

© Коллектив авторов, 2024  
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Е.А. Лучинин<sup>1</sup>, М.В. Журавлева<sup>2,3</sup>, Т.В. Шелехова<sup>1</sup>, К.А. Кокушкин<sup>4</sup>, Е.В. Лучинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

Среди гематологических заболеваний Множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у взрослых во всём мире. В подавляющем большинстве случаев ММ остается неизлечимой, несмотря на повышение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне успехов в фармакотерапии, а также появления в последние годы инновационных препаратов. К сожалению, это не спасает пациентов от рецидива, невосприимчивости ко многим препаратам и неблагоприятного прогноза. В условиях ограниченного финансирования одним из определяющих факторов успеха терапии является стоимость лечения. Возникает необходимость проведения клинико-экономического анализа применения таргетных лекарственных препаратов для определения наиболее экономически оправданного варианта лечения. Цель обзора — дать представление о применяющихся в настоящее время, а также экспериментальных методах лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) с акцентом на их фармакоэкономическую доступность, чтобы облегчить врачам процесс принятия решений. Представлены самые последние данные, которые помогут усовершенствовать подходы к лечению этого всё ещё неизлечимого заболевания, и анализ фармакоэкономических исследований современных дорогостоящих схем лечения РРММ в различных странах.

**Ключевые слова:** множественная миелома, фармакоэкономика, фармакоэкономические исследования миеломы, «затраты-эффективность», клинико-экономические исследования, оценка медицинских технологий.

**Для цитирования:** Лучинин Е.А., Журавлева М.В., Шелехова Т.В., Кокушкин К.А., Лучинина Е.В. Клинико-экономические исследования фармакотерапии множественной миеломы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):38-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47.

**Контактное лицо:** Евгений Алексеевич Лучинин, luchinin.gly10@gmail.com

## CLINICAL AND ECONOMIC STUDIES OF PHARMACOTHERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

Е.А. Luchinin<sup>1</sup>, М.В. Zhuravleva<sup>2,3</sup>, Т.В. Shelehova<sup>1</sup>, К.А. Kokushkin<sup>4</sup>, Е.В. Luchinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

<sup>2</sup>Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup>First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Research supervisor State Budgetary Institution of the Moscow region «Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry», Moscow, Russia

Among hematological diseases, Multiple myeloma (MM) is the second most common malignancy in adults worldwide. In the vast majority of cases, MM remains incurable, despite improvements in progression-free survival and overall survival due to advances in pharmacotherapy, as well as the emergence of innovative drugs in recent years. Unfortunately, this does not prevent patients from relapse and, ultimately, multidrug resistance and poor prognosis. In conditions of limited funding,

one of the determining factors for the success of therapy is the cost of treatment. There is a need to conduct a clinical and economic analysis of the use of targeted drugs to determine the most economically feasible treatment option. The purpose of the review is to provide an overview of current and experimental treatments for relapsed/refractory MM (RRMM), with an emphasis on their pharmacoeconomic availability to assist clinicians in their decision-making process. Let's look at the latest data that will help improve approaches to the treatment of this still incurable disease and analyze pharmacoeconomic studies of modern expensive treatment regimens for RRMM in various countries.

**Keywords:** multiple myeloma, pharmacoeconomics, pharmacoeconomic studies of myeloma, cost-effectiveness analysis, clinical and economic studies, health technology assessment.

**For citation:** Luchinin E.A., Zhuravleva M.V., Shelehova T.V., Kokushkin K.A., Luchinina E.V. Clinical and economic studies of pharmacotherapy for multiple myeloma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):38-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47.

**Corresponding author:** Elena M. Seredenina, e.m.seredenina@gmail.com

## Введение

Среди гематологических заболеваний множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у взрослых во всём мире. В подавляющем большинстве случаев ММ остаётся неизлечимой, несмотря на повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на фоне появления в последние годы инновационных препаратов и успехов в фармакотерапии. К сожалению, это не спасает пациентов от рецидива и невосприимчивости ко многим препаратам, что сказывается на клиническом исходе этих больных.

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 такой терапии. По мере введения новых лекарственных препаратов всё чаще стала применяться длительная непрерывная терапия пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ). Лечение РРММ и достижение при этом выраженных и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Чтобы добиться ответа на лечение и пролонгированного подавления опухоли были разработаны схемы с новыми препаратами, включающие ингибиторы протеасом 2-го поколения (иксазомиб, карфилзомиб), иммуномодулятор 3-го поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые ориентированы на длительное непрерывное лечение. Все они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), но из-за высокой стоимости доступность их ограничена<sup>1</sup>.

