

Фармакоэкономическое исследование эффективности цитогенетических исследований у пациентов с множественной миеломой перед назначением терапии первой линии

© Заболотнева Ю. А.¹, Крысанов И. С.^{1,2}

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель исследования. Проведение оценки затраты-эффективность при проведении цитогенетических исследований перед назначением различных режимов первой линии терапии множественной миеломы (ММ). **Материалы и методы.** Фармакоэкономическое исследование выполнено методом анализа «затраты-эффективность» в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ). **Результаты.** Обзор литературы продемонстрировал, что на настоящий момент доступно ограниченное количество данных по клинической эффективности анализируемых режимов в первой линии как у пациентов с обычным, так и высоким цитогенетическим риском. Анализ «затраты-эффективность» показал, что среди трёх исследуемых схем терапии 1-ой линии (VMP, Rd, VRd) по показателю ВБП (выживаемость без прогрессии) коэффициент был минимальным для схемы VMP у пациентов высокого цитогенетического риска. **Заключение.** Проведённое исследование продемонстрировало, что выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ. Это может быть использовано в будущем для формирования рекомендаций и стандартов оказания помощи таким пациентам в первой линии.

Ключевые слова: множественная миелома; фармакоэкономика; цитогенетические исследования; анализ затраты-эффективность; анализ затраты-полезность; анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Заболотнева Ю. А., Крысанов И. С. Фармакоэкономическое исследование эффективности цитогенетических исследований у пациентов с множественной миеломой перед назначением терапии первой линии. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):40–51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-40-51>

Поступила: 07.12.2023. **В доработанном виде:** 18.12.2023. **Принята к печати:** 22.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Pharmacoeconomic study of the effectiveness of cytogenetic studies in patients with multiple myeloma before prescribing first-line therapy

© Yulia A. Zabolotneva¹, Ivan S. Krysanov^{1,2}

¹ — FSBEI HE «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² — Medical Institute of Continuing Education FSBEI HE "Russian Biotechnological University", Moscow, Russian Federation

Abstract. Purpose of the study. Conducting an assessment of the economic consequences (clinical and economic analysis) when conducting cytogenetic studies before prescribing various first-line treatment regimens for multiple myeloma (MM). **Materials and methods.** The pharmacoeconomic study was carried out using the method of cost analysis, “cost-effectiveness” within the framework of the State Guarantee Program (SGP). **Results.** A review of the literature demonstrated that a limited number of data are currently available on the clinical effectiveness of the analyzed regimens in the first line, both in patients with normal and high cytogenetic risk. The cost-effectiveness analysis showed that among the three studied 1st-line treatment regimens (VMP, Rd, VRd), in terms of PFS (progression-free survival), the coefficient was minimal for the VMP regimen in patients with high cytogenetic risk. **Conclusion.** The study showed that the choice and prescription of first-line therapy, depending on the results of a cytogenetic study, is a clinically effective and cost-effective approach to organizing medical care for adult patients with multiple myeloma in the Russian Federation. This could be used in the future to formulate.

Keywords: multiple myeloma; pharmacoeconomics; cytogenetic studies; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; budget impact analysis

For citation: Zabolotneva YuA, Krysanov IS. Pharmacoeconomic study of the effectiveness of cytogenetic studies in patients with MM before prescribing first-line therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):40–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-40-51>

Received: 07.12.2023. **Revision received:** 18.12.2023. **Accepted:** 22.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ) характеризуется пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге. При ММ злокачественные клетки секретируют аномальный белок (парапротеин, М-протеин), вызывающий поражение различных внутренних органов. Заболевание может проявляться широким спектром симптомов, включая гиперкальциемию (С), почечную недостаточность (R), анемию (А) и боль в костях или переломы (В) (так называемый CRAB-синдром) [1]. ММ чаще всего встречается у людей старше 60 лет. Заболеваемость постоянно растёт: в период с 1990 по 2016 года число новых случаев заболевания во всём мире увеличилось на 126% [2, 3].

