



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора по науке — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.А. Масчан

“ 28 ” мая 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертационная работа Шифрина Юрия Александровича на тему: «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в терапии консолидации у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполнена в отделе молекулярной и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

В период подготовки диссертационной работы и по настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником отдела молекулярной и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Шифрин Юрий Александрович в 2014 году с отличием окончил педиатрический факультет Государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 143 выдана в 2023 г. федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

С 2017 г. по настоящее время Шифрин Юрий Александрович работает врачом-клиническим фармакологом в отделении общепольничного медицинского персонала ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, с 2022 г. – младшим научным сотрудником отдела молекулярной и клинической фармакологии (по совместительству).

Научные руководители:

Александр Исаакович Карачунский, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины;

Дмитрий Сергеевич Блинов, доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей являются орфанными болезнями с заболеваемостью от 50 до 200 случаев на 1 млн. детского населения [Волкова, 2020]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста [Карачунский, 2011; Inaba, 2021]. В России ежегодно регистрируется 1100-1200 новых случаев ОЛЛ у детей, а заболеваемость во всем мире, по последним данным, составляет 3,5-4 на 100 000 пациентов детского возраста. [Карачунский, 2011; Pui, 2012; Cancer in Children and Adolescents – NCI, 2023]

В последнее время достигнут большой успех в области лечения ОЛЛ у детей. Успехи в понимании биологии опухоли и в разработке новых лекарственных препаратов, схем комбинированной терапии, а также применении адекватной сопроводительной терапии позволили кардинально улучшить прогноз пациентов с ОЛЛ: в настоящее время бессобытийная выживаемость составляет более 90% в то время, как 40 лет назад показатель в России составлял не более 10-15% [Burchenal, 1951; Frei, 1961; Inaba, 2021]. Таких результатов удалось достичь благодаря применению методов комбинированной полихимиотерапии, обладающих при этом существенными недостатками в виде токсичности, большой длительности терапии и невозможности достижения ремиссии у ряда пациентов [Hunger, 2015]. Так, при использовании только химиотерапевтических методов, около 20% случаев остаются рефрактерными к проведенному лечению; в такой когорте пациентов частота достижения второй ремиссии составляет 30-40%, а ОВ не превышает 9 мес. [Gökbuget, 2012].

Одним из передовых методов терапии ОЛЛ является применение моноклональных антител (МА), к которым относится антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток – блинатумомаб. Применение блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным и рецидивным ОЛЛ, по сравнению со стандартом терапии (СТ), позволило увеличить ОВ на 3,7 месяца, частоту полной ремиссии с полным гематологическим ответом на 18% [Delea, 2017]. По прогнозам проведенного фармакоэкономического анализа в исследовании [Там же], применение блинатумомаба позволит получить 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.

Учитывая успехи применения МА в терапии первичных взрослых пациентов с ОЛЛ с редукцией химиотерапии, учеными ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан и реализован инновационный протокол клинической апробации (ПКА) «Метод лечения детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с включением блинатумомаба».

Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по данному протоколу рассчитывался на основании идеальной модели пациента с массой тела равной 30 кг и площадью поверхности тела (BSA) – 1 м². Анализ проспективной фармакоэкономической модели применения моноклональных анти-CD3/CD19 антител у взрослых пациентов позволил доказать экономическую эффективность инновационной лечебной стратегии на примере популяции США [Delea, 2019]. Тем не менее, среди пациентов детского возраста с первичным ОЛЛ не было проведено подобного клинико-экономического анализа, что обуславливает актуальность и своевременность настоящего диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается большим количеством пациентов, включенных в исследование — 285 пациента детского возраста с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом, распределенных в соотношении 2:1 в контрольной и исследуемой группах, подобранные методом МРА и сопоставимых по возрасту, полу, клиническим характеристикам. В работе использовались актуальные методы фармакоэкономического анализа. Результаты исследования статистически обработаны с применением актуальных подходов биомедицинской статистики.

