

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Омельяновского Виталия Владимировича, 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, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) относится к одному из самых частых злокачественных новообразований детского возраста и составляет около 75% случаев всех впервые диагностированных лейкозов. В России ежегодно регистрируется 1100-1200 новых случаев ОЛЛ у детей, а по мировым эпидемиологическим данным заболеваемость составляет 3,5-4 на 100 000 пациентов детского возраста. 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 приводят к развитию рецидивов и снижению эффективности лечения химиопрепаратами у 20% детей.

С этой точки зрения применение методов иммунотерапии в таких клинических ситуациях представляется прорывным подходом и требует своего правильного позиционирования при проведении противоопухолевого лечения у детей с ОЛЛ.

Одним из методов иммунотерапии ОЛЛ является анти-CD3/CD19 антитело-конструкт блинатумомаб. Сегодня показано, что препарат позволяет

увеличивать общую выживаемость у взрослых пациентов с рефрактерным и рецидивным ОЛЛ на 3,7 месяца по сравнению со стандартом терапии. Такой способ терапии уже сегодня продемонстрировал экономическую эффективность в условиях американской системы здравоохранения у взрослых пациентов. Так его применение позволило достичь 1,92 дополнительных года жизни и 1,64 дополнительных года жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению со стандартом терапии при инкрементных затратах 180 642 долларов США (110 108 долларов США / QALY), что было ниже порога готовности платить, равного 150 000 долларов США / QALY.

Анализ проспективной фармакоэкономической модели применения моноклональных анти-CD3/CD19 антител у взрослых пациентов позволил доказать экономическую эффективность инновационной лечебной стратегии на примере популяции США.

Инновационные стратегии лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и, с ОЛЛ в частности, всегда являются высокочрезвычайными. Применение более дешевых опций лечения часто оказывается недооцененным, что обуславливает более подробное изучение структуры и размер затрат на их назначение. Появление новых подходов часто оказывается еще более затратным, однако их применение в долгосрочной перспективе в ряде случаев может оказаться экономически обоснованным. Именно в связи с этим, проведение дополнительных исследований, направленных на оценку клинико-экономической приемлемости новых технологий, представляется всегда актуальным и имеет высокую практическую значимость.

Следует отметить, что наличие таких данных для популяции онкогематологических пациентов детского возраста в литературе еще более ограничено, а клинико-экономического анализа в детской практике у пациентов с первичным ОЛЛ не проводилось.

Традиционные сложности проведения таких исследований связаны с отсроченностью развития ремиссии, что делает проблематичным проспективное изучение конечных исходов на длительном горизонте планирования. В этом случае применяют методы математического

моделирования, позволяющие на основе суррогатных исходов проводить прогностическую и долгосрочную клинико-экономическую оценку предлагаемых схем ведения пациентов. В данном исследовании в качестве суррогатных исходов были выбраны показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) и показания к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Следует отметить, что второй показатель является вторичным от других критериев, и их выбор как суррогатного(ых) исхода(ов) с точки зрения транспарентности представляется более предпочтительным. Однако это не снижает ценность данного исследования и его результатов.

Именно это обуславливает актуальность и своевременность настоящего диссертационного исследования по оценке клинико-экономической эффективности применения моноклональных анти-CD3/CD19 антител при ОЛЛ в детской практике в условиях российской системы здравоохранения.

В диссертационной работе Шифрина Ю.А. подробно изучена клинико-экономическая целесообразность применения препарата биспецифического активатора Т-клеток – блинатумомаба в составе первой линии комплексной терапии детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом на основе фармакоэкономического анализа и моделирования, что является безусловно актуальным и своевременным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Сформулированная цель и поставленные в соответствии с целью задачи были решены на основе результатов ретроспективного исследования, включающего анализ эффективности ведения 285 пациентов детского возраста с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Пациенты были распределены методом «matched-pair analysis» (МРА) на две сопоставимые по возрасту, полу и клиническим характеристикам группы. В контрольную группу вошли пациенты, получившие классический метод лечения полихимиотерапии по протоколу «ALL-MB 2015», в экспериментальную группу вошли пациенты, получившие лечение

инновационным методом комбинированной химио- и иммунотерапии с применением препарата блинатумомаба в соотношении 2:1.

Для выполнения данной работы были определены суррогатные клинические исходы, примененные для проведения клинико-экономического анализа терапии с включением блинатумомаба у педиатрических пациентов с В-линейным ОЛЛ.

В рамках исследования были определены основные прямые медицинские и немедицинские затраты, связанные с ведением пациентов по стандартному протоколу лечения детей и подростков ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с включением блинатумомаба, а также проанализированы изменения структуры и величины затрат при изучаемых методах лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ.

С целью проведения клинико-экономической оценки эффективности методов лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ была разработана и использована экономическая модель «Decision Tree» для проведения анализа затратной эффективности использования блинатумомаба в долгосрочной перспективе.

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

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В работе впервые проводится анализ величины и структуры затрат в стоимости терапии первичного В-линейного ОЛЛ у детей и подростков в

рамках стандартного протокола лечения ALL-MB-2015 и инновационного протокола с включением блинатумомаба в Российской Федерации.

Впервые были показаны клинико-экономические показатели стандартного протокола ALL-MB-2015 и оптимизированного инновационного протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба. В исследовании продемонстрирован 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. Представленные результаты, полученные на основе данных о клинической эффективности применения блинатумомаба в терапии пациентов детского возраста с первичным В-линейным ОЛЛ, впервые обосновали и экономическую целесообразность данного подхода.

Долгосрочный клинико-экономический прогноз позволяет спрогнозировать долгосрочные эффекты выбранного варианта терапии, оптимизировать существующие подходы и тактику при разработке и планировании последующих клинических рекомендаций и протоколов лечения.