Целью лечения ММ является увеличение выживаемости и повышение качества жизни. За последние 10 лет достигнуто значительное улучшение результатов лечения пациентов, но это заболевание остаётся неизлечимым. Текущие варианты лечения включают аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ауто-ТГСК) с высокодозной химиотерапией. Не все пациенты подходят для ауто-ТГСК, для её проведения больной должен соответствовать определённым критериям [4].

В настоящее время для лечения ММ в мире используют различные классы препаратов:

- Цитотоксические химиотерапевтические препараты — мелфалан, винкристин, циклофосфамид и бендамустин;
- Кортикостероиды — дексаметазон и преднизолон;
- Иммуномодулирующие препараты — талидомид, леналидомид и помалидомид;
- Ингибиторы протеасом — бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб;
- Моноклональные антитела к CD38 — даратумумаб и изатуксимаб;
- Антитела против SLAMF7 — элотузумаб.

Терапия пациентов с ММ часто проводится в виде комбинации двух или трёх препаратов из различных классов, потому что комбинированное лечение даёт лучший ответ. Поскольку ММ неизлечима, у большинства пациентов в конечном итоге возникает рецидив после первой линии терапии. Как правило, пациенты требуют нескольких линий терапии на протяжении всего заболевания [5].

В настоящее время доказано, что конкретные хромосомные aberrации у пациентов с ММ определяют высокий риск и неблагоприятный исход заболевания. К ним относят t (4;14) (p16; q32) (промежуточный риск, медиана общей выживаемости (ОВ) — 5 лет), t (14;16) (q32; q23) (высокий риск, медиана ОВ —

3 года), t (14;20) (q32; q11) (высокий риск, медиана ОВ — 3 года) и del (17p) (высокий риск, медиана ОВ — 3 года) [6]. Генетические нарушения, как t (11;14) (q13; q32), t (6;14) (p21; q32) и трисомии за исключением трисомии 1, 13, 21, ассоциируются с благоприятным течением заболевания и медианой ОВ 7–10 лет [7, 8].

В многочисленных клинических исследованиях подтвердили высокую эффективность комбинации бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) у больных с различными формами ММ [2–9]. В настоящее время проведено множество клинических исследований, доказывающих эффективность бортезомиба в комбинации со стандартной химиотерапией, гормональными и другими таргетными препаратами как в 1-ой линии, так и при рефрактерной и рецидивирующей формах ММ [13–14]. Не менее значимым открытием в лечении ММ стало доказательство эффективности препаратов группы иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид, помалидомид), и сейчас в клинической практике доступно множество высокоэффективных схем, комбинирующих различные таргетные препараты между собой. Так, полный ответ на терапии VRD (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон) достигает 46% больных, а трёхлетняя общая выживаемость (ОВ) равняется 88% [16–18].

С учётом внедрения в клиническую практику терапии ММ новых агентов, актуальным является вопрос о выборе наиболее оптимальной схемы терапии с учётом риска на основании результатов цитогенетических исследований.

В то же время вопросы стоимости цитогенетических исследований и целесообразности их проведения с экономической точки зрения остаются нерешёнными. Полномасштабных, как международных, так и российских фармакоэкономических исследований целесообразности проведения цитогенетических обследований у больных с ММ в первой линии терапии не проводилось. Так же не изучалась экономическая оценка целесообразности выбора противоопухолевой терапии на основании цитогенетических исследований. Все это определило актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы / Materials and methods

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного клинико-экономического анализа назначения цитогенетического исследования перед первой линией терапии ММ и подбора терапии в зависимости от результатов на территории Российской Федерации (РФ).

Задачами данного исследования явились:

- Провести поиск и анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по клинической эффективности применения различных лекарственных режимов в зависимости от результатов цитогенетических исследований, выполненных на первой линии терапии ММ;
- Провести анализ прямых медицинских затрат, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с множественной миеломой с учётом применения анализируемых лекарственных препаратов;
- Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» применения различных вариантов лекарственной терапии первой линии у пациентов с множественной миеломой на территории РФ;

Гипотеза исследования: Выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ.