Появление инновационных лекарственных средств позволило значительно повысить эф-

фективность лечения пациентов с РРММ, однако остаётся открытым вопрос целесообразности и возможности финансового обеспечения этих современных дорогостоящих схем фармакотерапии. В этой связи выбор препаратов, с точки зрения фармакоэкономики, становится очень актуальным. Также представляет значительный интерес фармакоэкономические исследования современных дорогостоящих схем лечения РРММ в различных странах.

## Материалы и методы

Был проведён поиск последних данных по лечению ММ с акцентом на фармакоэкономические исследования. Поиск проводился в PubMed, Web of Science, Scopus, а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU. Запросы осуществлялись по ключевым словам «фармакоэкономика множественной миеломы», «фармакоэкономический анализ множественной миеломы», «клинико-экономический анализ множественной миеломы», «анализ затраты-эффективность множественной миеломы», «анализ влияния на бюджет множественной миеломы», «pharmacoeconomics of multiple myeloma», «pharmacoeconomic analysis of multiple myeloma», «clinical and economic analysis of multiple myeloma», «cost-effectiveness analysis of multiple myeloma», «budget impact analysis of multiple myeloma». Горизонт поиска составил последние 5 лет.

## Результаты

За последнее десятилетие прогноз пациентов с ММ значительно улучшился благодаря разработке и внедрению в клиническую практику новых более эффективных препаратов и схем лечения, а также улучшению контроля осложнений и побочных эффектов. На выбор противоре-

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства Российской Федерации от 09.06.2023 № 1508-р <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306130117> (Доступно на 01.10.2023)

цидивной программы влияет множество факторов, такие как особенности предшествующей терапии и ответа на неё, выраженность побочных эффектов, оценка клинических и лабораторных данных, возраст и сопутствующие заболевания. Благодаря регистрации новых таргетных препаратов и их применению в двойных и тройных комбинациях возможности противомиеломной терапии значительно расширились. ММ постепенно переходит из разряда неизлечимой болезни в управляемое хроническое заболевание.

Новые лекарственные препараты, такие как ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, а также моноклональные антитела (даратумумаб и элутузумаб) повышают показатель ВБП. Во многих странах Европы и Америки эти препараты были включены в стандартную фармакотерапию пациентов с РРММ [1,2,3,4,5,6,7]. Однако прежде, чем перейти к поиску фармакоэкономических исследований таргетных препаратов, необходимо оценить клиническую эффективность этих препаратов и их вклад в выживаемость пациентов с ММ.

Наряду с двухкомпонентными схемами лечения, которые назначаются преимущественно на короткий промежуток времени и на ранних стадиях заболевания всё чаще стали применять схемы с тремя-четырьмя препаратами, которые назначаются непрерывно до прогрессирования заболевания, что значительно повышает выживаемость<sup>2</sup>. Ожидаемые показатели ОВ за пять лет почти удвоились с 38% в 1989–2000 гг. до 64% в 2008–2016 гг. и, как ожидается, будут расти и в дальнейшем, поскольку моноклональные антитела против CD38 (даратумумаб и изатуксимаб) и SLAMF7 (элутузумаб) стали применять в качестве терапии первой линии [8,9].

В ходе литературного поиска до 2018 г. было найдено несколько систематических обзоров, посвящённых лечению ММ, и некоторые из них включали оценку эффективности фармакотерапии [10,11,12,13,14]. Эти обзоры были посвящены в основном схемам на основе бортезомиба и/или леналидомида [12,13,14].

При поиске публикаций в PubMed с горизонтом поиска 5 лет всего были найдены 122 работы с описанием 45 уникальных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Нами проанализирован ряд работ, опубликованных в последние годы и посвящённых сравнительной эффективности различных схем фармакотерапии ММ. В качестве эталонной схемы лечения ММ, используемой в качестве сравнения, чаще

всего выбиралась непрерывная терапия леналидомидом/дексаметазоном (Rd).

Исследователями Richard S, Jagannath S, с соавт. (2021) был проведён всесторонний обзор применения препаратов даратумумаб и карфилзомиб [15]. Преимущества подключения даратумумаба к Rd были продемонстрированы в исследовании MAIA, проведённом в 2022 г. Facion T, Cook G, et al.: добавление даратумумаба сопровождалось значительно большей частотой достижения минимальной остаточной болезни (МОБ) [16].