Достоверность полученных результатов обусловлена большой выборкой, проанализированной с применением современных методов статистического анализа, обоснованным использованием соответствующих методов фармакоэкономического анализа и моделирования.

Написание диссертации сопровождается систематизированным изложением материала, представлением большого объема иллюстративного материала в виде таблиц, схем и графиков.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляются обоснованными и рациональными, являются логичным следствием проделанной работы. Использованные методы исследования отвечают поставленным задачам исследования и являются достаточно информативными.

Положения, выносимые на защиту, являются структурированными,

обоснованными и аргументированными. Практические результаты данной работы не вызывают сомнений.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 30 рисунками. Работа состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, полученные в исследовании и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, приложения и списка литературы.

В вводной части автор обозначает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну и практическую ценность работы, основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит всестороннее изучение проблемы, включающее сведения о распространенности и классификации ОЛЛ, мониторинге минимальной остаточной болезни, историческую справку о терапии заболевания, а также данные о современных методах лечения, включая подробное описание протокола ALL-MB, методов иммунотерапии; подробное описание методов фармакоэкономического анализа, а также обзор стоимости терапии ОЛЛ и обоснование фармакоэкономической оценки применения иммунотерапии в терапии острого лимфобластного лейкоза.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает этические принципы проведения исследования, описание протоколов, краткую фармакологическую характеристику использованных в протоколах противоопухолевых лекарственных средств, методы контроля клинической конечной точки, методы фармакоэкономического анализа и методы статистического анализа, группы исследованных пациентов, критерии включения и исключения пациентов, методы, использованные для достижения поставленной научной цели, этапность выполнения работы, методы проводимого статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» отражает полученные данные при определении 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 демонстрирует особенность изменения структуры и величины затрат при оптимизации протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ методом «затраты–эффективность». В данной главе проводится оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба с применением экономической модели. 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» демонстрирует подробное фармакоэкономическое моделирование клинических сценариев с оценкой экономической целесообразности выбора. Проведен подробный анализ полученных результатов.

Глава «Обсуждение результатов» содержит обобщения и анализ полученных результатов, сопоставляя их с данными литературы. Впервые выявлено, что для целей фармакоэкономического исследования в представленном клиническом контексте в качестве клинической конечной точки 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.

Заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют проведенным исследованиям и полностью отражают полученные результаты. В заключении изложены основные положения работы, выводы основаны на полученных в работе статистически значимых данных. Практические

рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в клинической практике.

Автореферат полностью отражает основные положения работы, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением необходимых требований.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку выполненной научной работы, нет. Есть ряд терминологических неточностей, не влияющих на результаты и выводы данной работы. Для продолжения дискуссии хотелось бы задать соискателю ряд вопросов:

1. Как Вы видите стратегию лечения детей с ОЛЛ после полученных Вами результатов? На основе полученных Вами данных какую долю и кого, или всех больных детей и подростков с ОЛЛ необходимо перевести на оптимизированный инновационный протокол лечения с включением блинатумомаба.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Шифрина Юрия Александровича «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в консолидационной терапии детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» является законченной самостоятельной научной работой, в которой была проанализирована и обоснована клинико-экономическая целесообразность применения препарата биспецифического активатора Т-клеток – блинатумомаба в составе первой линии комплексной терапии детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, что имеет большое значение для гематологии и клинической фармакологии.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований и качеству использованных современных методов статистического анализа, количеству публикаций представленная работа

соответствует требованиям пунктов 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Шифрин Юрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

И.о. генерального директора  
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава  
России, доктор медицинских  
наук (3.2.3., 3.3.6.), профессор

  
Виталий Владимирович  
Омельяновский

*29 августа 2024г.*

**Адрес:** 109028, Москва, Покровский бульвар, 6/20 строение 2

**Сайт учреждения:** [https:// rosmedex.ru](https://rosmedex.ru)

**Телефон:** +7 (495) 783-19-05

**E-mail:** [office@rosmedex.ru](mailto:office@rosmedex.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Виталия Владимировича  
Омельяновского **заверяю:**

Е.Ю. Костенко



  
\_\_\_\_\_

**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 специальности 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 представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет по теме оппонируемой диссертации)
Омельяновский Виталий Владимирович	доктор медицинских наук (3.3.6., 3.2.3), профессор	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации	И.о. генерального директора	1. Анализ потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации / Ж. В. Хайлова, А. Д. Каприн, В. В. Омельяновский [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 14-27. – DOI 10.21294/1814-4861-2023-22-5-14-27 2. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет

		<p>109028, Москва, Покровский бульвар, 6/20 строение 2 office@rosmedex.ru https://rosmedex.ru/ +7 (495) 783-19-05</p>		<p>применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации / Т. О. Бессонова, Ф. В. Горкавенко, Д. Г. Щуров, Ю. В. Серяпина, О. Р. Четверикова, <b>В. В. Омеляновский</b>, С. Н. Криволагов, Н. М. Неминуцкий, А. А. Калемберг // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 5-22. – DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.130</p> <p>3. Клинико-экономическая целесообразность терапевтического обучения (в школе диабета) пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа / В. К. Федяева, <b>В. В. Омеляновский</b>, О. А. Сухоружких [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – № 1(44). – С. 23-33. – DOI 10.17116/medtech20224401123</p> <p>4. Совершенствование эффективности системы лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями / Ю. А. Агафонова, Д. В. Федяев, А. В. Снеговой, <b>В. В. Омеляновский</b> // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т.</p>
--	--	---	--	--