Предполагается, что проведение цитогенетических исследований пациентам с ММ перед назначением терапии первой линии может способствовать повышению экономической эффективности, так как позволит выбрать наиболее оптимальную (эффективную) с клинической и экономической точки зрения противоопухолевую терапию, что откроет в свою очередь возможности персонализированной терапии для каждого конкретного пациента.

В доступных источниках был проведён поиск работ по эффективности и безопасности применения в качестве терапии первой линии различных режимов терапии ММ, одобренных для применения в РФ (в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по множественной миеломе [19]). Для выполнения обзора литературы были определены критерии в соответствии со схемой PICO (S) [20]: популяция (P): взрослые пациенты с установленным диагнозом множественная миелома, нуждающиеся в назначении терапии первой линии; интервенция (I): режимы терапии первой линии, применяемые у пациентов с обычным и высоким цитогенетическим риском; результаты (O): общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, добавленные годы жизни (life-years-gained, LYG) и добавленные годы качественной жизни (quality adjusted life-years, QALY); вид исследований (S): рандомизированные клинические исследования, мета-анализы, систематические

обзоры, не прямые сравнения, сетевой мета-анализ, исследования реальной клинической практики.

Литературный поиск был проведён в базе данных PubMed с использованием терминов MeSH (Medical Subjects Headings) «multiple myeloma» AND «first line treatment efficacy» AND «high risk cytogenetic» среди статей на английском языке, а также в российской информационно-аналитической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам: «множественная миелома», «эффективность первой линии», «высокий цитогенетический риск». Были применены фильтры по типу публикации (видам исследований PICOS), а также ограничения для возраста пациентов — 18+. Глубина поиска — 10 лет.

Для анализа отбирались работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения анализируемых схем терапии в качестве 1-й линии для лечения множественной миеломы у взрослых пациентов.

Исходя из гипотезы исследования о том, выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным, в рамках настоящей работы была проведена фармакоэкономическая оценка применения различных препаратов, используемых в рамках первой линии у пациентов с высоким и обычным цитогенетическим риском.

Настоящий клинико-экономический анализ выполнялся с позиции системы здравоохранения Российской Федерации, в связи с этим в анализе оценивались только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счёт бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Оценка затрат на оказание помощи пациентам с множественной миеломой проводилась с учётом прямых медицинских затрат на:

- лекарственные препараты 1-й линии терапии;
- медицинскую помощь (амбулаторно-поликлиническое наблюдение, молекулярно-генетические исследования с целью наблюдения, в условиях дневных стационаров первичная медико-санитарная помощь, специализированная медицинская помощь для оказания медицинской помощи по профилю "онкология");
- стоимость цитогенетических исследований.

Для определения исследуемых режимов были использованы следующие критерии отбора: показание к применению у взрослых пациентов с множественной миеломой в первой линии согласно официаль-

ной инструкции по медицинскому применению препарата; наличие в Российских клинических рекомендациях лечения пациентов с множественной миеломой [19]; наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2023 г.; наличие данных о качестве жизни, связанного со здоровьем при лечении с применением анализируемых препаратов/режимов. Несоответствие хотя бы одного из критериев, служило основанием для исключения режима из дальнейшего анализа. В качестве анализируемых схем терапии было отобрано 3 схемы, соответствующих всем критериям отбора: VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон); Rd (леналидомид, дексаметазон), VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон).

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводился клинико-экономическим методом — «затраты-эффективность». Данный метод подразумевает соотношение затрат с полученными результатами эффективности и сравнение альтернативных медицинских технологий по этому показателю.

Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ, руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований [21].

При проведении клинико-экономического анализа учитывались прямые медицинские затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственных средств леналидомид, бортезомиб, мелфалан, дексаметазон, преднизолон. Анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельных отпускных цен.

Все расчёты выполнены с учётом 10% НДС и максимальной отпускной цены для Московской области (по данным ГРЛС на 25.10.2022). Расчётное количество флаконов/упаковок, которое требуется для лечения одного пациента в течение года, основано на результатах РКИ: леналидомида, бортезомиба и дексаметазона (VRd) — данные RWE (Real World Evidence — исследование реальной клинической практики VRd) [22]; леналидомида и дексаметазона (Rd) — FIRST [23], бортезомиба, мелфалана и дексаметазона (VMP) — VISTA [12]. Рассчитаны прямые медицинские затраты на одного пациента в год для каждой из схем (все препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2023 год).