В исследовании CANDOR (2022 г.) было показано, что включение даратумумаба в режим с карфилзомибом и дексаметазоном (Dara-Kd) значительно улучшило показатель ВБП: медиана 28,6 мес в группе Dara-Kd против 15,2 мес в группе Kd ( $p < 0,0001$ ). На основании проведенных клинических исследований FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило комбинацию даратумумаба, карфилзомиба и дексаметазона (DKd) при ММ. Кроме того, в этих РКИ была продемонстрирована эффективность режима DKd у пациентов, рефрактерных к бортезомибу и леналидомиду [17].

По данным рандомизированного открытого исследования III фазы CASTOR (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02136134 [CASTOR]), проведённого Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K с соавт. (2023) [18], больные с рецидивирующей или РРММ были разделены на две группы: первая группа включала больных, получавших даратумумаб в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd), а вторая — бортезомиб и дексаметазон (Vd). За время наблюдения (72,6 месяца) выявлено значительное увеличение ОВ на фоне применения схемы D-Vd (49,6 мес.) по сравнению с 38,5 мес. при Vd (отношение рисков 0,74; 95% ДИ от 0,59 до 0,92;  $P = 0,0075$ ). Проведённые исследования продемонстрировали преимущество терапии D-Vd по сравнению с Vd для большинства подгрупп, включая пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов с одной или двумя предшествующими линиями терапии, с III стадией заболевания по Международной системе стадирования, а также пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска и предшествующим лечением бортезомибом.

Похожие результаты были получены Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J. с соавт. (2023) в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы POLLUX (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02076009 [POLLUX]). В нём пациенты с одной и более линиями предшествующей терапией были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группы даратумумаб с лена-

<sup>2</sup> Клинические рекомендации «Множественная миелома» 2020 г. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C90.0. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/144\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/144_1)

лидомидом и дексаметазоном (D-Rd) или Rd. Исследование проводилось до прогрессирования заболевания или до возникновения выраженной интоксикации. D-Rd значительно увеличил общую выживаемость по сравнению с Rd у пациентов с РРММ [19]. Так, в группе D-Rd медиана ОВ составила 67,6 месяцев, против с 51,8 месяцев в группе Rd.

Непрямое когортное сравнение пациентов с РРММ, включённых в исследования II–III фаз, демонстрирует, что наиболее длительная медиана ВБП была отмечена при добавлении даратумумаба к терапии Rd и составила 44,5 мес (D-Rd). Тогда как при включении карфилзомиба (KRd) медиана ВБП составила 26,3 месяца, а в схемах с использованием иксазомиба (Ixa-Rd) и элутузумаба (Elo-Rd) — 20,6 месяца и 19,4 месяца соответственно [20,21,22].

В отсутствие прямых сравнительных исследований РКИ сетевой мета-анализ, проведённый Thierry Facon et al., позволяет оценить сравнительную эффективность различных видов лечения ММ. По результатам было показано, что при сравнении между собой различных схем лечения, комбинации D-Rd, даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон (D-VMP) и бортезомиб+леналидомид +дексаметазон (VRd) были наиболее эффективны для улучшения ВБП и ОВ у пациентов с РРММ. В целом у D-Rd оказались наиболее высокие показатели как в отношении ВБП, так и в отношении ОВ [23].

И, наконец, в исследовании APOLLO при назначении помалидомида и дексаметазона с включением даратумумаба, (Dara-Pd) медиана ВБП составила 12,4 месяца против 6,5 месяца при применении только помалидомида и дексаметазона ( $p < 0,0001$ ) [24].

Таким образом, добавление к схемам лечения анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаб значительно увеличивает эффективность терапии в любой комбинации, что позволяет использовать данные режимы для долгосрочной непрерывной терапии и профилактики рецидивов [25].

На сегодняшний день наиболее эффективным классом препаратов являются моноклональные антитела к CD38 — даратумумаб и изатуксимаб. Несмотря на схожесть в механизме действия эти препараты отличаются друг от друга. Изатуксимаб вызывает прямой апоптоз опухолевых клеток, а Даратумумаб индуцирует апоптоз после Fc-опосредованного перекрёстного связывания [26]. В исследовании IKEMA добавление изатуксимаба к режиму карфилзомиб + дексаметазон (Isa-Kd) сопровождалось снижением риска развития рецидива почти в 2 раза (относительный риск — 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,42–0,79) и значитель-

но повышало показатели ВБП (медиана — 35,7 месяца против 19,2 месяца) [27]. Также в группе Isa-Kd была выше частота достижения минимальной остаточной болезни (МОБ), которая составила 33,5 % по сравнению с 15,4 % в группе Kd (отношение шансов 2,78; 95 % ДИ 1,55–4,99).

