет также 273 таблетки, или 13 упаковок.

$$273 \text{ таб.: } 21 \text{ таб.} = 13 \text{ упаковок}$$

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет **1512483,83 руб.**

$$116344,91 \text{ руб.} \times 13 = 1512483,83 \text{ руб.}$$

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные.

Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение всех 4 недель цикла. За год (52 недели) доза дексаметазона составляет 2080 мг, или 520 таб. по 4 мг (52 упаковки по 10 таб.).

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **16034,2 руб.**

$$308,35 \text{ руб.} \times 52 \text{ уп.} = 16034,2 \text{ руб.}$$

Итого, стоимость года фармакотерапии по схеме **иксазомиб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 1):

$$2988700 \text{ руб.} + 1512483,83 \text{ руб.} + 16034,2 \text{ руб.} = 4517218,03 \text{ руб.}$$

Таблица 1

Стоимость триплета с включением иксазомиба

Table 1

Cost of a triplet with the inclusion of ixazomib

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Иксазомиб капсулы 4 мг — 3 шт.	229900,00	76633,33	39	2988700,00
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	52	16034,2
Итого				4517218,03

Расчёт стоимости схемы лечения карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон /
Calculation of the cost of the treatment regimen carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone

Карфилзомиб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, 60 мг, 1 шт. — флаконы (1) — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 флакона составляет 64345 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 77857,45 руб. за 1 флакон.

$64345 \times 1,1 \times 1,1 = 77857,45 \text{ руб.}$ — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 60 мг на 1 введение. Согласно инструкции к препарату, при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, карфилзомиб вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель (1–2, 8–9, 15–16-й день) с последующим перерывом в 12 дней (с 17-й по 28-й день) [11]. Каждый период в 28 дней расценивается как 1 цикл.

В 1–2-й день первого цикла препарат вводится в дозе 20 мг/м² (максимум — 44 мг). При хорошей пере-

носимости дозу начиная с 8-го дня увеличивают до 27 мг/м² (максимум — 60 мг) на период в 12 циклов. Начиная с 13-го цикла инфузии карфилзомиба на 8–9-й дни пропускают.

Стоимость 44 мг препарата для 1-го и 2-го введения составляет:

$$77857,45 \text{ руб.} \times 44: 60 = 57095,46 \text{ руб.}$$

В пересчёте на 2 дня введения стоимость составляет:

$$57095,46 \text{ руб.} \times 2 = 114190,92 \text{ руб.}$$

Стоимость введения препарата начиная с 8-го дня на все 4 дня схемы 1-го цикла составляет:

$$77857,45 \text{ руб.} \times 4 = 311429,8 \text{ руб.}$$

Общая стоимость 1-го цикла (28 дней) составляет: $114190,92 \text{ руб.} + 311429,8 \text{ руб.} = 425620,72 \text{ руб.}$

Стоимость одного цикла (со 2-го по 12-й цикл), состоящего из шести дней введения препарата в дозе 60 мг в день, составляет:

$$77857,45 \text{ руб.} \times 6 = 467144,7 \text{ руб.}$$

Стоимость 11 циклов введения карфилзомиба составляет:

$$467144,7 \text{ руб.} \times 11 = 5138591,7 \text{ руб.}$$

С 13-го цикла количество дней введения препарата сокращается до 4 дней. Поэтому стоимость этого цикла будет:

$$77857,45 \text{ руб.} \times 4 = 311429,8 \text{ руб.}$$

Годовая стоимость лечения карфилзомибом составляет:

$$425620,72 \text{ руб.} + 5138591,7 \text{ руб.} + 311429,8 \text{ руб.} = 5875642,22 \text{ руб.}$$

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. (Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.)

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

$$116344,91 \text{ руб.} \times 13 = 1512483,83 \text{ руб.}$$

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение всего года лечения — 52 недели.

