

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Троицкой Веры Витальевны на диссертационную работу Шифрина Юрия Александровича «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в консолидационной терапии детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – «Гематология и переливание крови» и 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология».

Актуальность темы исследования

Современная терапия острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является длительным многоэтапным процессом, общая длительность лечения составляет не менее 2 лет, из которых наиболее интенсивная по объему лекарственного воздействия часть терапии приходится на этапы индукции и консолидации. Значительные успехи в лечении ОЛЛ были достигнуты благодаря стратификации пациентов по группам риска, пониманию биологии заболевания, подбору риск-ориентированной терапии. Однако, за последние десятилетия в терапию не было добавлено ни одного принципиально нового химиопрепарата. Увеличение интенсивности существующих режимов химиотерапии приведет к увеличению числа побочных эффектов и минимальному улучшению общей выживаемости. Целью лечения ОЛЛ в настоящее время является снижение токсичности терапии с сохранением выживаемости и максимально возможной редукцией опухолевого клона. Использование только химиотерапевтических подходов приводит к стабильно хорошим результатам, в виде достижения высокой частоты полного ответа. Однако селекция резистентных к химиотерапии опухолевых клонов, персистенция стволовых опухолевых клеток (приводящая к реальному потенциалу рецидивирования и сохранению минимальной остаточной болезни),

иммунологическая толерантность и биологические особенности опухоли могут приводить к развитию рецидивов, что приводит к тому, что результаты лечения до 20% детей химиопрепаратами остаются неудовлетворительными. К более направленным методам лечения относится иммунотерапия, в том числе биспецифическое антитело-конструкт блинатумомаб. В одном из первых исследований применения препарата у взрослых пациентов с рефрактерным/рецидивным ОЛЛ (TOWER) было показано, что блинатумомаб улучшает общую выживаемость по сравнению со стандартом терапии (СТ), показатели составляли 7,7 и 4 месяца соответственно; число пациентов, достигших полного гематологического ответа в течение 12 недель от начала терапии составляло 34% и 16% (по сравнению со СТ).

Внедрение инновационных методов терапии требует дополнительных финансовых затрат и для взрослых пациентов с рефрактерным или рецидивным ОЛЛ эффективность была обоснована с экономической точки зрения: применение блинатумомаба по сравнению со СТ увеличивает продолжительность жизни на 1,64 года, с поправкой на ее качество, при этом инкрементальный коэффициент экономической эффективности не превышал порог готовности платить.

У детей ОЛЛ является самым частым злокачественным новообразованием с заболеваемостью 3,5-4 на 100 000 пациентов детского возраста. Оценки стоимости терапии ОЛЛ у детей на территории РФ не проводилось, также не было изучения стоимости внедрения инновационных методов лечения. В связи с этим поиск современных эффективных и безопасных подходов к лечению социально-значимых заболеваний у детей с экономическим обоснованием лечебной технологии, предпринятые автором, являются абсолютно актуальной потребностью здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и

рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена объемом и репрезентативностью ретроспективного исследования, включавшего 285 пациентов детского возраста с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом, распределенных в соотношении 2:1 в контрольной и экспериментальной группе, подобранные методом МРА и сопоставимых по возрасту, полу, клиническим характеристикам.

В работе была проведена оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в модельной системе. Для решения этой задачи диссертант определил структуру прямых медицинских и немедицинских затрат по стандартному протоколу лечения детей и подростков ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с включением блинатумомаба. В исследовании были определены и валидированы клинические конечные точки, применяемые для проведения клинико-экономического анализа инновационного протокола терапии педиатрических пациентов с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба, а также изучена особенность изменения структуры и величины затрат при оптимизации протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ методом «затраты–эффективность».

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций, в том числе 1 из них – в журналах, индексируемых базой данных Scopus. Основные результаты диссертации были представлены на ряде научно-практических конференций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и

рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обусловлена большим объемом данных, полученным в крупном ретроспективном исследовании, систематизированным изложением материала, проанализированного с применением современных методов статистического анализа и представленного большим объемом иллюстративного материала в виде таблиц, схем, графиков, а также использованием современных методик фармакоэкономического анализа. Методы исследования являются корректными, положения, выносимые на защиту, полностью отражают поставленные цели и задачи исследования. Практическая значимость работы заключается в оценке стоимости терапии по протоколу ALL-MB 2015, протоколу с применением комбинированной химио-иммунотерапии, определении клинико-экономической эффективности по протоколу с применением блинатумомаба в условиях фармакоэкономического моделирования.