В рандомизированном многоцентровом открытом исследовании 3-й фазы ICARIA-MM проводилось сравнение комбинации препаратов изатуксимаб +помалидомид + низкие дозы дексаметазона с комбинацией помалидомида с низкими дозами дексаметазона (Pd) у пациентов с РРММ. Добавление изатуксимаба к режиму Pd сопровождалось улучшением показателей ВБП: при медиане наблюдения в 11,6 месяца медиана ВБП составила 11,5 месяца против 6,5 месяца (отношение рисков 0,596, 95% ДИ 0,44–0,81;  $p = 0,001$ ) [28]. Добавление к терапии изатуксимаба не сопровождалась увеличением токсичности и нежелательных побочных реакций. Всё это указывает на важность включения моноклональных антител в режимы лечения ММ, что позволяет достичь более выраженных ответов на терапию по сравнению с ранее принятыми схемами.

С другой стороны, в исследовании, проведённом Huang S. X., Luo P. H., Wang H. L. с соавт. [29] в 2023 г. было показано, что схема D-Vd продемонстрировала более высокую общую выживаемость по сравнению с Vd только у пациентов с одной предшествующей линией терапии в отличие от пациентов с двумя или более предшествующими линиями терапии. Кроме этого, очень важно дать чёткое определение рефрактерности к бортезомибу, чтобы более тщательно отбирать пациентов на лечение схемой D-Vd. В исследовании Patel A.P. (2023) также было высказано предположение, что, несмотря на достижение у большинства пациентов минимальной остаточной активности заболевания (15,1% против 1,6%;  $P < 0,0001$ ), нет статистических различий по ОВ в группах D-Vd и Vd [30] Это говорит о том, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Помимо продолжающихся исследований моноклональных антител, ведутся изыскания и новых классов противоопухолевых препаратов. Наиболее перспективными в настоящее время считаются препараты, созданные на основе технологии химерных антигенных рецепторов (CAR), которые перенаправляют клетки киллеры к опухолевым клеткам, отмеченных соответствующими антигенами.

Так, ещё в августе 2021 г. FDA одобрило идекабтаген виклеуцел (Idecabtagene vicleucel (Idecel) Abecma, Bristol Myers) для лечения взрослых пациентов с РРММ, которые уже получили четыре или более линии терапии, включая иммуно-



модулирующие средства, ингибиторы протеасом и моноклональные антитела против CD38. Это первая клеточная генная терапия ММ, одобренная FDA. Идекабтаген виклеуцел представляет собой генетически модифицированный аутологичный рецептор химерного антигена (CAR). Каждая доза предназначена для собственных Т-клеток пациента, которые собираются, генетически модифицируются, а затем повторно вводятся пациенту<sup>3</sup>.

А в марте 2022 г. FDA одобрило ещё один препарат из этой группы цилтакабтаген аутолейцель (Cilta-cel, Янссен Биотех, Инк.) для лечения взрослых пациентов с РРММ. Цилтакабтаген аутолейцель представляет собой генетически сконструированный аутологичный химерный антигенный рецептор. Каждая доза предназначена для собственных Т-клеток пациента, которые также собираются, генетически модифицируются, а затем повторно вводятся пациенту<sup>4</sup>. Стоимость данных препаратов находится примерно в том же диапазоне, что и другие одобренные препараты CAR-T, — на уровне 419,5 тыс. долларов.

В исследовании KarMMa, включавшем 128 пациентов, применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии (Idecabtagene Vicleucel) в группе больных с большим числом линий предшествующей терапии (84% с тройной рефрактерностью и 26% с пентарефрактерностью - медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T составила 6) сопровождалось высокой эффективностью. При медиане наблюдения 24,8 месяца частота достижения очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) составила 73%, а 27% больных достигли минимальной остаточной болезни (МОБ-отрицательного статуса). Медиана продолжительности ответа на терапию составила 10,9 месяца, медиана ВБП — 8,6 месяца. Медиана ОВ составила более двух лет — 24,8 мес. [31]. В исследовании CARTITUDE-1 с практически сопоставимыми группами больных (88% с тройной резистентностью, 42% с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T — 6) при медиане наблюдения 12,4 месяца общая частота ответов составила 97% (95% ДИ 91,2–99,4; 94 из 97 пациентов). 12-месячный период без прогрессирования заболевания составил 77% (95% ДИ 66,0–84,3), а ОВ составила 89% (80,2–93,5) [32].

Стратегия длительной непрерывной терапии становится всё более устоявшейся моделью всех

этапов лечения ММ. В обзоре Dimopoulos M.A., Jakubowiak A.J., McCarthy P.L. с соавт. отражено влияние длительности лечения различными препаратами и схемами на продолжительность ВБП [33,34]. Однако ни в одном обзоре не представлен детальный анализ экономической эффективности всех новых вариантов лечения, включая самые последние данные о ММ.