Количество мг дексаметазона, необходимых для годового лечения, составляет:

$$40 \text{ мг} \times 52 \text{ нед.} = 2080 \text{ мг, или } 520 \text{ таб. по } 4 \text{ мг (52 уп. по } 10 \text{ таб.).}$$

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **16034,2 руб.**

$$308,35 \text{ руб.} \times 52 \text{ уп.} = 16034,2 \text{ руб.}$$

Общая стоимость года фармакотерапии по схеме **карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 2):

$$5875642,22 \text{ руб.} + 1512483,83 \text{ руб.} + 16034,2 \text{ руб.} = 7404160,25 \text{ руб.}$$

Таблица 2

Стоимость триплета с включением карфилзомиба

Table 2

Cost of a triplet with the inclusion of carfilzomib

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Карфилзомиб лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг — флаконы (доза 44 мг)	77857,45	57095,46	2	114190,92
Карфилзомиб лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг — флаконы (доза 60 мг)	77857,45	77857,45	74	5761451,30
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	52	16034,2
Итого				7404160,25

Расчёт стоимости схемы лечения элутузумаб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone

Элутузумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг — флаконы — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 фл. составляет 73353,3 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 88757,49 руб. за 1 флакон.

$$73353,3 \times 1,1 \times 1,1 = 88757,49 \text{ руб.} — \text{максимальная цена с учётом НДС и ТН.}$$

Дозируют препарат из расчёта 10 мг/кг. При средней массе тела в 75 кг (что соответствует средней

массе тела, принятой в международных исследованиях) доза на одно введение составляет 750 мг, или 2 флакона.

$$75 \text{ кг} \times 10 \text{ мг/кг} = 750 \text{ мг: } 400 \text{ мг} = 1,88, \text{ т. е. } 2 \text{ фл.}$$

Стоимость препарата на 1 введение составляет:

$$88757,49 \text{ руб.} \times 2 \text{ фл.} = 177514,98 \text{ руб.}$$

Элутузумаб вводится в виде внутривенной инфузии по схеме, указанной в официальной инструкции [12]:

1, 8, 15, 22-й день — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы).

Стоимость года лечения элутузумабом составляет:
 $177514,98 \text{ руб.} \times 30 = 5325449,4 \text{ руб.}$

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

$116344,91 \text{ руб.} \times 13 = 1512483,83 \text{ руб.}$

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Дексаметазон — раствор для инъекций, 4 мг/мл, 2 мл — ампула (5) — пачка картонная. Цена по реестру — 45,42 руб. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 84,94 руб.

$45,42 \text{ руб.} \times 1,1 \times 1,7 = 84,94 \text{ руб.}$

Препарат назначается по схеме: в дни введения элутузумаба назначают по 28 мг внутрь за 3–24 часа, а также 8 мг внутривенно за 45–90 минут до введения элутузумаба в качестве премедикации. В дни, когда элутузумаб не вводят, дексаметазон назначают в дозе 40 мг внутрь в неделю (в 8-й и 22-й день).

Дексаметазон внутрь по 28 мг назначается:

1, 8, 15, 21-й дни — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз по 28 мг);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы по 28 мг);

8-й и 22-й дни — с 3-го по 13-й цикл по 40 мг (всего 22 дозы по 40 мг).

Количество дексаметазона, необходимого в год для приёма внутрь, составляет:

$28 \text{ мг} \times 30 = 840 \text{ мг}$ и $40 \text{ мг} \times 22 = 880 \text{ мг}$

Всего 1720 мг, или 430 таблеток по 4 мг (43 уп.).

Дексаметазон в качестве премедикации в дозе 8 мг внутривенно:

1, 8, 15, 21-й дни — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз по 8 мг);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы по 8 мг).

Годовое количество дексаметазона для внутривенного введения составляет:

$8 \text{ мг} \times 30 = 240 \text{ мг}$, или 30 амп. по 2 мл (4 мг/мл) — 6 уп. по 5 ампул.

Стоимость дексаметазона, принимаемого внутрь, составляет:

$308,35 \text{ руб.} \times 43 = 13259,05 \text{ руб.}$

Стоимость дексаметазона для в/в введения составляет:

$84,94 \text{ руб.} \times 6 = 509,64 \text{ руб.}$

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **13768,69 руб.**

$13259,05 \text{ руб.} + 509,64 \text{ руб.} = 13768,69 \text{ руб.}$

Обобщая все данные, стоимость года фармакотерапии пациента со средней массой тела 75 кг по схеме **элутузумаб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 3):

$5325449,4 \text{ руб.} + 1512483,83 \text{ руб.} + 13768,69 \text{ руб.} = 6851701,92 \text{ руб.}$