В ходе диссертационной работы впервые были определены клинико-экономические характеристики стандартного протокола ALL-MB-2015 и оптимизированного инновационного протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба, а также разработан комплексный клинико-экономический прогноз динамики затрат на лечение пациентов с В-линейным ОЛЛ по инновационному протоколу с включением блинатумомаба с учетом социально-экономических и медико-демографических тенденций в России. Полученные сведения впервые обосновали экономическую целесообразность применения блинатумомаба в терапии пациентов детского возраста с первичным В-линейным ОЛЛ. Впервые проведенный комплексный клинико-экономический прогноз позволяет спрогнозировать долгосрочные эффекты выбранного варианта терапии.

Впервые проведен анализ величины и структуры затрат в стоимости терапии В-линейного ОЛЛ у пациентов детского возраста по протоколу ALL-MB-2015 и по протоколу с комбинированной химио-иммунотерапией. Данные сведения могут быть использованы при внесении корректировок в существующие протоколы терапии, а также при разработке последующих и обновлении текущих схем.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Шифрина Ю.А. построена по классическому типу, изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, и 30 рисунками. Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, описывающих обзор литературы, материалы и методы, результаты, полученные в исследовании и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, приложения и списка литературы. Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов. Цели и задачи исследования сформулированы четко, полученные результаты им полностью соответствуют.

Первая глава «Обзор литературы» – посвящена анализу современных публикаций по тематике диссертации и описывает развитие терапии ОЛЛ в мире и в России, а также основные методы фармакоэкономического анализа в терапии злокачественных новообразований. Список литературы содержит 214 источников литературы (25 отечественных, 189 зарубежных).

Во второй главе «Материал и методы» автором подробно охарактеризованы этические принципы проведения исследования,

описание протоколов, краткая фармакологическая характеристика использованных в протоколах противоопухолевых лекарственных средств, методы контроля клинической конечной точки, описание методов фармакоэкономического анализа и методов статистического анализа, группы исследованных пациентов, критерия включения и исключения пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели, этапность выполнения работы, методы проводимого статистического анализа. Исследование носило ретроспективный характер, всего в него было включено 285 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с В-линейным ОЛЛ, получавшие терапию с января 2015 г. по март 2019 г. по протоколу ALL-MB-2015 – контрольная группа (108 пациентов) и 177 пациентов по оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба – экспериментальная группа. В качестве группы контроля оценки и расчета структуры затрат в экспериментальной и в контрольной группе была выбрана стандартная модель пациента. Диссертационная работа разделена на 5 частей: формирование базы прямых медицинских и немедицинских затрат для протоколов с включением блинатумомаба и «ALL-MB 2015», осуществление расчета стоимости терапии пациентов по протоколу с включением блинатумомаба, осуществление расчета стоимости терапии пациентов по стандартному протоколу «ALL-MB 2015», фармакоэкономическое моделирование методом «минимизации затрат» и фармакоэкономическое моделирование методом «затраты – эффективность», с определением наиболее достоверной клинической конечной точки, за которую была принята частота рецидивов, скорректированная на потребность в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В третьей главе отражены основные результаты определения структуры прямых медицинских и немедицинских затрат по стандартному

протоколу лечения детей и подростков ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с включением блинатумомаба, а также изучена особенность изменения структуры и величины затрат при оптимизации протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ методом «затраты–эффективность» и проведена оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в модельной системе. Представлены графики и диаграммы, демонстрирующие структуру затрат и выявленные различия между контрольной и экспериментальной группой, а также внутри групп со стандартной моделью. Разработанная модель «дерево решений» отображает подробное фармакоэкономическое моделирование клинических сценариев с оценкой экономической целесообразности выбора. Проведен подробный анализ полученных результатов. Интересным представляется вопрос отличий в структуре затрат исследуемых моделей в сравнении со стандартной в отношении именно сопроводительной терапии, что возможно может быть предметом для дальнейшего исследования с целью совершенствования программ терапии.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы. Впервые выявлено, что для целей фармакоэкономического исследования в представленном клиническом контексте в качестве клинической конечной точкой необходимо использовать частоту рецидивов, скорректированную на потребность в ТГСК. Было продемонстрировано, что эффективность терапии по оптимизированному протоколу с применением блинатумомаба выше на 10,9%, чем терапия пациентов классическим методом полихимиотерапии по протоколу «ALL-MB 2015», что при внедрении данного метода позволит снизить

финансово-экономическую нагрузку в системе здравоохранения, в части оказания помощи пациентам с ОЛЛ.