Научная новизна полученных результатов

Определены и валидированы клинические конечные точки, применяемые для проведения клинико-экономического анализа инновационного протокола терапии педиатрических пациентов с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба. Рецидивы заболевания, скорректированные на потребность в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, – клиническая конечная точка – использованы для выбора фармакоэкономического метода и его проведения

При определении структуры прямых медицинских и немедицинских затрат по стандартному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба показано, что в обоих протоколах основную часть затрат представляли прямые медицинские затраты, представленные тратами на диагностические исследования и лекарственную терапию (специфическую, противоионфекционную и

сопроводительную). Прямые немедицинские затраты были представлены стоимостью стационарного пребывания и являлись значимыми в структуре затрат.

При проведении расчета стоимости терапии и изучении особенностей изменения структуры и величины затрат при лечении детей и подростков с В-линейным ОЛЛ было выявлено, что медиана затраты на терапию одного пациента по протоколу с включением блинатумомаба на 14,7% ниже, чем медиана затрат на терапию одного пациента по протоколу «ALL-MB 2015». Показано, что снижение затрат обусловлено более высокой стоимостью стационарного пребывания, что связано с более длительным периодом госпитализации, затратами на диагностические мероприятия, а также на сопроводительную терапию

Впервые доказано, что эффективность терапии пациентов по протоколу с применением блинатумомаба, с учетом клинической конечной точки выше на 10,9% по сравнению с протоколом «ALL-MB 2015», что в связи с более высокой эффективностью и более низкой стоимостью убедительно демонстрирует клинико-экономическое преимущество данного метода.

Проведена оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в рамках протоколов лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ в модельной системе. Было выявлено, что наибольшей клинико-экономической эффективности можно добиться при выборе метода терапии с применением блинатумомаба, в том случае, если на этапе консолидации пациенты получают терапию в условиях стационара кратковременного лечения.

Практическая значимость работы

Определение клинико-экономической 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 с учетом социально-экономических и медико-демографических тенденций в России. Определение величины и структуры затрат позволит внести необходимые изменения при составлении и планировании последующих протоколов терапии. Определение клинико-экономической характеристики позволит принять решение об экономической целесообразности

выбора варианта терапии. Комплексный клинико-экономический прогноз позволит спрогнозировать долгосрочные эффекты выбранного варианта терапии.

Публикации автора

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на IX Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, апрель 2022), Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (Москва, июнь 2023 г.), IV объединенном конгрессе РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023» (Москва, ноябрь 2023), VI Российском съезде фармакологов (Москва, ноябрь 2023), XXI Национальном конгрессе «Человек и лекарство-2024» (Москва, апрель 2024).

По теме диссертации опубликовано 7 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.

1. **Шифрин Ю.А.** Обоснование рационального метода фармакоэкономической оценки эффективности применения препарата моноклональных антител в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков / **Ю.А. Шифрин**, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский // Вестник Биомедицина и социология. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 13-21.

2. Фармакоэкономическое исследование применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, А.С. Макаров, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, Д.С. Блинов, **Ю.А. Шифрин**, С.А. Демура, Р.А. Зинченко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 60-69

3. Стоимость терапии острого лимфобластного лейкоза у детей с применением комбинированной химио- и иммунотерапии: сравнение расчетных и

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Шифрина Юрия Александровича на тему: «Фармакоэкономическое обоснование применения блинатумомаба в терапии консолидации у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» соответствует пп. 6 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии» и 14 «Фармакоэкономические, медико-юридические, организационно методические аспекты в гематологии и трансфузиологии» паспорта научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, и п. 19 «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований» паспорта научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности представленной работы, научной и практической значимости, объему проведенных исследований и качеству использованных современных методов статистического анализа, объему публикаций исследования в рецензируемых отечественных изданиях, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями) предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и рекомендуется к защите.

Заключение принято на совместном расширенном заседании секций «Гематология, иммунология и педиатрия» и «Лабораторная диагностика и

фундаментальные исследования» экспертного совета федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 30 человек, в том числе 8 докторов наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Результаты голосования: «за» – 30 человек, «против» – 0, воздержались – 0 (единогласно). Протокол № 1 от 28.05.2024 г.

Председатель заседания

Заведующий отделом исследований острой лимфобластной лейкемии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, д.м.н., доцент




Юлия Васильевна Румянцева

Подпись д.м.н., доцента Румянцевой Ю.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

28 мая 2024 г.



Андрей Вячеславович Лопатин