

*На правах рукописи*



**Лучинин Евгений Алексеевич**

**Фармакоэкономический анализ современной лекарственной терапии  
множественной миеломы**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва-2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Журавлева Марина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Зырянов Сергей Кенсаринович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

**Колбин Алексей Сергеевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» июня 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

На сегодняшний день на долю множественной миеломы приходится 1% от всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире и около 10–15% в структуре гемобластозов. [Каприн А.Д., 2023]. Множественная миелома (ММ) или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) – это клональная В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [Семочкин С.В., 2020]. Орфанное заболевание ММ относится к парапротеинемическим лейкозам. В подавляющем большинстве случаев ММ остается неизлечимой, несмотря на повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на фоне появления в последние годы инновационных препаратов и успехов фармакотерапии. К сожалению, это не спасает пациентов от рецидива и невосприимчивости ко многим препаратам, что сказывается на клиническом исходе этих больных. В Саратовской области в 2023 году абсолютное число заболевших множественной миеломой (код МКБ-10 С90) составило 69 пациента, из которых 33 – мужчины и 36 – женщины (заболеваемость 2,97 и 2,8 случая на 100 тыс. населения соответственно) [А.Д. Каприн, 2023]. Чтобы добиться ответа на лечение и пролонгированного подавления опухоли были разработаны схемы с новыми препаратами, включающие ингибиторы протеасом 2-го поколения (иксазомиб, карфилзомиб) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые ориентированы на длительное непрерывное лечение. Все они входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, но из-за высокой стоимости доступность их ограничена. Для того, чтобы сделать медицинскую помощь пациентам с ММ более доступной, требуется фармакоэкономическое обоснование применяемых схем фармакотерапии. Проведенный анализ научных публикаций показал, что орфанное заболевание миеломная болезнь продолжает оставаться существенным бременем для бюджетов здравоохранения различных стран с разным уровнем экономического развития. Для увеличения эффективности расходования бюджетных средств необходимы дальнейшие фармакоэкономические исследования триплетов с включением таргетных препаратов второй линии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Появление инновационных лекарственных средств позволило значительно повысить эффективность лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (РРММ), однако остается открытым вопрос целесообразности и возможности финансового обеспечения современных дорогостоящих схем фармакотерапии. В этой связи выбор препаратов, с точки зрения фармакоэкономики, становится особенно актуальным. Также представляют значительный интерес фармакоэкономические исследования и сравнительная оценка дорогостоящих схем лечения ММ в различных странах. [Andres M. et al, 2018; Braunlin M. et al, 2021; Chang-Chan DY

et al, 2021]. Экономическая оценка различных схем лечения ММ проводилась разными авторами, как в России, так и за рубежом. В условиях ограниченного финансирования одним из важнейших факторов является определение коэффициента экономической эффективности препаратов. Особенно актуальны фармакоэкономические исследования схем терапии с включением препаратов второй линии для лечения РРММ. За последние 5 лет оценка экономической эффективности современных таргетных препаратов второй линии проводилась в исследованиях в Португалии, США, Китае, России и в других странах. [Neves M. et al, 2021; Narsipur N. et al, 2021; Zeng X. et al, 2020; Клабукова Д. Л. и др., 2018]. Фармакоэкономических исследований в РФ явно недостаточно, особенно в условиях появления все новых комбинаций с участием таргетных препаратов второй линии, а также, увеличения длительности лечения. Возможно, уже в ближайшее время могут быть зарегистрированы новые препараты и схемы для длительной терапии, которые также потребуют фармакоэкономического обоснования.

### **Цель и задачи исследования**

Оптимизировать подходы к фармакотерапии множественной миеломы на основе фармакоэкономического анализа противоопухолевой лекарственной терапии пациентов гематологических отделений в медицинских организациях Саратовской области, а также разработать «калькулятор» для поддержки принятия организационных и врачебных решений.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем лекарственной терапии РРММ, на основе данных международных мультицентровых РКИ и определить доминантные схемы лечения – анализ «затраты-эффективность» с последующим «анализом чувствительности» полученных данных.
2. Провести инкрементальный анализ на основе полученных данных о стоимости и эффективности таргетных препаратов для второй линии терапии орфанного заболевания ММ.
3. Провести фармакоэпидемиологический анализ лекарственного обеспечения таргетными препаратами второй линии и доступные источники финансирования фармакотерапии пациентов РРММ в условиях реальной клинической практики в медицинских организациях (МО) Саратовской области.
4. Провести анализ оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) случаев госпитализации пациентов с РРММ в МО Саратовской области с назначением таргетных препаратов второй линии в условиях дневного и круглосуточного стационаров.
5. Рассчитать стоимость годового курса наиболее часто используемых схем с включением таргетных препаратов второй линии с последующим анализом «влияния на бюджет» здравоохранения Саратовской области.
6. Разработать «калькулятор» для поддержки принятия организационных и врачебных

решений при организации лекарственного обеспечения пациентов с РРММ на основе применения современных таргетных препаратов второй линии.

### **Научная новизна**

Впервые проведен анализ наиболее часто используемых схем терапии второй линии РРММ на основе триплетов (комбинаций трех противоопухолевых ЛП) и их «влияние на бюджет» в МО Саратовской области.

Впервые определены доминантные схемы лечения РРММ в условиях реальной клинической практики в МО Саратовской области на основе анализа «затраты-эффективность» и инкрементального анализа с использованием обобщенных данных международных мультицентровых РКИ.

Впервые разработан «калькулятор» для поддержки принятия организационных и врачебных решений при организации лекарственного обеспечения пациентам с РРММ на основе применения современных таргетных препаратов второй линии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные свидетельствуют о различиях в экономической доступности альтернативных схем лечения ММ и показывают важность научных методов фармакоэкономической оценки при выборе лекарственных препаратов для более рационального и эффективного использования финансовых ресурсов здравоохранения. Материалы диссертационного исследования используются в виде методических рекомендаций в процесс обучения студентов по основной образовательной программе 31.05.01 Лечебное дело и 33.05.01 Фармация, а также ординаторов, аспирантов, врачей-гематологов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации на кафедре профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России. Практическая значимость настоящего диссертационного исследования заключается в возможности использования результатов фармакоэкономического анализа в процессе принятия решения о выборе таргетного лекарственного препарата конкретному пациенту с ММ в Клинике профпатологии и гематологии Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского, а также для совершенствования лекарственного обеспечения пациентов, что подтверждается соответствующим актом внедрения.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужили работы отечественных и зарубежных ученых в области управления и экономики фармации, организации лекарственного обеспечения, фармакоэкономики и доказательной медицины. Был проведён поиск последних данных по лечению РРММ с преимущественным анализом фармакоэкономических исследований. Поиск проводился в крупнейших наукометрических базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU. Запросы осуществлялись по ключевым словам

«фармакоэкономика множественной миеломы», «анализ затраты-эффективность множественной миеломы», «анализ влияния на бюджет множественной миеломы», «pharmacoeconomic analysis of multiple myeloma», «cost-effectiveness analysis of multiple myeloma», «budget impact analysis of multiple myeloma». Горизонт поиска составил последние 10 лет. Исследование проведено на базе Клиники профпатологии и гематологии (КППиГ) ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России города Саратова. Объектом исследования послужили данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности различных схем лечения РРММ на основе триплетов с использованием таргетных препаратов второй линии. В ходе исследования применялись следующие методы: систематизация на этапе изучения нормативно-правовых актов, регулирующих оплату лекарственной терапии в рамках Программы государственных гарантий; маркетинговый анализ при исследовании доступности и потребления таргетных препаратов второй линии для лечения РРММ в МО Саратовской области. В дальнейшем вышеперечисленные методы были применены при проведении фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», инкрементального анализа. Обработка результатов осуществлена с использованием современных математических методов и электронной таблицы Microsoft Office Excel в среде Microsoft Windows.