В главе «Заключение» отражены результаты исследования в сопоставлении с литературными данными. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов проведенной работы.

В автореферате отражены главные положения работы, принципиально важные результаты, оформление произведено с соблюдением необходимых требований

Замечания

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы и практические рекомендации не вызывают.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шифрина Юрия Александровича «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в консолидационной терапии детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную автором самостоятельно под руководством доктора медицинских наук, профессора Карачунского Александра Исааковича и доктора медицинских наук, доцента Блинова Дмитрия Сергеевича, в которой решена актуальная научная задача по клинико-экономическому обоснованию возможности практического применения иммунотерапевтического препарата блинатумомаба в первой линии терапии педиатрических с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, что имеет несомненное значение как для гематологии и переливания крови, так и для фармакологии, клинической фармакологии.

По своей актуальности, научно-практической значимости, объему выполненных исследований, объему публикаций диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Шифрин Юрий Александрович заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – «Гематология и переливание крови» и 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология».

Официальный оппонент

Первый заместитель генерального директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.28.)

Вера Витальевна Троицкая

27 августа 2024г

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Сайт учреждения: <https://blood.ru/>

Телефон: +7 (495) 613-87-30

E-mail: director@blood.ru

Подпись доктора медицинских наук Троицкой Веры Витальевны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, к.м.н. Джулакян У.Л.



В диссертационный совет 21.1.025.01 (Д 208.050.02)

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117998, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Шифрина Юрия Александровича, соискателя ученой степени кандидата медицинских наук, на тему: «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в терапии консолидации у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет по теме оппонируемой диссертации)
Троицкая Вера Витальевна	доктор медицинских наук (3.1.28)	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4 director@blood.ru https://blood.ru/ : +7 (495) 613-87-30	Первый заместитель генерального директора	<ol style="list-style-type: none">1. Сравнение результатов лечения взрослых больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколам Российских многоцентровых исследований "ОЛЛ-2009" и "ОЛЛ-2016" / Е. Н. Паровичникова, О. А. Алешина, В. В. Троицкая [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 460-477. – DOI 10.35754/0234-5730-2022-67-4-460-4772. Полиморфизмы генов TPMT, NUDT15 и профиль токсичности 6-меркаптопурина у взрослых больных Ph-негативными острыми

				<p>лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 / Е. С. Котова, О. А. Гаврилина, И. А. Якутик, А. Б. Судариков, Ю. А. Чабаева, С. М. Куликов, С. Г. Бексаев, В. В. Троицкая, Г. А. Исинова, А. Н. Соколов, З. Т. Фидарова, И. А. Лукьянова, А. В. Абрамова, В. Н. Двирнык, И. В. Гальцева, Т. Н. Обухова, Е. Н. Паровичникова // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 98-107. – DOI 10.17650/1818-8346-2022-17-3-98-107</p> <p>3. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение / А. Е. Щекина, Г. М. Галстян, О. А. Гаврилина, Н. М. Арапова, С. Ю. Бронякина, Е. С. Котова, В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова, М. А. Масчан, В. Г. Савченко // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 7. – С. 811-817. – DOI 10.26442/00403660.2021.07.200931</p> <p>4. Диагностика синдрома Ли-Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом / К. И. Зарубина, Е. Н. Паровичникова, В. Л.</p>
--	--	--	--	---

				<p>Сурин, О. С. Пшеничникова, О. А. Гаврилина, Г. А. Исинова, В. В. Троицкая, А. Н. Соколов, И. В. Гальцева, Н. М. Капранов, Ю. О. Давыдова, Т. Н. Обухова, Е. Е. Никулина, А. Б. Судариков, В. Г. Савченко// Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 7. – С. 763-769. – DOI 10.26442/00403660.2021.07.200913. – EDN BRMSDR.</p> <p>5. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу "ОЛЛ-2016" / И. В. Гальцева, Ю. О. Давыдова, Е. Н. Паровичникова, О. А. Гаврилина, В. В. Троицкая, Н. М. Капранов, К. А. Никифорова, Г. А. Исинова, К. И. Зарубина, А. Н. Соколов, В. Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 192-205. – DOI 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205</p>
--	--	--	--	---

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку моих персональных данных:

(Ф.И.О. подпись официального оппонента)

В.В. Троицкая

03 июля 2024 г

Подпись официального оппонента заверяется в установленном учреждением порядке

(подпись, Ф.И.О. заверившего лица)

Джулакян У.Л.