Анализ «затраты-эффективность» позволяет сопоставить 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. Расчёт показателя «затраты/эффективность» производился по формуле $CER = Cost/Ef$, где Cost — затраты на ЛС, руб; Ef — показатель эффективности лечения [25].

Результаты / Results

Поиск публикаций проводился в сентябре 2022 г. — январе 2023 г. По первоначальному поисковому запросу в базе данных PubMed было найдено 44 публикации. 5 публикаций было найдено в eLIBRARY.ru.

В ходе обзора было выявлено, что на настоящий момент доступно ограниченное число данных по клинической эффективности анализируемых режимов в первой линии как у пациентов с обычным, так и высоким цитогенетическим риском.

Ниже представлены дизайн и результаты каждого из включённых в анализ исследований.

В исследовании **FIRST** изучались результаты выживаемости пациентов с впервые диагностированной ММ, не кандидатов на трансплантацию, получавших леналидомид и низкие дозы дексаметазона до прогрессирования заболевания (Rd непрерывный), Rd в течение 72 недель (18 циклов; Rd18) или мелфалан, преднизолон и талидомид (MPT; 72 недели). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Общая выживаемость (ОВ) была ключевой вторичной конечной точкой (заключительный анализ предполагал период наблюдения ≥ 60 месяцев). Пациенты были рандомизированы в группы Rd Continuous (непрерывное назначение режима Rd) ($n = 535$), Rd18 ($n = 541$) или MPT ($n = 547$). При медиане наблюдения 67 месяцев ВБП была значительно выше при непрерывном назначении Rd по сравнению с MPT (отношение рисков [ОР], 0,69; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,59–0,79; $p < 0,00001$). Медиана ОВ была на 10 месяцев больше при непрерывном приёме Rd по сравнению с MPT (59,1 против 49,1 месяца; ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p = 0,0023$) и сопоставима с группой при Rd18 (62,3 месяца). У пациентов, достигших полного или очень хорошего частичного ответа, Rd Continuous имел среднее время до следующего лечения на ≈ 30 месяцев

больше, чем Rd18 (69,5 против 39,9 месяцев). Непрерывное лечение Rd значительно улучшило результаты выживаемости по сравнению с МРТ, что подтверждает необходимость непрерывного назначения Rd в качестве стандарта лечения пациентов с впервые выявленной ММ, не подходящих для трансплантации.

В исследовании VISTA оценивался эффект комбинации мелфалана с бортезомибом и преднизолоном (VMP) или без бортезомиба (MP) у пациентов с впервые диагностированной миеломой, которым не была показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. Всего в это исследование было включено 682 пациента. Пациенты получали до девяти 6-недельных циклов VMP ($n = 344$) или MP ($n = 338$).

При медиане наблюдения 36,7 месяца риск смерти при терапии VMP снизился на 35% по сравнению с MP (отношение рисков 0,653; $p < 0,001$); медиана ОВ не была достигнута при VMP по сравнению с 43 месяцами при MP; Показатели 3-летней выживаемости составили 68,5% по сравнению с 54,0%. Показатели ответа на последующую терапию талидомидом (41% против 53%) и леналидомидом (59% против 52%) были одинаковыми после VMP или MP; частота ответа на последующую терапию на основе бортезомиба составила 47% по сравнению с 59%. Среди пациентов, получавших VMP ($n = 178$) и MP ($n = 233$), медиана выживаемости от начала последующей терапии составила 30,2 и 21,9 месяца соответственно.