#### **Личный вклад автора**

Все данные, изложенные в диссертации, проанализированы и рассчитаны автором и являются его самостоятельным трудом. Выбор темы, постановка цели и задач, сбор данных для клинико-экономического анализа проведены лично автором, а также проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по лечению множественной миеломе. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основе данных международных мультицентровых РКИ и их фармакоэкономического анализа были определены доминантные схемы лечения РРММ.
2. На основе данных о стоимости и эффективности таргетных препаратов второй линии проведен инкрементальный анализ и определены технологии, при применении которых медицинская организация, оказывающая специализированную или высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с РРММ, может получить наибольшую выгоду.
3. На основе фармакоэпидемиологического анализа определена доступность и обеспеченность таргетными препаратами второй линии пациентов с РРММ в условиях реальной клинической практики в МО Саратовской области.
4. По данным Тарифного соглашения Программы госгарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2024 год проведен анализ оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) случаев госпитализации пациентов с РРММ с

назначением им таргетных препаратов второй линии.

5. Рассчитана стоимость годового курса каждой из наиболее часто используемых схем фармакотерапии РРММ, а также их «влияние на бюджет» здравоохранения Саратовской области.

6. Использование «калькулятора» для поддержки принятия организационных и врачебных решений поможет МО при организации лекарственного обеспечения пациентов с РРММ с применением современных таргетных препаратов второй линии.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки), а именно, пункту 13, 18 и пункту 19.

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированной информации по изучаемой теме, использованием современных фармакоэкономических методов. Результаты исследования легли в основу научных выводов, изложенных в диссертации. Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Ежегодной конференции, посвященной актуальным вопросам технологий здравоохранения и инновационным стратегиям фармакотерапии на современном этапе «Лекарство и технологии здравоохранения» (г. Москва, 01.12.2022 г.); II Ежегодной конференции, посвященной актуальным вопросам технологий здравоохранения и инновационным стратегиям фармакотерапии на современном этапе «Лекарство и технологии здравоохранения» (г. Москва, 30.11.2023 г.); IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (г. Москва, 25.05.2023 г.); VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии и педиатрии «Лекарство и дети» (г. Москва, 18.04.2024 г.), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической гематологии» (г. Саратов, 23.03.2024 г.); на III Конференции «Лекарство и технологии здравоохранения» (г. Москва, 28.11.2024 г.), VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии и педиатрии «Лекарство и дети» (г. Москва, 17.04.2025 г.). Апробация диссертации проведена на заседании Проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, протокол № 5 от 29.10.2025 г.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации и по результатам исследования автором опубликовано 15 печатных работ в том числе: 3 научные статьи в журналах, которые включены в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета; 1 научная статья в международной

индексируемой базе данных Scopus; 11 статей – в иных печатных изданиях.

### **Внедрение результатов научных исследований**

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России для студентов, проходящих обучение по основной образовательной программе 31.05.01- Лечебное дело и 33.05.01- Фармация; ординаторов, аспирантов, врачей-гематологов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации, а также в практической деятельности Клиники профпатологии и гематологии СГМУ.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста. Структура диссертации включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Диссертация проиллюстрирована 28-ю таблицами и 7-ю рисунками. Библиографический указатель включает 164 источника, из них - 52 на русском языке и 112 – на английском.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено в полном соответствии с этическими и деонтологическими принципами, изложенным в Хельсинкской Декларации и решением экспертного совета Высшей аттестационной комиссии по медицине, со стандартом надлежащей клинической практики (Good clinical practice – GCP), Федеральным законом от 12 апреля 2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

#### **Материалы исследования:**

1. Компьютерные наукометрические базы данных о международных РКИ.
2. Ресурсы информационной системы в сфере закупок (URL: <https://zakupki.gov.ru>) в рамках тендеров по 5 МНН основных препаратов, используемых для лечения рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы (даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб, элотузумаб, леналидомид) для медицинских организаций Саратовской области за 2022г.г.
3. Данные Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на ЛП.
4. Тарифное соглашение Программы госгарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ОМС) в Саратовской области; реестр оплаты счетов Территориальным фондом обязательного медицинского страхования Саратовской области (реестр счетов Территориального фонда обязательного медицинского страхования Саратовской области представлен по запросу) оказания специализированной

медицинской помощи в стационарных условиях пациентам с диагнозом МКБ-10 С90 в медицинских организациях Саратовской области за период 2022 г.г.

5. Данные о ВВП России Федеральной службы государственной статистики. (URL: <http://www.gks.ru>) для определения порога готовности платить.

**Исследование включало в себя четыре этапа:**

1. Проведение систематического анализа с целью выявления доказательств экономической эффективности новых методов лечения РРММ в PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar; Pubmed Cochrane; а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU и Российской государственной библиотеке (отдел диссертаций).

2. Проведение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», «инкрементального анализа», «порога готовности платить», а также, разработка «калькулятора» для поддержки принятия организационных и врачебных решений при организации лекарственного обеспечения пациентов с РРММ на основе применения современных таргетных препаратов второй линии.

3. Анализ затрат на лечение по тарифам ТФОМС по Саратовской области с применением КСГ в условиях дневного и круглосуточного стационаров [URL: <http://www.sartfoms.ru/tarifagreement/tarif.htm> (дата обращения 17.09.2024)].

4. Анализ обеспеченности лекарственными препаратами пациентов орфанным заболеванием множественная миелома в МО Саратовской области.