Обратной стороной новых методов лечения является увеличение затрат на их реализацию. Лицам, принимающим решения в области здравоохранения, требуется подтверждение экономической эффективности новых методов лечения с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Также с учётом многочисленных вариантов фармакотерапии ММ клинко-экономический анализ важен для выбора схемы лечения, в которых учитывались бы, помимо эффективности, развитие побочных эффектов, течение заболевания и ранее полученные схемы лечения.

Для того, чтобы сделать медицинскую помощь таким пациентам более доступной, требуется фармакоэкономическое обоснование применяемых схем фармакотерапии [35]. Согласно международным литературным данным, полученным из Medline, Scopus, Web of Science, PubMed, в настоящее время отсутствуют актуальные сводные данные по оценке экономической эффективности лечения ММ [36].

Изучение глобального бремени болезни весьма актуально для органов управления здравоохранением большинства стран. С целью анализа бремени болезней, включая ММ, было проведено исследование Global Burden of Disease (2019) в 22 регионах мира и 204 странах в период с 1990 по 2019 год. В ходе исследования проведена оценка заболеваемости, смертности и продолжительности жизни с поправкой на инвалидность (DALY). С 1990 г. заболеваемость равномерно увеличивалась и показала наибольший прирост в странах со средним и низким значениями социально-демографического индекса (SDI). Доступ к эффективной помощи очень ограничен во многих странах с низким социально-экономическим развитием, особенно в странах Африки к югу от Сахары. Исходя из этих данных, приоритетами глобальной политики здравоохранения ВОЗ являются улучшение возможностей диагностики и лечения в странах с низким и средним уровнем дохода и обеспечение доступности эффективных лекарств для каждого пациента [37].

Хотя затраты на лечение больных ММ значительны, конкретные фармакоэкономические данные на уровне государственных структур управления здравоохранения остаются скудными. В исследовании Neves M., Trigo F., Rui B. et al.

<sup>3</sup> U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Approval letter – ABECMA. March 26, 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/147062/download> (Доступно на 21.09.2023)

<sup>4</sup> U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Approval letter – CARVYKTI. February 28, 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/156572/download> (Доступно на 21.09.2023)

(2021) оценили бремя и стоимость ММ с точки зрения Национальной службы здравоохранения (NHS) с целью поддержки определения политики здравоохранения, распределения ресурсов и организации ухода за пациентами. Для оценки бремени болезни применяли количество лет жизни с поправкой на инвалидность DALY. Стоимость ММ была оценена с учётом всех прямых медицинских затрат, связанных с диагностикой, госпитализациями, операциями, посещениями, неотложной помощью, врачебными приемами, лекарствами и транспортом. Среднегодовые прямые медицинские затраты на одного пациента с ММ составили 31 449 евро (значения 2018 г.). Общие затраты оцениваются в 61 млн евро в год. По результатам исследования авторы делают вывод о том, что большинство потерь DALY связано с потерянными годами жизни, а не с годами, потерянными из-за инвалидности [38].

В проведённом Gong C.L., Studdert A.L., Liedtke M. (2018, США) в фармакоэкономическом исследовании была предпринята попытка определить экономическую эффективность даратумумаба по сравнению с помалидомидом с точки зрения государственных плательщиков США. Обе группы пациентов получали интенсивное предварительное лечение и имели высокие показатели резистентности к терапии леналидомидом и бортезомибом [39]. Согласно результатам проведённого анализа, было показано, что даратумумаб имел более выраженные преимущества по сравнению с помалидомидом при пороге готовности платить в 160 000 долларов за QALY и выше. Хотя общие затраты на помалидомид были меньше, чем на даратумумаб, у пациентов, получающих помалидомид, отмечалось худшее качество жизни из-за выраженных побочных эффектов: чаще встречались осложнения со стороны центральной нервной системы, диарея, судороги, сыпь и более значительное токсическое влияние на показатели крови.

В 2021 г. Seefat M.R., Cucchi D.G.J., Dirven S. с соавт. опубликовали систематический обзор экономической эффективности новых агентов при лечении ММ. Был проведён поиск в Embase, Medline через Ovid, Web of Science и EconLIT ProQuest всех оценок экономической эффективности новых методов фармакотерапии ММ с 2005 г. с указанием затрат на год жизни с поправкой на качество (QALY) и затрат на год жизни (LY). В ходе анализа было показано, что затраты на одного пациента в течение всей жизни варьировались от 60 413 до 1 434 937 долларов США, и был сделан вывод о том, что показатели экономической эффективности новых препаратов, таких как карфилзомиб, даратумумаб, элутузумаб, иксазомиб, панобиностат, помалидомид, в целом превышали текущие пороговые

значения готовности платить. Для обеспечения доступности данных препаратов необходимо либо повысить рентабельность (снизить стоимость препаратов), либо повысить текущий порог готовности платить [36].