Полученные результаты подтверждают превосходство комбинации VMP над терапией MP у пациентов, ранее не получавших лечения, с впервые диагностированной ММ, которым была противопоказана трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Исследование реальной клинической практики назначения режима VRd / A study of the actual clinical practice of prescribing the VRd regimen

В исследовании использованы реальные данные из баз данных США пациентов с ММ для изучения моделей лечения и результатов у пациентов с высоким цитогенетическим риском по сравнению со стандартным. Это было ретроспективное обсервационное когортное исследование взрослых пациентов с ММ. В когорту высокого риска вошли пациенты с генетическими аномалиями высокого риска в соответствии с Критериями mSMART. Среди 6138 подходящих пациентов 6137, 3160 и 1654 получали лечение первой, второй и третьей линии соответственно. В общей сложности 1624 и 2544 пациента были отнесены к группе высокого и стандартного риска соответственно. VRd был наиболее распространённым режимом лечения первой линии (получили >40% пациентов) во всех изученных группах.

Результаты описанных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика клинических исследований режимов терапии первой линии множественной миеломы, включённых в исследование

Table 1

General characteristics of clinical studies of first-line treatment regimens for multiple myeloma included in the study

Исследование	Схема терапии	Число пациентов	Цитогенетические аномалии высокого риска	ОВ		ВБП		Медиана наблюдения, мес.
				мес.	%	мес.	%	
FIRST [22]	Rd cont no high risk	43	t (4;14), t (14;16) и/или del (17p)	68,7	40,3-летняя	31,1	45,3-летняя	67
	Rd cont high risk	205		24,3	71,3-летняя	8,4	3,3-летняя	
RWE Study [23]	VRd no high risk	1072	t [4;14], t [14;16], t [14;20], del (17p), TP53 mut, 1q gain	94,1	нд	26,1		26 [11–49]
	VRd high risk	372		48,4	нд	17,5		19 [18–36]
VISTA [12]	VMP no high risk	142	t (4;14), t (14;16) и/или del (17p)	71,6			27,4	36,7
	VMP high risk	26		56,1			24,1	

Таблица 2

Общая характеристика лекарственных препаратов/схем, включённых в анализ затрат на курс терапии

Table 2

General characteristics of drugs/regimens included in the cost analysis for a course of therapy

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
VMР Бортезомиб	лиофилизат для приготовления раствора	2,5 мг — флаконы (1) — пачки картонные	1	раствор для внутривенного и подкожного введения	1,3 мг/м ² п/к или в/в	1-4-й курсы: дни 1-4-й Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й Лечение возобновляется на 43-й день. • 5-9-й курсы: дни 1-4-й Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й Лечение возобновляется на 43-й день.	2,2 мг	19385	1008020
VMР Мелфалан	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 25 шт. — флакон (1)	2 мг	25	Пероральный	9 мг/м ²	1-4-й курсы: Мелфалан 9 мг/м ² внутрь, дни 1-4-й Лечение возобновляется на 43-й день. 5-9-й курсы: о Мелфалан 9 мг/м ² внутрь, дни 1-4-й Лечение возобновляется на 43-й день.	16 мг	3160	37920

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
УМР Преднизолон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 30 мг/мл, 1 мл — ампулы (3)	30 мг	10	внутривенно или внутримышечно	60 мг/м ²	1-4-й курсы: дни 1-4-й о Преднизолон 60 мг/м ² внутрь Лечение возобновляется на 43-й день. 5-9-й курсы: дни 1-4-й о Преднизолон 60 мг/м ² внутрь, Лечение возобновляется на 43-й день.	103,8 мг	131,66	1711,6
Общая стоимость УМР (руб.)									1047651,6
VRd Бортезомиб	лиофилизат для приготовления раствора	2,5 мг — флаконы (1) — пачки картонные	1	раствор для внутривенного и подкожного введения	1,3 мг/м ² п/к или в/в	1,3 мг/м ² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21- дневного или 28-дневного цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов	2,5 мг	19385	620320
VRd Леналидомид	капсулы, 25 мг, 7 шт. упаковки ячейковые контурные (3)	25 мг	21	пероральный	25 мг	Леналидомид 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов	25 мг	154430	926580