В ходе систематического обзора было показано, что, благодаря достижениям в области фармакотерапии, показатели выживаемости при ММ за последние 20 лет значительно увеличились (с 17,8% до 25%). [Andres M. et al, 2018; Braunlin M. et al, 2021; Chang-Chan DY et al, 2021]. Однако, успехи в лечении оказались сопряжены с возросшими финансовыми затратами. В настоящем исследовании изучены экономические затраты на лечение пациентов с РРММ различными схемами с использованием таргетных препаратов второй линии с последующим включением полученных данных в расчеты по классической методике фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность». При разработке дизайна исследования учитывали прямые медицинские затраты 1-го уровня, т.е. стоимость лекарственных препаратов, входящих в схему лечения. Затраты на введение препаратов не учитывались в виду их незначительной стоимости по сравнению со стоимостью таргетного препарата и не влияли на конечные результаты исследования. Фармакоэкономический анализ проводился с учетом интересов лечебного учреждения и системы здравоохранения в целом. Цены на лекарственные препараты, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от 15 января 2025 № 10-р), установлены на основании Государственного реестра

предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, публикуемом на официальном сайте Минздрава России. При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на все лекарственные препараты, включенные в схему фармакотерапии, с учетом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Расчеты были выполнены исходя из формы выпуска ЛП и первичной упаковки препаратов и количества препарата на 1 введение при условии полного расхода лекарственного препарата. При расчете дозы препарата по весу или площади поверхности тела пациента, была принята площадь поверхности тела 1,87 м<sup>2</sup> и вес 75 кг, что соответствует средним значениям, принятым в международных исследованиях. [Moreau P. et al, 2016]

В качестве **критерия эффективности** лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП). В качестве основного источника информации о ВБП использовались Клинические рекомендации по Множественной миеломе, 2024г (ID:144\_2 от 22.01.2025) которые, в свою очередь, опираются на данные международных РКИ III фазы - ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2.

**Анализ «затраты-эффективность».** После анализа затрат и анализа эффективности целевых препаратов второй линии для каждой схемы фармакотерапии РРММ были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность» по формуле:

$$CER = C/Ef, \text{ где}$$

CER – показатель эффективности затрат; C – затраты; Ef – эффективность лечения;

При расчете коэффициента «затраты/эффективность» были получены следующие результаты (Таблица 1).

Таблица 1 - Расчет «затраты-эффективность» триплетов с целевыми препаратами второй линии

Препарат, МНН	Стоимость фармакотерапии (руб.)	Показатель эффек-ти, ВБП (мес.)	Коэффициент «затраты/эффективность»
Даратумумаб	5 535 387,93	45,8	<b>120860, 00</b>
Иксазомиб	3 117 686,7	20,6	151344,01
Элотузумаб	5 452 527,13	19,4	281058,10
Карфилзомиб	3 892 335,04	26,3	147997,53

В ходе исследования было показано, что несмотря на то, что препарат даратумумаб является самым дорогостоящим, лечение им оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности.

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности был выполнен методом многократного изменения эффективности или стоимости ЛС. В результате схема с использованием даратумумаба оставалась наиболее затратно-эффективной по сравнению со схемами с включением иксазомиба, элотузумаба или. Выводы, полученные при анализе

«затраты-эффективность», были подтверждены результатами вероятностного анализа чувствительности. На основании данных по стоимости и эффективности таргетных препаратов второй линии был разработан **калькулятор**, позволяющий прогнозировать наиболее экономически выгодную схему фармакотерапии при возможном изменении стоимости препаратов.

**Инкрементальный анализ.** Проведенный инкрементальный анализ ICER (incremental cost-effectiveness ratio) показывает дополнительные затраты для производства эффекта, который будет больше, чем при применении наиболее эффективной из альтернативных технологий. [С.Ч.Джалалов, 2020]. Расчеты производились по формуле:

$$ICER = (C1 - C2) / (Ef1 - Ef2), \text{ где}$$

ICER – показатель приращения эффективности затрат; C1 – затраты при использовании рентабельного режима химиотерапии; C2 – затраты при использовании «менее затратно-эффективного»; Ef1 и Ef2 – эффективность лечения при использовании соответственно рентабельного и «менее затратно-эффективного» препарата.

Таблица 2 - Расчет инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности триплетов с таргетными препаратами второй линии

Препарат, МНН	ΔС — инкрементные затраты (руб.)	ΔЕ — инкрементная эффективность, ВВП	ICER (ΔС/ΔЕ) *
Элотузумаб	82860,8	26,4	3138,67
Карфилзомиб	1643052,89	19,5	84259,12
Иксазомиб	2417701,23	25,2	95940,53

\*ICER (ΔС/ΔЕ) — инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности, рассчитанный на одного пациента, для различных стратегий лечения

При включении в схему лечения элотузумаба стоимость дополнительной единицы эффективности по сравнению с иксазомибом и карфилзомибом оказалась наименьшей, что позволяет с экономической точки зрения поставить его на следующее место после даратумумаба предпочтительных препаратов для лечения РРММ. В случае, когда необходимо затратить дополнительные средства на достижение эффекта от лечения, нужно выяснить приемлемость технологии и оценить готовность населения за неё платить. Решение этой задачи обеспечивает анализ «порог готовности платить», отражающий затраты, которые государство готово потратить на достижение определённого терапевтического эффекта. В РФ «порог готовности платить» по одной из методик рассчитывают путем умножения ВВП на душу населения на три. [Ягудина Р.И., 2015]. В соответствии с ней «порог готовности платить» в РФ в 2023 году составил 3 506 723,1 руб. (1 168 907,7 руб. x 3) (или 13751,86\$ x 3 x 85,00 руб.) (Без учета информации по Донецкой Народной Республике, Луганской Народной Республике, Запорожской и Херсонской областям) [Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru>]. Т.е. если дополнительная единица эффективности будет стоить в менее 3 506 723,1 руб. в год, то ее применение допустимо.

**Анализ «влияния на бюджет»** - это дополнение к анализу «затраты–эффективность», который позволяет определить какой экономический эффект (на бюджет лечебного учреждения или на систему здравоохранения в целом) оказывает та или иная фармакотерапия, и сравнить эти данные с уже применяемыми технологиями. При выполнении анализа «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis – BIA) были использованы Клинические рекомендации по лечению ММ, 2024г., а также Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам России [URL: <http://government.ru/docs/all/151778> (дата обращения 03.02.24)]. Горизонт исследования составил 1 год, что было связано с общепринятым способом формирования бюджета.

Расчета «влияния на бюджет» проводится по следующей формуле:

$BIA = Efec(1) - Efec(2)$ , где

BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении; Efec (1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии (1) сравнения, в денежном выражении; Efec (2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии (2), в денежном выражении. [Yagudina R. et al 2017]

Таблица 3 - Расчет затрат на терапию ММ в условиях дневного стационара

Варианты терапии, схемы	Кол-во госпитализаций за 1 цикл	Код КСГ	Стоимость госпитализации и по тарифам КСГ, руб.	Количество госпитал-й в год	Суммарные затраты за 1 год, руб.
VCD (цикл 21 день)	1 (11 дней)	ds19.073	85306,00	17	1 450 202,00
Dara-Rd (цикл 28 дн.)	1 (3 дня)	ds19.075	397922,50	13	5 172 992,50
IxaRd (цикл 28 дней)	1 (15 дней)	ds19.073	85306,00	13	1 108 978,00
EloRd (цикл 28 дней)	1 (15 дней)	ds19.077	437390,80	13	5 686 080,40
KRd (цикл 28 дней)	1 (16 дней)	ds19.077	437390,80	13	5 686 080,40

Наиболее часто назначается схема бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (VCD). Однако в последние годы все чаще применяются схемы с назначением высокоинтенсивной и высокодозной химиотерапии с включением таргетных препаратов второй линии. [Птушкин В.В. и др., 2022; Beurden-Tan CHY et al, 2017; Knopf K.V. et al., 2014; Scott K. et al., 2016; Dimopoulos MA. Et al 2018]. Затраты на госпитализацию рассчитывались согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов по Саратовской области [URL: <http://www.sartfoms.ru/tarifagreement/tarif.htm> (дата обращения 17.09.2024)].