Таблица 3

Стоимость триплета с включением элутузумаба

Table 3

Cost of a triplet with the inclusion of elotuzumab

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Элутузумаб лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг — флаконы	88757,49	177514,98	30	5325449,4
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. (доза 28 мг)	308,35	215,85	30	6475,35
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. (доза 40 мг)	308,35	308,35	22	6783,7
Дексаметазон раствор для инъекций, 4 мг/мл, 2 мл — амп. № 5	84,94	16,99	30	509,64
Итого				6851701,92

Расчёт стоимости схемы лечения даратумумаб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen daratumumab + lenalidomide + dexamethasone

Даратумумаб выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 20 мл — флаконы (1) — пачки картонные. В 1 флаконе 400 мг даратумумаба. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 фл. составляет 64725 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 78317,25 руб. за 1 флакон.

$64725 \times 1,1 \times 1,1 = 78317,25$ руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 16 мг/кг. При средней массе тела в 75 кг (что соответствует средней массе тела, принятой в международных исследованиях) доза на одно введение составляет 1200 мг, или 3 флакона.

$75 \text{ кг} \times 16 \text{ мг/кг} = 1200 \text{ мг}; 400 \text{ мг} = 3 \text{ (фл.)}$

Стоимость препарата на 1 введение составляет:

$78317,25 \text{ руб.} \times 3 \text{ фл.} = 234951,75 \text{ руб.}$

Даратумумаб вводится по схеме, указанной в официальной инструкции [13]:

1–8-я нед. — 1 раз в нед. (всего 8 доз);

9–24-я нед. — 1 раз в 2 нед. (всего 8 доз);

25–52-я нед. — 1 раз в 4 нед. (всего 7 доз).

За год (52 недели) вводится 23 дозы препарата.

Стоимость года лечения даратумумабом составляет **5403890,25 руб.**

$234951,75 \text{ руб.} \times 23 = 5403890,25 \text{ руб.}$

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

$116344,91 \text{ руб.} \times 13 = 1512483,83 \text{ руб.}$

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение 21 дня приёма леналидомидом, т.е. 3 дозы по 40 мг (120 мг), а также в качестве премедикации по 20 мг в день инфузии даратумумаба и 20 мг на следующий день (40 мг).

Количество мг, необходимых в год, дексаметазона составляет:

$120 \text{ мг} \times 13 \text{ циклов} = 1560 \text{ мг}$

Т.к. даратумумаб за год вводится 23 раза, то в качестве премедикации дексаметазон вводят 920 мг.

$40 \text{ мг} \times 23 = 920 \text{ мг}$

Всего за год доза дексаметазона составляет 2480 мг, или 620 таб. по 4 мг (62 уп. по 10 таб.).

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **19117,7 руб.**

$308,35 \text{ руб.} \times 62 \text{ уп.} = 19117,7 \text{ руб.}$

Обобщая все данные, стоимость года фармакотерапии пациента со средней массой тела 75 кг по схеме **даратумумаб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 4):

$5403890,25 \text{ руб.} + 1512483,83 \text{ руб.} + 19117,7 \text{ руб.} = 6935491,78 \text{ руб.}$

Таблица 4

Стоимость триплета с включением даратумумаба

Table 4

Cost of a triplet with the inclusion of daratumumab

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Даратумумаб 20 мг/мл, 20 мл — флаконы (доза 16 мг/кг)	78317,25	234951,75	23	5403890,25
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	39	12025,65
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. для премедикации	308,35	308,35	23	7092,05
Итого				6935491,78

Ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела значительно повышают выход в ремиссию и выживаемость пациентов ММ, особенно при использовании на ранних стадиях заболевания. По данным *Daniele P и Mamolo C*, в период с 2011 по 2017 год общая выживаемость (ОВ) при ММ составила 55,6% в год, что свидетельствует о наличии перспектив для улучшения результатов лечения пациентов [14–18]. В то время как общая выживаемость является золотым стандартом в онкологических исследованиях, важно установление эффективности терапии на наиболее ранних этапах лечения.

В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП), который является наиболее распространённой первичной конечной точкой в современных клинических исследованиях. ВБП позволяет быстрее оценить эффективность препарата и может служить ранним индикатором несмотря на то, что не оценивает выживаемость напрямую. В качестве основного источника информации о ВБП использовались Клинические рекомендации по множественной миеломе, которые, в свою очередь, опираются на данные международных РКИ III фазы — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2 [19].