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
VRd Дексаметазон	таблетки, 10 мг, 30 шт. — упаковки ячейковые контурные (2) — пачки картонные	10 мг	60	Пероральный	20 мг	Дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни каждого цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуется до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.	20 мг	699,6	15391,2
Общая стоимость VRd (руб.)									1562291,20
Rd Леналидомид	капсулы, 25 мг, 7 шт. — упаковки ячейковые контурные (3) — пачки картонные	25 мг	21	пероральный	25 мг	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21-й Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.	25 мг	154430	2779740,00
Rd дексаметазон	таблетки, 10 мг, 30 шт. — упаковки ячейковые контурные (2) — пачки картонные	10 мг	60	Пероральный	20 мг	Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.	20 мг	699,6	3498,00
Общая стоимость Rd (руб.)									2783238,00

Для выполнения клинико-экономического анализа использовались следующие схемы терапии множественной миеломы в первой линии (режим назначения представлен в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и терапии ММ) (табл. 2):

VMP: 1–4-й курсы: Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й; Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й. Лечение возобновляется на 43-й день.

5–9-й курсы: Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й. Лечение возобновляется на 43-й день.

VRd: Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла. Леналидомид 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения. Дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или 40 мг с 1 по 4 и с 9 по 12 день каждого цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.

Rd: Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1–21-й. Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й. Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Стоимость цитогенетических исследований (непосредственно изучения кариотипа и отдельных перестроек высокого цитогенетического риска) была взята с сайта www.invitro.ru (дата обращения 31.01.2023).

Учитывалась стоимость следующих исследований:

- Цитогенетический анализ клеток костного мозга (кариотип) Cytogenetic analysis of bone marrow (karyotype);
- Анализ транслокации t (4;14) (p16; q32) (FISH, колич.) Analysis of translocation t (4;14) (p16; q32) (FISH, quantitative);
- Анализ транслокации t (14;16) (IGH/MAFB) (FISH, колич.) Analysis of translocation t (14;16) (IGH/MAFB) (FISH, quantitative);
- Анализ делеции TP53 гена (FISH, колич.) Analysis of TP53 gene deletion (FISH, quantitative).

Опухолевая прогрессия ММ характеризуется весьма сложными хромосомными и молекулярно-генетическими нарушениями. Степень выраженности последних позволяет говорить о клональной эволюции генетических нарушений при ММ. Обна-

ружение генетических поломок позволяет выделить различные клональные патологические процессы в сложной многоступенчатой модели прогрессии. Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток на начальных этапах развития ММ — существенное ограничение для стандартного кариотипирования, поскольку анализ ограничивается только вступившими в метафазу клетками. Кроме того, некоторые хромосомные нарушения невозможно обнаружить методами стандартной цитогенетики (G-бэндинга) из-за чрезвычайно малых размеров повреждённых участков в хромосоме — так называемых скрытых хромосомных aberrаций. Все эти ограничения вполне преодолеваются популярным в клинике молекулярно-цитогенетическим методом — флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH) во всех её вариациях [23].

Частота встречаемости различных цитогенетических перестроек в популяции пациентов с ММ представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота встречаемости различных генетических перестроек у пациентов с множественной миеломой [24]

Table 3

The frequency of occurrence of various genetic rearrangements in patients with multiple myeloma [24]

Цитогенетические аномалии	% встречаемости
t (4;14)	15
t (14;16)	4
t (14;20)	2
del (17p)	5–10
del (1p)	20–30
1q21+	30–40

Отобранные для анализа исследования на наличие цитогенетических перестроек (транслокации, делеции) расцениваются экспертами как показатели миеломы высокого риска. Пациенты с ММ, у которых наблюдаются данные перестройки, характеризуются меньшей общей выживаемостью и более высокой скоростью прогрессирования миеломы.

Прямые медицинские затраты рассчитаны при назначении схем VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), Rd (леналидомид, дексаметазон). Независимо от цитогенетического риска, и у пациентов с обычным риском, и с высоким нет различий в частоте назначения схем в первой линии терапии в соответствии с Клиническими рекомендациями [19]. Для расчёта стоимости схемы терапии для VMP бралась

стоимость курсов из 8 циклов, для VRd — 8 циклов, для Rd — 12 месяцев, что соответствует режимам назначения, указанным в Проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ (2022). В общую стоимость затрат включались стоимость

лекарственной терапии, стоимость цитогенетических исследований, оказание медицинской помощи.