Таблица 4 - Расчет затрат на терапию ММ в условиях круглосуточного стационара

Варианты терапии, схемы	Кол-во госпитализаций за 1 цикл	Код КСГ	Стоимость госпитализации по тарифам КСГ, руб.	Количество госпитал-й в год	Суммарные затраты за 1 год, руб.
VCD(цикл 21 день)	1 (11 дней)	st 19.098	142717,00	17	2 426 189,00
Dara-Rd (цикл 28 дн.)	1 (3 дня)	st 19.100	366179,80	13	4 760 337,40

Продолжение Таблицы 4

IxaRd (цикл 28 дней)	1 (15 дней)	st 19.101	446073,80	13	5 798 959,40
EloRd (цикл 28 дней)	1 (15 дней)	st 19.101	446073,80	13	5 798 959,40
KRd (цикл 28 дней)	1 (16 дней)	st 19.101	446073,80	13	5 798 959,40

При расчетах учитывалась и эффективность каждой из применяемых схем. Среди сравниваемых схем VCD и Dara-Rd наибольшие прямые затраты в условиях дневного стационара были при применении схемы с включением даратумумаба – 5 172 992,50 руб.

Суммарные прямые затраты для схемы VCD были в 3,6 раза ниже и составили 1 450 202,00 руб. в расчете на одного пациента. Однако, эффективность схемы Dara-Rd в 4,9 раза выше эффективности схемы VCD: показатель ВВП для схемы Dara-Rd составил 45,8 мес., а для схемы VCD - 9,3 мес. Следовательно, в условиях дневного стационара с учетом затрат по КСГ для достижения эффекта от применения схемы VCD, сравнимого с эффективностью схемы Dara-Rd, потребуется дополнительное вложение денежных средств, превышающих исходные затраты в 4,9 раза. Тогда суммарная эффективность схемы VCD составит:

$$\text{Efec (VCD)} = 1\,450\,202,00 \text{ руб.} \cdot 4,9 = 7\,105\,989,80 \text{ руб.}$$

Влияние на бюджет рассчитывается по формуле:

$$\text{BIA} = \text{Efec (VCD)} - \text{Efec (Dara-Rd)}$$

$$\text{BIA} = 7\,105\,989,80 - 5\,172\,992,50 \text{ руб.} = 1\,932\,997,30 \text{ руб.}$$

Для достижения сравнимого эффекта в условиях круглосуточного стационара с учетом затрат по КСГ влияние на бюджет составит:

$$\text{BIA} = \text{Efec (VCD)} - \text{Efec (Dara-Rd)}$$

$$\text{BIA} = (2\,426\,189,00 \cdot 4,9) \text{ руб.} - 4\,760\,337,40 \text{ руб.} = 11\,888\,326,10 \text{ руб.} - 4\,760\,337,40 \text{ руб.} = 7\,127\,988,70 \text{ руб.}$$

Предпочтительной, с позиции анализа влияния на бюджет, считается технология, суммарные затраты на которую ниже - в нашем случае это схема Dara-Rd. Использование схемы с включением препарата даратумумаб является более предпочтительной стратегией, с точки зрения анализа «влияние на бюджет» и позволяет сохранить значительные бюджетные средства (1 932 997,30 руб. в пересчете на год в условиях дневного стационара и 7 127 988,70 руб. в условиях круглосуточного стационара), при этом на сэкономленные средства можно дополнительно пролечить по данной схеме 2-х пациентов в условиях круглосуточного стационара в течение 1 года.

#### **Анализ затрат на лечение РРММ по тарифам ОМС с применением клинико-статистических групп (КСГ).**

С целью оценки возможности оплаты лечения пациентов с РРММ из средств ТФОМС Саратовской области согласно модели КСГ были рассчитаны затраты на 1 случай лечения таргетными

противомиеломными препаратами второй линии в составе триплетов с включением леналидомида и дексаметазона. Тарифы, установленные на территории Саратовской области в 2024 г., рассчитаны на основании Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. [URL: <http://www.sartfoms.ru/tarifagreement/tarif.htm> (дата обращения 17.09.2024)]. Стоимость схем терапии была рассчитана на основе клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению к ЛП. Лечение пациентов с РРММ проходит в условиях круглосуточного или дневного стационаров.

Оплата медицинской помощи осуществляется за законченный случай лечения заболевания (1 госпитализация). В перерывах между циклами введения препаратов пациент может как оставаться в стационаре, так и выписываться из него и находиться дома. Некоторые особенности в расчетах коснулись карфилзомиба - поскольку по инструкции он вводится 2 дня подряд (1–2-й, 8-9-й и 15–16-й дни цикла), то в соответствии с положениями методических рекомендаций в сфере ОМС, 1 случай с минимальной длительностью (1–3 дня) включает в себя расходы минимум на 2 введения карфилзомиба. Таким образом, при расчетах минимальная длительность 1 законченного случая для таргетных препаратов второй линии может составлять 1–3 дня, а максимальная – соответствовать длительности цикла 28 дней, т.к. оплата 1 случая по соответствующим КСГ осуществляется за случай длительностью до 30 дней включительно. Расходы на терапию РРММ в условиях *дневного* стационара в расчете на 1 пациента в течение 1 года с использованием триплетов с дексаметазоном и леналидомидом в 2024 г. составляют для иксазомиба 1 108 978,00 руб., для даратумумаба 5 172 992,50 руб., для карфилзомиба и для элутузумаба – по 5 686 080,40 руб. Аналогично для *круглосуточного* стационара расходы составляют для иксазомиба карфилзомиба и элутузумаба по 5 798 959,40 руб., для даратумумаба 4 760 337,40 руб. Согласно действующей модели КСГ на 2024 г. оплата их применения осуществляется в рамках групп st19.100–st19.102 круглосуточного и ds19.071–ds19.074 дневного стационаров. Однако, поскольку оплата 1 случая по КСГ возможна при кодировании только по одному МНН, то при одновременном назначении нескольких ЛП в составе триплета полная схема терапии оплачивается из средств ОМС и других источников. Предполагается, что наиболее дорогостоящий таргетный компонент схем терапии будет оплачиваться по КСГ, а второй компонент триплета (например, леналидомид) будет обеспечен за счет средств федерального бюджета по программе Высокозатратных нозологий (ВЗН) в рамках централизованных закупок Минздрава РФ, что подразумевает совмещение каналов финансирования. Показано, что в большинстве случаев затраты на 1 случай лечения таргетными препаратами второй линии в расчете на 1 введение при минимальной длительности госпитализации (1–3 дня) покрываются средним тарифом на соответствующую КСГ.