Этот вывод был подтверждён в исследовании Blommestein H.M., Franken M.G. с соавт. (2021). Данные, полученные исследователями, свидетельствуют о том, что новые методы лечения были высокоэффективными, но соотношение «затраты-эффективность» превышало принятые в настоящее время пороговые значения готовности платить. Лечение ММ новыми препаратами требует либо значительного увеличения бюджета, либо существенного снижения затрат на лекарства путём переговоров о цене [40].

Экономическая эффективность добавления даратумумаба или бортезомиба к комбинации леналидомида и дексаметазона при впервые диагностированной ММ была оценена Narsipur N, Bulla S, Yoo C. et al. (2021, США). В исследовании сравнили экономическую эффективность 3 отдельных схем: 1) D-Rd; 2) тройная терапия V-Rd; 3) Rd — у пациентов с ММ, которым противопоказана трансплантация аутологичных стволовых клеток. Для анализа применялась модель Маркова. Стандартная терапия Rd имела самую низкую стоимость (329 867 долларов США), за ней следовали VRd в размере 385 434 долларов США и D-Rd с самой высокой стоимостью в 626 900 долларов США. Согласно выводам исследователей, Rd добавляет наименьшее количество QALY (1,24), за ним следует VRd с 1,35 QALY и D-Rd с 1,52 QALY. При пороговом значении готовности платить в 150 000 долларов США за QALY, ни D-Rd, ни V-Rd не были рентабельными по сравнению со стандартной терапией Rd. Был сделан вывод о том, что ни D-Rd, ни V-Rd не являлись экономически эффективными по сравнению с Rd. Авторы оставили возможность пересмотра результатов исследования по мере поступления новых данных об экономической эффективности исследуемых схем и общей выживаемости на фоне их применения. [41].

Это же было подтверждено в исследовании Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X., проведённом на основе последнего обновления анализа CASTOR. Было показано, что добавление даратумумаба к бортезомибу и дексаметазону (Vd) обеспечило дополнительные 1,256 лет жизни с поправкой на качество (QALY) или 1,645 лет жизни (LY) с дополнительными тратами в сумме 213 164 долларов США на каждый полученный QALY и 163 184 долларов США на LY. Согласно проведённому анализу чувствительности, добавление даратумумаба было бы экономически эффективным, если бы цена на даратумумаб составляла 70% от текущей цены при пороге готовности

платить 200 000 долларов США за QALY. При этом добавление даратумумаба к Vd было наиболее рентабельным у пациентов с одной предшествующей линией терапии [42].

В исследовании Dolph M., Tremblay G., Leong H. (2021) проанализирована экономическая эффективность новой тройной схемы с включением препарата селинексор, который назначался один раз в неделю в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (XVd). Было показано, что данная схема улучшает ответ на лечение и ВБП, одновременно снижая частоту периферической нейропатии. При использовании экономического моделирования схема XVd имела более низкую стоимость с более высокой продолжительностью жизни с поправкой на качество по сравнению со схемами Rd и помалидомид/бортезомиб/дексаметазон [43]. На момент написания статьи препарат селинексор не зарегистрирован в РФ.

В 2023 г. китайские ученые Wu W, Ding S, Mingming Z, et al. провели фармакоэкономический анализ препаратов Ide-cel и Cilta-cel с использованием модели Маркова. Лечение этими препаратами сопровождалось приростом QALY на 1,19 и 3,31 и дополнительными затратами в сумме 140 693 долларов США и 119 806 долларов США соответственно, что привело к увеличению коэффициента «затраты-эффективности» (ICER) на 118 229 долларов США. Цена за QALY составила 36 195 долларов США при пороговом значении платить в размере 37 653 долларов. На сегодняшний день эти препараты в России не зарегистрированы [44].