Наиболее экономичным режимом терапии 1-й линии оказался режим VMP, далее VRd и уже затем Rd (табл. 4).

Таблица 4

Анализ затраты-эффективность первой линии терапии множественной миеломы

Table 4

Cost-effectiveness analysis of first-line therapy for multiple myeloma

Режимы	Общая стоимость схемы (НДС), руб.	ВВП (мес.)	ОВ (мес.)	Общие затраты, руб.	CER	CER (cyto)
VMP	1047651,6	27,4	56,4	1208115,8	38235,46	39759
VMP high risk cytogenetic	1047651,6	24,1	44,1	1208115,8	43471,02	45203,2
Rd	2783238	31,1	69,9	2943702,20	89493,18	90835,43
Rd high risk cytogenetic	2783238	8,4	19,3	2943702,20	331337,86	336307,5
VRd	1562291,2	26,1	94,1	1722755,40	59857,90	61457,33
VRd high risk cytogenetic	1562291,2	17,5	48,4	1722755,40	89273,78	91659,21

При анализе затраты-эффективность и расчёте коэффициента «затраты-эффективность» (CER) всех трёх исследуемых схем по показателю ВВП (выживаемость без прогрессии) независимо от того, учитывалась ли стоимость цитогенетических исследований или нет, данный коэффициент был минимальным для схемы VMP (38235,46 и 43471,02 — без и при включении в общую стоимость исследования на наличие цитогенетических перестроек). Для VRd эти показатели составили 59857,90 и 89273,78 соответственно, для Rd оказались максимальными — 89493,18 и 331337,86.

Таким образом, назначение схемы VMP требует наименьших затрат для достижения единицы эффективности, то есть является доминирующей альтернативой по сравнению со стоимостью схем VRd и Rd по показателю «стоимость среднего времени до прогрессирования заболевания» независимо от необходимости тестирования пациентов на наличие высокого цитогенетического риска.

В ходе фармакоэкономического анализа был проведён поиск и анализ научных публикаций по изучению клинической эффективности применения различных лекарственных режимов в первой линии терапии ММ, в том числе в зависимости от цитогенетического риска (стандартный и высокий). Были

отобраны схемы терапии первой линии для проведения дальнейшего фармакоэкономического анализа (VMP, VRd, Rd). Осуществлен анализ прямых медицинских затрат, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с ММ в первой линии с учётом исследуемых режимов. Проведён сравнительный фармакоэкономический анализ («затраты-эффективность»), в ходе которого было показано превосходство схемы VMP над остальными изучаемыми режимами.

Заключение / Conclusion

Таким образом, данное фармакоэкономическое исследование показало, что выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования (в частности, при высоком цитогенетическом риске назначении пациентам схемы VMP вместо Rd или VRd) является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ. Это может быть использовано в будущем для формирования рекомендаций и стандартов оказания помощи таким пациентам в первой линии.

Внедрение полученных результатов позволит повысить эффективность, доступность и качество оказания медицинской помощи больным с ММ; снизить расходы, связанные с лечением заболевания, что будет способствовать более рациональному применению лекарственных препаратов при лечении данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Участие авторов. Заболотнева Ю. А. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и интерпретация результатов рабо-

ты, написание текста и критический пересмотр его содержания; Крысанов И. С. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, написание текста и критический пересмотр его содержания.