Стоимость цикла терапии в условиях круглосуточного стационара в МО Саратовской области в большинстве случаев укладывается в тариф, за исключением случаев с включением в схему лечения иксазомиба в условиях дневного стационара (так, стоимость года терапии по КСГ для ds19.073 составляет 1 108 978 руб., тогда как стоимость года лекарственной терапии по схеме согласно инструкции составляет

3 117 686,7 руб., при этом потери бюджета МО составят 2 008 708,70 руб.). Иксазомиб и леналидомид с возможностью амбулаторного применения за счет формы выпуска для приема внутрь могут закупаться из средств регионального бюджета субъектов РФ (в соответствии с постановлением Правительства РФ № 890 от 30.07.1994 для обеспечения части пациентов по Региональному льготному обеспечению (РЛО). Логично, что именно форма выпуска является существенным ограничением для закупок даратумумаба, карфилзомиба и элотузумаба по региональной льготе и более подходит для введения в стационарных условиях. Таким образом, источниками финансирования лечения РРММ схемами с включением таргетных препаратов второй линии являются ОМС, РЛО и ВЗН. В настоящее время терапия триплетами не может быть оплачена из одного источника, необходима их комбинация. Применение триплета с иксазомибом характеризуется наибольшими затратами МО в терапии пациентов с РРММ. Установленные в действующей модели КСГ тарифы сохраняют возможности оплаты лечения с применением дорогостоящих ЛП за счет средств ОМС в комбинации с программой ВЗН или РЛО. Проведенный анализ действующих тарифов показал тенденцию к комбинации нескольких источников финансирования, что позволяет обеспечить современными дорогостоящими таргетными препаратами всех нуждающихся пациентов.

#### **Обеспеченность лекарственными препаратами пациентов с множественной миеломой в МО Саратовской области**

При анализе программ регионального льготного обеспечения (РЛО) было установлено, что в 2022 году (в 2023 году закупки не производились, за 2024 год – нет данных) за счет средств субъектов РФ – Министерства здравоохранения Саратовской области - были закуплены леналидомид, иксазомиб и циклофосамид. Источники финансирования других препаратов представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Препараты, закупаемые для лечения пациентов ММ в Саратовской области с указанием источника финансирования

<b>Препарат</b>	<b>Кол-во упаковок</b>	<b>Стоимость упаковки (с НДС) (руб.)</b>	<b>Общая сумма закупки (руб.)</b>	<b>Источник финансирования</b>
Леналидомид (25 мг №21)	6	13482,02	1 698 734,52	МЗ Саратовской обл.
	59	8815,99	10 923 011,61	Федеральный бюджет РФ (по программе ВЗН)
	10	7619,58	1 600 111,80	КППиГ СГМУ
Даратумумаб (20 мг/мл-20 мл, №1)	74	71197,40	5 268 607,60	Федеральный бюджет РФ (по программе ВЗН)
	30	78316,11	234948,33	КППиГ СГМУ
Иксазомиб (4 мг №3)	37	73232,50	8 128 807,50	МЗ Саратовской обл.
	24	81130,26	8 841 378,72	КППиГ СГМУ

Продолжение Таблицы 5

Карфилзомиб (60 мг №1фл.)	250	76567,80	19 141 950,00	КППиГ СГМУ
Элотузумаб (400 мг №1фл.)	96	88352,00	8 481 792,00	КППиГ СГМУ
Циклофосфамид (200 мг №1)	10000	103,07	1 037 000,00	КППиГ СГМУ
	80	16,27	65080,00	МЗ Саратовской обл.

Таким образом, на основные препараты (включая таргетные второй линии) для лечения ММ Клиника профпатологии и гематологии в год затратила 39 337 180,85 руб., Минздрав Саратовской области – 9 892 622,02 руб. и МЗ РФ – 16 191 619,21 руб. Итого за весь 2022 год на основные лекарственные препараты для пациентов с ММ Саратовской области было потрачено 65 421 422,08 руб. При этом, обеспеченность таргетными препаратами второй линии по статистическим данным 2021 года была одна из самых низких среди Федеральных округов РФ. Разница между Федеральными округами в обеспеченности ЛП при ЗНО в 2021 году достигала пятикратного размера с минимумом в 21840 рублей на человека в Приволжском федеральном округе и максимумом в 112163 рублей на 1 пациента в Северо-Западном федеральном округе [Линник С.А., 2023]. По результатам нашего исследования, к 2022 году обеспеченность таргетными препаратами второй линии в Саратовской области повысилась и достигла приблизительно 80 %.

**Прогностический калькулятор.** После вычисления коэффициента «затраты/эффективность» 4-х схем лечения РРММ на основе таргетных препаратов второй линии был создан калькулятор расчета относительности стоимости препаратов в зависимости от коэффициента «затраты/эффективность» (Таблица 6).

Таблица 6 - Исходное состояние

Препарат	CER	Затраты	Дисконтирование %	Эфф-ть	%
Даратумумаб	120 860,00	5 535 387,93	100,00	45,8	100,00
Карфилзомиб	147 997,53	3 892 335,04	100,00	26,3	100,00
Иксазомиб	151 344,01	3 117 686,70	100,00	20,6	100,00
Элотузумаб	281 058,10	5 452 527,13	100,00	19,4	100,00

Таблица 7- Снижение стоимости элотузумаба на 57% (для достижения одинаковой с даратумумабом CER)

Препарат	CER	Затраты	Дисконтирование %	Эфф-ть	%
Даратумумаб	<b>120 860,00</b>	5 535 387,93	100,00	45,8	100,00
Карфилзомиб	147 997,53	3 892 335,04	100,00	26,3	100,00
Иксазомиб	151 344,01	3 117 686,70	100,00	20,6	100,00
Элотузумаб	<b>120 854,98</b>	2 344 586,67	43,00	19,4	100,00

Так, например, снижение стоимости элотузумаба на 57% (Таблица 7) приводит к сопоставимому с даратумумабом значению CER (~ 120 000), т.е. снижение стоимости