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOURMALINEMM1 были включены 722 пациента с РРММ. Пациентов рандомизировали на группу получавших лечение триплетом с включением иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (Rd) и группу плацебо + Rd. Медиана ВБП в группе иксазомиба (IRd) составила

20,6 мес., в группе плацебо + Rd — 14,7 мес. (ОР 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов ($\geq$ PR) — 78,3 и 71,5% соответственно ($p = 0,04$).

Изучение эффективности карфилзомиба проводилось в исследовании ASPIRE, в котором были рандомизированы 792 пациента с РРММ на терапию KRd (карфилзомиб, Rd) или Rd. В экспериментальной группе карфилзомиба медиана выживаемости без прогрессирования составила 26,3 месяца (отношение рисков (ОР) 0,69; $p = 0,0001$) [20].

Элотузумаб изучали в исследовании ELOQUENT2, в котором были рандомизированы 646 пациентов с РРММ на терапию элотузумабом с Rd (EloRd) и Rd [21]. Медиана ВБП составила 19,4 мес. в экспериментальной группе против 14,9 мес. в группе с плацебо (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,86; $p = 0,0004$). Медиана ОВ составила 48 и 40 мес. соответственно.

В исследовании POLLUX 569 пациентов с РРММ разделяли на две группы в равном соотношении: на терапию комбинацией даратумумаб с Rd (Dara-Rd) и Rd [22, 23]. При медиане наблюдения 51 мес. в группе DaraRd зарегистрировано значимое пролонгирование ВБП по сравнению с группой Rd (медиана ВБП 45,8 мес. против 17,5 мес.; ОР 0,43; 95% ДИ 0,35–0,54; $p < 0,0001$). Применение схемы Dara-Rd ассоциировалось с большей частотой ответов ($\geq$ PR) по сравнению с Rd — 93% против 76% ($p < 0,0001$).

Добавление даратумумаба к схемам лечения ММ связано с улучшением показателей ответа и ВБП, что подтверждают данные Smith Giri (2020), отражённые в систематическом обзоре [24]. При расчёте коэффициента «затраты-эффективность» были получены следующие результаты (табл. 5).

Таблица 5

Расчёт «затраты-эффективность» триплетов с таргетными препаратами

Table 5

Cost-effectiveness calculation of triplets with targeted drugs

Препарат и форма выпуска	Стоимость фармакотерапии (руб.)	Эффективность, ВБП (мес.)	Коэффициент «затраты-эффективность»
Даратумумаб	6935491,78	45,8	151429,95
Иксазомиб	4517218,03	20,6	219282,43
Элотузумаб	6851701,92	19,4	353180,51
Карфилзомиб	7404160,25	26,3	281527,01

Заключение / Conclusion

В ходе исследования было показано, что схема лечения ММ на основе леналидомидом и дексаметазона

с включением даратумумаба является наиболее экономически эффективной по сравнению с аналогичными схемами с включением карфилзомиба, элотузумаба или иксазомиба.

Несмотря на то что препарат даратумумаб является самым дорогостоящим, лечение им оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. *Лучинин Е. А.* — существенный вклад в концепцию или дизайн работы, сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста и/или критический пересмотр его содержания; *Журавлёва М. В. и Шелехова Т. В.* — утверждение окончательного варианта статьи для публика-

ции, сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста и/или критический пересмотр его содержания; *Лучинина Е. В.* — существенный вклад в концепцию или дизайн работы, сбор, анализ или интерпретация результатов работы; *Богова В. С.* — сбор, анализ или интерпретация результатов работы.

Participation of authors. *Luchinin EA* — a significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis or interpretation of the results of work, writing the text and/or critical review of its content; *Zhuravleva MV and Shelekhova TV* — approval of the final version of the article for publication, collection, analysis or interpretation of work results, writing the text and/or critical review of its content; *Luchinina EV* — a significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis or interpretation of the results of work; *Bogova VS* — collection, analysis or interpretation of the results of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лучинин Евгений Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

SPIN-код: 7302-3654

специалист отдела оценки медицинских технологий ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Журавлёва Марина Владимировна

e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

SPIN-код: 6267-9901

д. м. н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Luchinin Evgeny A.