В Российской Федерации также проводятся фармакоэкономические исследования лечения ММ, которые крайне важны для определения наиболее экономически оправданного варианта лечения. В условиях ограниченного финансирования одним из важнейших факторов является определение коэффициента экономической эффективности препаратов. В исследовании Клабуковой Д.Л., Крысановой В.С. с соавт. (2018) был проведен анализ влияния на бюджет применения препарата иксазомиб (Нинларо®) в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с карфилзомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном на территории города Москвы. Было показано, что применение комбинации с иксазомибом сопряжено с меньшими затратами по сравнению с применением схемы с карфилзомибом. Постепенное увеличение доли использования комбинации иксазомиба/ леналидомида/дексаметазона в течение 1-го года позволит сэкономить для бюджета здравоохранения г. Москвы более 3,1 млн руб.,

в течение 2-го года — около 5,7 млн руб., в течение 3-го года — порядка 9,9 млн руб. Данная схема является клинически эффективной и экономически целесообразной в рамках льготного лекарственного обеспечения на территории города Москвы [45].

Проводимых фармакоэкономических исследований в РФ явно недостаточно, особенно в условиях появления всё новых комбинаций с участием таргетных препаратов, а также увеличения длительности лечения. Возможно, уже в ближайшие 5 лет могут быть зарегистрированы новые препараты и схемы для длительной терапии, которые также потребуют фармакоэкономического обоснования.

## Заключение

Таким образом, в условиях постоянного патоморфоза ММ, гетерогенности проявлений и течения заболевания, а также на фоне внедрения новых схем лечения, проблема выбора наиболее фармакоэкономически выгодных подходов к терапии данной патологии остается актуальной задачей. Существующие на сегодняшний день схемы лечения РРММ неодинаково эффективны, значительно различаясь по стоимости. Активное использование таргетной терапии заставляет искать наиболее приемлемые варианты схем длительной терапии для оптимизации подходов к лечению РРММ. Из всех применяемых на сегодняшний день таргетных препаратов наиболее перспективным, с точки зрения фармакоэкономики, представляется препарат даратумумаб, однако высокая стоимость лечения не позволяет назначать его широкому кругу пациентов. Возможно, переговоры с производителем о цене препарата переломят ситуацию и повысят доступность препарата. Первые данные, полученные о клеточной генной терапии ММ, позволяют предположить, что в недалеком будущем данным методом лечения станет приоритетным, однако маловероятно, что стоимость его заметно снизится. Несомненно, поиски наиболее фармакоэкономически выгодных методов лечения ММ необходимо продолжать, что позволит оказать эффективную помощь и повысить выживаемость большего количества пациентов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):522-530.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.018
- Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-197. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10249):466. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
- Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2430-2442. DOI: 10.1200/JCO.21.00972
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6
- Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, 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;124(20):4032-4043. DOI: 10.1002/cncr.31680
- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. DOI: 10.3390/medsci9010003
- Braunlin M, Belani R, Buchanan J, Wheeling T, Kim C. Trends in the multiple myeloma treatment landscape and survival: a U.S. analysis using 2011-2019 oncology clinic electronic health record data. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(2):377-386. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827253
- van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol*. 2018;9:2134. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02134
- Wang Y, Sanchez L, Siegel DS, Wang ML. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):55. DOI: 10.1186/s13045-016-0284-z
- Asrar MM, Lad DP, Prinja S, Bansal D. A systematic review of economic evaluations of treatment regimens in multiple myeloma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(4):799-809. DOI: 10.1080/14737167.2020.1779064
- Fu S, Wu CF, Wang M, Lairson DR. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1421-1449. DOI: 10.1007/s40273-019-00828-y
- Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):189-197. DOI: 10.1111/jcpt.12384
- Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(41):1-204. DOI: 10.3310/hta15410
- Gaultney JG, Redekop WK, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology. *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1458-1467. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.005
- Richard S, Jagannath S, Cho HJ, Parekh S, Madduri D, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):31-45. DOI: 10.1080/17474086.2021.1858790
- Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022;36(4):1066-1077. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
- Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
- Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CANDOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1600-1609. DOI: 10.1200/JCO.21.02734
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590-1599. DOI: 10.1200/JCO.22.00940
- Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, et al. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 125:1-11. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.008
- Armoiry G, Connock M, Tsertsvadze A, Cummins E, Melendez-Torres GJ, et al. Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(9):1073-1081. DOI: 10.1007/s40273-018-0644-3
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
- Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(5):1976-1992. Erratum in: *Adv Ther*. 2022;39(8):3868-3869. DOI: 10.1007/s12325-022-02083-8
- Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
- Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома». *Онкогематология*.