элотузумаба на 57% позволило бы рассматривать его, как альтернативу даратумумабу. Применение «калькулятора» поможет в принятии организационных и врачебных решений при закупке лекарственных препаратов. Проводимое исследование можно рассматривать как шаг к улучшению лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов с РРММ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Множественная миелома или плазмоклеточная миелома – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Заболевание, относится к орфанным парапротеинемическим лейкозам. Особенностью данной нозологии является рецидивирующий характер течения. В последние годы часто удается улучшить прогноз ММ благодаря расширению доступности своевременной диагностики и внедрению в клиническую практику новых более эффективных препаратов и схем лечения, а также улучшению контроля осложнений и побочных эффектов. Благодаря появлению новых таргетных препаратов второй линии и их включению в двойные и тройные лекарственные комбинации, возможности противомиеломной терапии РРММ значительно расширились. Множественная миелома постепенно переходит из разряда прогрессирующей неизлечимой болезни в управляемое заболевание. Целью настоящего исследования явилась оптимизация подходов к фармакотерапии множественной миеломы на основе клинико-экономического анализа противоопухолевой лекарственной терапии пациентов гематологических отделений в медицинских организациях Саратовской области, а также разработка «калькулятора» для поддержки принятия организационных и врачебных решений. Новые лекарственные препараты: карфилзомиб, иксазомиб, даратумумаб и элотузумаб - повышают показатель ВВП. Во многих странах Европы и Америки эти препараты были включены в стандартную фармакотерапию РРММ. 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 учетом многочисленных вариантов фармакотерапии РРММ клинико-экономический анализ важен для выбора схем 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. Согласно международным литературным данным, полученным из Medline, Scopus, Web of Science, PubMed, в настоящее время отсутствуют актуальные сводные данные по оценке экономической эффективности лечения РРММ. 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 не одинаково эффективны и значительно различаются 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 второй линии 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 РРММ, 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 РРММ необходимо продолжать, что позволит оказывать эффективную помощь и повысить выживаемость большего количества пациентов. В настоящем исследовании изучены экономические затраты на лечение больных РРММ различными схемами с использованием таргетных препаратов второй линии с последующим включением полученных данных в расчеты по классической методике 98 анализа «затраты фармакоэкономической эффективности». При разработке дизайна исследования учитывали прямые медицинские затраты 1-го уровня, т.е. стоимость лекарственных препаратов, входящих в схему лечения. Затраты на введение препаратов не учитывались в виду их незначительной стоимости по сравнению со стоимостью таргетного препарата и не влияли на конечные результаты исследования. Структура расходов на круглосуточный стационар также не была включена в прямые медицинские затраты, т.к. при сравнении различных схем лечения данные расходы были одинаковы и не влияли на результат исследования. Дисконтирование не производилось, т.к. все затраты рассчитывались на текущий год. Фармакоэкономический анализ проводился с учетом интересов лечебного учреждения и системы здравоохранения в целом. Цены на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от 15 января 2025 № 10-р), установлены на основании Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, публикуемом на официальном сайте Минздрава РФ. С целью выявления доказательств экономической эффективности новых методов лечения РРММ мы провели поиск в PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Web of Science, Scopus, Google Scholar (<https://www.scholar.google.ru/>); а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU и Российской государственной библиотеке (отдел диссертаций). Запросы осуществлялись по ключевым словам: «фармакоэкономика множественной миеломы», «фармакоэкономический анализ множественной миеломы», «клинико-экономический анализ множественной миеломы», «анализ затраты-эффективность множественной миеломы», «анализ

влияния на бюджет множественной миеломы», «cost-effectiveness multiple myeloma» и «multiple myeloma and economic». Горизонт поиска составил 10 лет. В результате поиска мы выделили 21 научную работу, причем, большинство работ вышло в последние 5 лет. В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП), который является наиболее распространенной первичной конечной точкой в современных клинических исследованиях. ВБП позволяет быстрее оценить эффективность препарата и может служить ранним индикатором, несмотря на то, что не оценивает выживаемость напрямую. В качестве основного источника информации о ВБП использовались действующие Клинические рекомендации по Множественной миеломе, которые, в свою очередь, опираются на данные международных РКИ III фазы - ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2. При расчете коэффициентов «затраты-эффективность» были получены следующие результаты: наиболее экономически эффективной является схема с включением даратумумаба, CER которой составил 120860. (Для сравнения: CER иксазомиба - 151344,01, CER элотузумаба - 281058,10, CER карфилзомиба - 147997,53). Несмотря на то, что препарат даратумумаб является самым дорогостоящим, лечение триплетом с его включением оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности. При выполнении вероятностного анализа методом многократного изменения стоимости и эффективности триплетов с включением таргетных препаратов, схема с применением даратумумаба оставалась более дешевой и эффективной по сравнению со схемами с включением иксазомиба, элотузумаба или карфилзомиба – альтернативами по показателю эффективности ВБП. Выводы, полученные в основном сценарии, были подтверждены результатами вероятностного анализа чувствительности. В клинических рекомендациях по лечению ММ 2024 года нет четких указаний на критерии выбора таргетных препаратов при РРММ. Наше исследование является методологической основой для принятия врачебного решения при назначении ЛП. На основании данных по стоимости и эффективности таргетных препаратов второй линии был разработан «калькулятор», позволяющий прогнозировать наиболее экономически выгодную схему при возможном изменении стоимости препаратов. Был проведен инкрементальный анализ, который показывает сколько потребуется дополнительных затрат для того, чтобы добиться такого эффекта, который будет более выраженным, чем при применении наиболее эффективной из сравниваемых технологий. В нашем случае, если исходить из ICER, мы видим, что лечение с включением иксазомиба обеспечивает дополнительный месяц без прогрессирования за 95940,53 рублей, карфилзомиба – за 84259,12 рублей, а элотузумаба – за 3138,67 рублей. Следовательно, при включении в схему лечения элотузумаба стоимость дополнительной единицы эффективности по сравнению с даратумумабом оказалась наименьшей, что позволяет с экономической точки зрения поставить его на следующее место после даратумумаба предпочтительных препаратов для лечения РРММ. Проведенный анализ влияния на бюджет – это дополнение к анализу

«затраты/эффективность», который позволяет определить экономический эффект (на бюджет лечебного учреждения или на здравоохранение в целом) от той или иной схемы фармакотерапии и сравнить эти данные с уже применяемыми технологиями. В дизайне анализа «влияния на бюджет» мы ориентировались в первую очередь на затраты системы здравоохранения РФ и их возмещение из фонда обязательного медицинского страхования (ОМС). При выполнении анализа «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis – BIA) были использованы Клинические рекомендации по лечению ММ, 2024г. Горизонт исследования составил 1 год, что было связано с общепринятым способом формирования бюджета, а также с ежегодно обновляемой Программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам РФ. Затраты на лечение были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен, Постановления Правительства Саратовской области от 29 декабря 2023 г. N 1272-П «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» и тарифных соглашений ТФОМС и Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2023 № 2353 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов". В качестве критерия эффективности использовали ВБП, оцениваемую по результатам международных РКИ. В исследовании было показано, что использование триплета с включением препарата даратумумаб является наиболее предпочтительным с точки зрения анализа «влияние на бюджет» и позволяет сохранить значительные бюджетные средства (1 932 997,30 руб. в пересчете на год в условиях дневного стационара и 7 127 988,70 руб. в условиях круглосуточного стационара), при этом на сэкономленные средства можно пролечить по данной схеме 2-х пациентов дополнительно в условиях круглосуточного стационара в течение 1 года. С целью оценки возможности оплаты лечения больных РРММ из средств ТФОМС Саратовской области согласно модели КСГ были проведены расчеты затрат на один случай лечения таргетными препаратами второй линии, включенными в состав тройных схем терапии ММ – триплетов с леналидомидом и дексаметазоном. В расчетах учитывалась длительность госпитализации, которая влияла на тарифы, установленные в регионе. Проведенный анализ показал, что триплет с включением иксазомиба характеризуется наибольшими затратами МО в терапии пациентов с ММ. Установленные тарифы по программе Госгарантий позволяют оплачивать лечение с применением дорогостоящих ЛП за счет средств ОМС. Кроме этого, пациенты могут получать необходимые препараты по программам ВЗН или РЛО. Проведенный анализ показал, что триплет с включением иксазомиба характеризуется наибольшими затратами МО в терапии пациентов с ММ. Установленные тарифы по программе Госгарантий позволяют оплачивать лечение с применением дорогостоящих ЛП за счет средств ОМС. Кроме этого, пациенты могут получать необходимые препараты по программам ВЗН или РЛО. Анализ действующих тарифов показал тенденцию к