Participation of authors. Zabolotneva YuA — significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text and critical revision of its content; Krysanov IS — significant contribution to the concept or design of the work, approval of the final version of the article for publication, writing the text and critical revision of its content

Финансирование. Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Financing. This study did not require additional funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заболотнева Юлия Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ulia1984mail@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>

аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Крысанов Иван Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-код: 1290-4976

к. фарм. н., доцент, заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы Научно-образовательного института фармации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Yuliya A. Zabolotneva

Corresponding author

e-mail: ulia1984mail@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>

post-graduate student of the UNESCO Chair “Healthy lifestyle is the key to successful development”, FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Ivan S. Krysanov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN code: 1290-4976

PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Laboratory for Assessment of Healthcare Technologies and Clinical and Economic Expertise of the Scientific and Educational Institute of Pharmacy of the FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation; head of the pharmacy course at the Medical Institute of Continuing Education of the BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 2013 Oct;42 (10):684–8.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4 (9):1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
3. Cancer.net. Multiple Myeloma: Risk Factors and Prevention. 2020. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/risk-factors-and-prevention>. Accessed: 2020.
4. International Myeloma Foundation. Role of transplant. 2020. Available at: <https://www.myeloma.org/autologous-stem-cell-transplant>. Accessed: 03 June 2020.
5. American Cancer Society. Drug Therapy for Multiple Myeloma. 2020. Available at: [https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html#:~:text=Using%20these%20drugs%20together%20to%20treat%20multiple%20myeloma&text=Lenalidomide%20\(or%20pomali-domide%20or%20thalidomide,daratumumab\)%2C%20lenalidomide%2C%20and%20dexamethasone](https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html#:~:text=Using%20these%20drugs%20together%20to%20treat%20multiple%20myeloma&text=Lenalidomide%20(or%20pomali-domide%20or%20thalidomide,daratumumab)%2C%20lenalidomide%2C%20and%20dexamethasone). Accessed: 05 June 2020.
6. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127 (24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.

7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33 (26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
8. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015; 5 (10):e365. Published 2015 Oct 30. doi:10.1038/bcj.2015.92
9. San Miguel JF, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359 (9):906–17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
10. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*. 2008 Apr;93 (4):560–5. doi: 10.3324/haematol.12106.
11. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, et al. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90 (4):314–9. doi: 10.1002/ajh.23933.
12. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28 (13):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0638.
13. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et al. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96 (3):431–439. doi: 10.1007/s00277-016-2901-x.
14. Niesvizky R, Coleman M, Mark T. Best practices in the management of newly diagnosed multiple myeloma patients who will not undergo transplant. *Oncology (Williston Park)*. 2010 Mar;24 (3 Suppl 2):14–21.
15. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131 (3):301–310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047.
16. Durie BG, Hoering A, Sexton R, et al. Longer Term Follow up of the A Randomized Phase III Trial SWOG S0777: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Blood*. 2018;132 (Supplement 1).
17. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389 (10068):519–527. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 31594-X.
18. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10 (5):53. doi: 10.1038/s41408-020-0311-8.
19. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; Москва, 2022. [Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases; Moscow, 2022. (In Russ.)]. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/mnozhestvennaya-mieloma.pdf>
20. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration*. 2013.
21. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (вместе с ост 91500.14.0001-2002)] [The industry standard "Clinical and economic research. General provisions" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 05/27/2002 No. 163 on approval of the industry standard "Clinical and economic research. General provisions" (together with ost 91500.14.0001-2002)]. (In Russ.)].
22. Atrash S, Flahavan EM, Xu T, et al. Treatment patterns and outcomes according to cytogenetic risk stratification in patients with multiple myeloma: a real-world analysis. *Blood Cancer J*. 2022 Mar 23;12 (3):46. doi: 10.1038/s41408-022-00638-0.
23. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11 (1):29–37. doi: 10.1016/S1470-2045 (09) 70284-0. Epub 2009 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11 (1):14.
24. Солодовник А. А., Мкртчян А. С., Мисюрин В. А. и др. Комплексное цитогенетическое исследование хромосомных aberrаций у больных множественной миеломой. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18 (1):50–59. [Solodovnik AA, Mkrtychyan AS, Misyurin VA, et al. Complex cytogenetic research of cryptic chromosomal aberrations in patients with multiple myeloma. *Russian journal of biotherapy*. 2019;18 (1):50–59. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-50-59
25. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «Затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012;5 (4):3–8. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoconomics. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2012;5 (4):3–8. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-analiza-zatraty-effektivnost-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy> (дата обращения: 22.03.2023).