- 2023;18(2):10-16.  
Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Expert Council Review "Multiple myeloma". *Oncohematology*. 2023;18(2):10-16. (In Russ.)  
DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16
26. Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde HV, Abbadessa G, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019;8(12):1522.  
DOI: 10.3390/cells8121522
27. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361-2371.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
28. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10214):2072.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
29. Huang SX, Luo PH, Wang HL, Mo DC, Huang JF. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Previously Treated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2667-2668.  
DOI: 10.1200/JCO.22.02665
30. Patel AP. Use of Daratumumab in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2668.  
DOI: 10.1200/JCO.22.02850
31. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-1737.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
32. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-324. Erratum in: *Lancet*. 2021;398(10307):1216.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8
33. Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10(2):17.  
DOI: 10.1038/s41408-020-0273-x
34. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57-73.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9
35. Choon-Quinones M, Zelei T, Németh B, Tóth M, Jia XY, et al. Systematic literature review of health economic models developed for multiple myeloma to support future analyses. *J Med Econ*. 2023;26(1):110-119.  
DOI: 10.1080/13696998.2022.2144056
36. Seefat MR, Cucchi DGJ, Dirven S, Groen K, Zweegman S, Blommestein HM. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Novel Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5606.  
DOI: 10.3390/cancers13225606
37. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1135-1159.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5
38. Neves M, Trigo F, Rui B, João C, Lúcio P, et al. Multiple Myeloma in Portugal: Burden of Disease and Cost of Illness. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(5):579-587.  
DOI: 10.1007/s40273-020-00993-5
39. Gong CL, Studdert AL, Liedtke M. Daratumumab vs pomalidomide for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A cost-effectiveness analysis. *Am J Hematol*. 2019;94(3):E68-E70.  
DOI: 10.1002/ajh.25372
40. Blommestein HM, Franken MG, van Beurden-Tan CHY, Blijlevens NMA, Huijgens PC, et al. Cost-effectiveness of Novel Treatment Sequences for Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213497.  
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3497
41. Narsipur N, Bulla S, Yoo C, Do B, Tran K, et al. Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(12):1691-1702.  
DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.12.1691
42. Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clin Ther*. 2020;42(2):251-262.e5.  
DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.007
43. Dolph M, Tremblay G, Leong H. Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(11):1309-1325.  
DOI: 10.1007/s40273-021-01068-9
44. Wu W, Ding S, Mingming Z, Yuping Z, Sun X, et al. Cost effectiveness analysis of CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma in China. *J Med Econ*. 2023;26(1):701-709.  
DOI: 10.1080/13696998.2023.2207742
45. Клубукова Д.Л., Крысанова В.С., Полякова К.И., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В., Кокушкин К.А. Экономическое влияние применения трехкомпонентных схем с иксазомибом или карфилзомибом для терапии множественной миеломы у взрослых пациентов. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;6(4):10-19.  
Klabukova D.L., Krysanov V.S., Polyakova K.I., Ermolaeva T.N., Davydovskaya M.V., Kokushkin K.A. Economic effect of the application of three-component schemes with Iksasomib or Carfilsomib for therapy of multiple myeloma in adult patients. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2018;6(4):10-19. (In Russ.)  
DOI 10.30809/phe.4.2018.2

#### Информация об авторах

**Лучинин Евгений Алексеевич**, преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN-код: 7302-3654, Scopus Autor ID: 57220079650, [luchinin.gly10@gmail.com](mailto:luchinin.gly10@gmail.com).

**Журавлева Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ

#### Information about the authors

**Evgeny A. Luchinin**, Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>; eLIBRARY SPIN: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, [luchinin.gly10@gmail.com](mailto:luchinin.gly10@gmail.com).

**Marina V. Zhuravleva**, Doctor of Medical Sciences, Professor; Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Expertise of Me-

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661> e-mail: mvzhuravleva@mail.ru.

**Шелехова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>, [tshellexova@mail.ru](mailto:tshellexova@mail.ru).

**Кокушкин Константин Александрович**, научный руководитель ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, [kokushkinka@gmail.com](mailto:kokushkinka@gmail.com).

**Лучинина Елена Валентиновна**, 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, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, [eluchinina16@mail.ru](mailto:eluchinina16@mail.ru).

dicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 127051; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, [mvzhuravleva@mail.ru](mailto:mvzhuravleva@mail.ru).

**Tatiana V. Shelekhova**, 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, Russia ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>, [tshellexova@mail.ru](mailto:tshellexova@mail.ru).

**Konstantin A. Kokushkin**, research supervisor State Budgetary Institution of the Moscow region «Clinical and Economic, Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry», Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, [kokushkinka@gmail.com](mailto:kokushkinka@gmail.com).

**Elena V. Luchinina**, PhD, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, Researcher ID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, [eluchinina16@mail.ru](mailto:eluchinina16@mail.ru).

Получено / Received: 19.10.2023

Принято к печати / Accepted: 13.05.2024