снижению оплаты случаев госпитализации, особенно в условиях дневного стационара, и недофинансированию МО, что не может не сказаться на их работе. Наиболее выгодная технология для МО в условиях дневного стационара (что не всегда приемлемо) – лечение карфилзомибом, элотузумабом и даратумумабом – в среднем, до 4-5 млн. прибыли в год, и наименее выгодно лечить иксазомибом – убыток до 2 млн. рублей. В условиях круглосуточного стационара наиболее экономически выгодно лечение с применением карфилзомиба, иксазомиба и даратумумаба – в среднем, выгода до 4 млн. рублей в год. При анализе программ регионального льготного обеспечения (РЛО) было установлено, что в 2022 году за счет средств субъектов РФ – Министерства здравоохранения Саратовской области - были закуплены препараты: - Леналидомид (25 мг №21) в количестве 126 капсул (6 упаковок) по цене 13482,02 руб. на общую сумму 1 698 734,52 руб. (с учетом НДС) - Иксазомиб (4 мг №3) в количестве 111 капс (37 упаковок) по цене 73232,50 руб. на общую сумму 8 128 807,50 руб. (с учетом НДС) - Циклофосфамид (50мг №50) в количестве 4000 таб. (80 упаковок) по цене 16,27 руб. на общую сумму 65080 руб. (с учетом НДС). Кроме этого, были проанализированы государственные закупки за счет средств Федерального бюджета РФ (по программе ВЗН) с поставкой в 2022 г. По данной программе были закуплены: - Леналидомид (25 мг №21) – 1239 капс. по цене 8815,99 руб. (с учетом НДС) на общую сумму 10 923 011,61 руб. - Даратумумаб (20 мг/мл-20 мл) – 74 флакона по цене 71197,40 руб. на общую сумму 5 268 607,60 руб. (с учетом НДС) При этом Клиника профпатологии и гематологии СГМУ затратила на закупку основных лекарственных препаратов для лечения РРММ: - Иксазомиб (4 мг №3) в количестве 72 капс (24 упаковки) по цене 81130,26 руб. на общую сумму 8 841 378,72 руб. (с учетом НДС и ТН) - Даратумумаб (20 мг/мл-20 мл) – 30 флаконов по цене 78316,11 руб. на общую сумму 234948,33 руб. (с учетом НДС и ТН) - Карфилзомиб (60 мг №1фл.) - 250 флаконов по цене 76567,80 руб. на общую сумму 19 141 950,00 руб. (с учетом НДС и ТН) - Леналидомид (25 мг №21) – 210 капс. по цене 7619,58 руб. (с учетом НДС и ТН) на общую сумму 1 600 111,80 руб. - Элотузумаб (400 мг №1 фл.) – 96 флаконов по цене 88352,00 руб. (с учетом НДС и ТН) на общую сумму 8 481 792,00 руб. - Циклофосфамид (200 мг №1) – 10000 флаконов по цене 103,07 руб. (с учетом НДС и ТН) на общую сумму 1 037 000,00 руб. Таким образом, на основные препараты (включая таргетные второй линии) для лечения РРММ Клиника профпатологии и гематологии затратила 39 337 180,85 руб., Минздрав Саратовской области – 9 892 622,02 руб. и МЗ РФ – 16 191 619,21 руб. Итого на весь 2022 год на основные лекарственные препараты для пациентов с РРММ по Саратовской области было потрачено 65 421 422,08 руб. При этом, обеспеченность таргетными препаратами второй линии в 2021 году была одна из самых низких среди всех Федеральных округов РФ. Однако, к 2022 году, по нашим данным, закупка необходимых для лечения РРММ таргетных лекарственных препаратов второй линии в Саратовской области приблизилась к 80%.

## ВЫВОДЫ

1. При проведении фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в МО Саратовской области была выявлена доминантная схема лечения РРММ с включением даратумумаба. Несмотря на то, что препарат даратумумаб является самым дорогостоящим, лечение им оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности. По результатам вероятностного анализа чувствительности при одновременном многократном изменении эффективности и стоимости ЛС схема применения даратумумаба оставалась наиболее экономически выгодной по сравнению со схемами с включением иксазомиба, элотузумаба и карфилзомиба.

2. На основе проведенного инкрементального анализа при включении в схему лечения элотузумаба стоимость дополнительной единицы эффективности по сравнению с даратумумабом оказалась наименьшей, что позволяет с экономической точки зрения поставить его на следующее место после даратумумаба предпочтительных препаратов для лечения РРММ.

3. Источниками финансирования лечения ММ в условиях реальной клинической практики в МО Саратовской области являются ОМС, РЛО и ВЗН. В настоящее время терапия триплетами позволяет обеспечить инновационной таргетной терапией пациентов РРММ с применением нескольких источников финансирования.

4. По данным проведенного анализа оплаты по КСГ случаев госпитализации пациентов с РРММ в МО Саратовской области с назначением таргетных препаратов второй линии выявлено, что тарифы в дневном стационаре (ds19.075-ds19.078) были снижены, начиная с 2022 г. в среднем на 16,4%.

5. При проведении анализа «влияния на бюджет» Саратовской области было выявлено, что использование схемы с включением препарата даратумумаб является более предпочтительной стратегией и позволяет сохранить значительные бюджетные средства, при этом на сэкономленные деньги можно пролечить по данной схеме 2-х пациентов дополнительно в условиях круглосуточного стационара.

6. По результатам проведенного исследования разработан «калькулятор» для поддержки принятия врачебных и организационных решений по лекарственному обеспечению пациентов с РРММ на основе применения современных таргетных препаратов второй линии. «Калькулятор» позволяет прогнозировать наиболее экономически выгодную схему фармакотерапии при возможном изменении стоимости препаратов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Препарат даратумумаб показал наиболее благоприятный фармакоэкономический профиль при лечении пациентов РРММ во второй линии таргетной терапии (на примере МО Саратовской

области), что необходимо учитывать при принятии врачебного решения при выборе препарата.

2. При формировании заявок на закупку лекарственных препаратов для лечения пациентов с РРММ необходимо учитывать, что применение препарата даратумумаб, как наиболее экономически целесообразного, позволит сохранить значительные бюджетные средства. На сэкономленные средства можно пролечить дополнительное количество пациентов с РРММ.

3. При проведении инкрементального анализа выявлено, что при включении в схему лечения элутузумаба стоимость дополнительной единицы эффективности по сравнению с даратумумабом оказалась наименьшей, что позволит с экономической точки зрения поставить его на следующее место после даратумумаба предпочтительных препаратов для лечения РРММ.

4. Разработанный в ходе исследования «калькулятор» позволяет прогнозировать процент, на который необходимо снизить отпускную стоимость ЛП, чтобы сравнить его коэффициент «затраты/эффективность» с аналогичным показателем лидирующего препарата. Возможное применение «калькулятора» поможет в принятии организационных и врачебных решений при закупке лекарственных препаратов.

#### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Pharmacoeconomic analysis of using empegfilgrastim for the treatment of early and locally advanced HER2+ breast cancer in the Russian Federation/ M.V. Zhuravleva, K.A.Kokushkin, **E.A.Luchinin**, E.V. Luchinina, T.R. Kameneva, E.V. Kuznetsova, V.S. Krysanova, E.V. Makarova, L.G Zhukova // **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.**- 2023.- Vol.16, No. 4.-P.537-549. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.220> [**Scopus**]

2. Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы/ **Е.А.Лучинин**, М.В.Журавлева, Т.В.Шелехова, В.А.Богова, Е.В.Лучинина // **Качественная клиническая практика.** - 2023. №1.- С. 15-25. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-15-25>

3. Экономические аспекты фиксированных комбинаций гиполипидемических препаратов у больных в группах риска / М.В.Журавлева, М.Ю.Фролов, **Е.А.Лучинин**, К.А. Кокушкин, Е.Д. Ларюшкина, Т.Р.Каменева, Е.В. Кузнецова // **Качественная клиническая практика.** – 2023. – № 2. – С. 42-52. – <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-42-52>

4. Анализ стоимости лечения адеметионином больных внутрипечёночным холестазом и неалкогольной жировой болезнью печени /М.В.Журавлева, Г.В Кукушкин., Е.В.Лучинина, Т.В.Шелехова, Т.Р.Каменева, Е.В.Кузнецова, **Е.А.Лучинин** // **Качественная клиническая практика.** 2022.- № 1.- С. 41-52.- <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-41-52>.

5. Применение фармакоэкономических методов для оптимизации лекарственной терапии множественной миеломы / **Е. А. Лучинин**, М. В. Журавлева, Т. В. Шелехова, В.С. Богова, Е. В. Лучинина // **Experimental and Clinical Pharmacology.** – 2023. – Vol. 86-No. 11S. – P. 99. – <https://doi.org/10.30906/ekf-2023-86s-99> [**Scopus**]

6. Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma./ A.G.Tolkushin, **Е.А.Лучинин**, М.Е.Holownia-Voloskova // **Cancer Urology**.- 2021.- Vol. 17.- N. 2.-P.112-127. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127> [Scopus]

7. Клинико-экономические исследования фармакотерапии множественной миеломы: данные литературного обзора / **Е. А. Лучинин**, М. В. Журавлева, Т. В. Шелехова, К.А.Кокушкин, Е.В.Лучинина // **Южно-Российский журнал терапевтической практики**. – 2024. – Т. 5, № 2. – С. 38-47. – <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47>

8. Обзор фармакоэкономических исследований лечения меланомы за период 2017-2023 гг / К.А.Кокушкин, М.В.Журавлева, М.Ю.Бяхов, **Е.А. Лучинин**, Е.В.Лучинина // **Южно-Российский журнал терапевтической практики**. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 36-44. – <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44>

9. Клинико-экономический анализ для оптимизации затрат на прием препаратов при дефиците железа / П. А. Воробьев, **Е. А. Лучинин**, А. П. Воробьев, Л.С.Краснова // **Проблемы стандартизации в здравоохранении**. – 2023. – № 1-2. – С. 3-11. – <https://doi.org/10.26347/1607-2502202301-02003-011>

10. Связь системы фармаконадзора и оценки медицинских технологий на разных этапах жизненного цикла лекарственного препарата (обзор) / **Е.А. Лучинин**, Е.В. Кузнецова, Ю.А. Кузнецова, Е.Б. Корнилова, А.Г. Толкушин, Е.С.Арькова, М.Э. Холонья-Волоскова // **Проблемы стандартизации в здравоохранении**. – 2021. – № 3-4. – С. 45-52. – <https://doi.org/10.26347/1607-2502202103-04045-052>

11. Обзор потребления лекарственных препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения пациентов с некоторыми злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей на территории г.Москвы в 2019 г./ А.Г.Толкушин, М.Э. Холонья-Волоскова, А.А.Завьялов, **Е.А. Лучинин** // **Современная организация лекарственного обеспечения**. - 2021.- Т. 8. № 3.- С. 22-31. DOI: <https://doi.org/10.30809/solo.3.2021.3>

12. Региональный опыт оценки медицинской технологии на примере противовирусной терапии хронического гепатита с препаратами прямого противовирусного действия / Е.Б.Корнилова, М.Э.Холонья-Волоскова, Е.С.Арькова, Д.А.Рослик, **Е.А.Лучинин**, А.А.Завьялов // **Здравоохранение Российской Федерации**.- 2020.- Т. 64. № 6.- С. 318-323.- DOI: <https://doi.org/10.46563/0044-197X-2020-64-6-318-323> [Scopus].

13. Применение языка "регулярных выражений" (regular expressions) для изучения баз данных электронных медицинских библиотек в рамках оценки медицинских технологий / Д. А. Рослик, **Е. А. Лучинин**, Е. С. Арькова, Е. Б. Корнилова, А. Г. Толкушин, М. Э. Холонья-Волоскова// **Московская медицина**. – 2020. – № 4(38). – С. 73-81. <https://niioz.ru/upload/iblock/aa6/aa62374c134ad341fdd8450caae3faa0.pdf> [Scopus].

14. Фармаконадзор в фармакоэкономике и оценке медицинских технологий / М.Э. Холонья-Волоскова, **Е.А. Лучинин**, Е.В. Кузнецова, А.Г. Толкушин, Е.Б.Корнилова // **В сборнике: Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента**.- Москва,- 2020.- С. 62-63.

15. Методические рекомендации по организации и проведению клинико-экономического анализа медицинских изделий / Л.С. Краснова, Е.С. Арькова, **Е.А. Лучинин**, М.Э.Холонья-Волоскова // **Методические рекомендации научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента**.- Москва, - 2022.- С.60

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BIA	Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis)
CER	Коэффициент «затраты-эффективность» (Cost-effectiveness Ratio)
Dara-Rd	Режим химиотерапии, включающий Даратумумаб с леналидомидом и дексаметазоном
EloRd	Элотузумаб с леналидомидом и дексаметазоном
GCP	Международный стандарт Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)
ICER	Показатель приращения эффективности затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
IxaRd	Режим химиотерапии, включающий Иксазомиб с леналидомидом и дексаметазоном
KRd	Режим химиотерапии, включающий Карфилзомиб с леналидомидом и дексаметазоном
VCD	Режим химиотерапии, включающий циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
ВЗН	Высокозатратные нозологии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЗНО	Злокачественное новообразование
КППиГ	Клиника профпатологии и гематологии
КСГ	Клинико-статистическая группа
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
ММ	Множественная миелома
МНН	Международное непатентованное наименование
МО	Медицинская организация
НДС	Налог на добавленную стоимость
ОВ	Общая выживаемость
ОМС	Обязательное медицинское страхование
РКИ	Рандомизированные клинические исследования
РЛО	Региональное лекарственное обеспечение
РФ	Российская Федерация
СГМУ	Саратовский государственный медицинский университет
США	Соединенные Штаты Америки
ТФОМС	Территориальный фонд обязательного медицинского страхования