Corresponding author

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

SPIN-code: 7302-3654

Specialist of the Medical Technology Assessment Department State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russian Federation; Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Zhuravleva Marina V.

e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

SPIN-code: 6267-9901

Dr. Sci. (Med.), professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the FSBI «SCEEMP» MOH Russia, Moscow, Russian Federation; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Шелехова Татьяна Владимировна

e-mail: tshelkhova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Богова Варвара Сергеевна

e-mail: bogova82@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0701-5371>

ассистент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Лучинина Елена Валентиновна

e-mail: eluchinina@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>

SPIN-код: 9505-5244

к. м. н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Shelekhova Tatiana V.

e-mail: tshelkhova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Bogova Varvara S.

e-mail: bogova82@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0701-5371>

Assistant of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Luchinina Elena V.

e-mail: eluchinina@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>

SPIN-code: 9505-5244

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Head of the Department of control over the circulation of medicines and medical devices of the clinical center FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Список литературы / References

- Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний/под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. Москва, 2020. [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Rekhtina IG. Multiple myeloma // *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases*/ed. by IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Лучинин А. С., Семочкин С. В., Минаева Н. В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50–6. [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50–6. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818834620171235056
- Скворцова Н. В., Поспелова Т. И., Ковынев И. Б. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):86–94. [Skvortsova NV, Pospelova TI, Kovynev IB, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical oncohematology*. 2019;12(1):86–94. (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94
- Семочкин С. В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология*. 2010;5(1):21–31. [Semochkin SV. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Oncohematology*. 2010;5(1):21–31. (In Russ.)].
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910150005> (доступно на 06.12.2022). Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2022 № 4173-р. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202212280066> (доступно на 28.12.2022).
- Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;4(5):3–8. [Yagudina RI, Kulikov AY, Metelkin IA. Methodology for cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomic. *Pharmacoeconomics*. 2012;4(5):3–8. (In Russ.)].
- Ягудина Р. И., Серпик В. Г., Сороковиков И. В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(2):23–7. [Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological foundations of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014;2(2):23–7. (In Russ.)].
- Семочкин С. В. Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. *Онкогематология*. 2020;15(2):29–41. [Semochkin SV. Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Oncohematology*. 2020;15(2):29–41. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41
- Государственный реестр лекарственных средств. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of medicines. State register of marginal selling prices. (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (доступно на 06.12.2022).
- Листок-вкладыш — информация для пациента препарата НИНЛАРО. Государственный реестр лекарственных средств. [Leaflet — information for the patient of the drug NINLARO. State Register of Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=37f8e9f9-1bd0-4e3a-ba17-f59cd878cfbb (доступно на 06.12.2022).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кипролис. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Kyprolis. State Register of Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d66eae5-b9af-4480-b7af-b5db96743fb1 (доступно на 06.12.2022).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эмплицити. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Empliciti. State Register of

- Medicines. (In Russ.)). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d1b7d1f-0d8c-4341-ba4a-d843725f0463 (доступно на 06.12.2022).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Darzalex. State Register of Medicines. (In Russ.)). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed3b5230-2033-46be-ae11-0a08412dd68e (доступно на 06.12.2022).
14. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17046. doi: 10.1038/nrdp. 2017.46
15. SEER. Myeloma — Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2021 [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
16. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Should Overall Survival Remain an Endpoint for Multiple Myeloma Trials? *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Feb;14(1):31–8. doi: 10.1007/s11899-019-0495-9
17. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagna-ro E, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 7.2021 [Internet]. 2021 Apr. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ES-MO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc. 2020.11.014
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Множественная миелома. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Multiple myeloma. (In Russ.)). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1 (доступно на 06.12.2022).
20. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
21. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018 Oct 15;124(20):4032–43. doi: 10.1002/cncr. 31680
22. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2088–96. doi: 10.3324/haematol. 2018.194282
23. Kaufman JL, Usmani SZ, SanMiguel J, et al. Fouryear followup of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2019;134(suppl_1):1866. doi: 10.1182/blood2019123483
24. Giri S, Grimshaw A, Bal S, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):1759–65. doi: 10.1001/jamaoncol. 2020.4338