

ISSN 2588-0519

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 2 2018



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 220 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 44 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Верлан Н.В.	Спасский А.А.
Вольская Е.А.	Сычёв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушкалова Е.А.
Елисеева Е.В.	Фитилёв С.Б.
Звартау Э.Э.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Крысанов И.С.	Чельцов В.В.
Морозова Т.Е.	Явелов И.С.
Незнанов Н.Г.	

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна

Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна

Дизайн и верстка
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Смирнова Людмила Борисовна

Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 31.08.2018.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.05.2001 г.

Номер свидетельства о регистрации № 77-9142.

ISSN 2588-0519

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Многокритериальный анализ ассортимента инновационных препаратов
в онкогематологии как инструмент для поддержки принятия решений
в области лекарственного обеспечения

*Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О.,
Попова Е.А.* 4

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора
PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения
метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. 13

Применение препарата окрелизумаб для терапии
первично-прогрессирующего рассеянного склероза:
систематический обзор

*Клабукова Д.Л., Холонья-Волоскова М.Э., Давыдовская М.В.,
Ермолаева Т.Н., Олюшина Е.М., Полякова К.И., Фисун А.Г.,
Гринин М.Г., Кокушкин К.А.* 29

Экономический анализ эффективности комплексной реабилитации
у детей со спастическими формами детского церебрального паралича
с инъекциями препарата ботулинического нейротоксина
типа А и без него

*Змановская В.А., Попков Д.А., Куренков А.Л.,
Уздина А.И., Левитина Е.В.* 43

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при
лечении злокачественных новообразований в РФ

Зырянов С.К., Затолочина К.Э. 51

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях
ранних фаз со стороны здоровых добровольцев

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А. 58

Значение референтных интервалов лабораторных
показателей при проведении клинических исследований
ранних фаз с участием здоровых добровольцев

*Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И.,
Ключев Д.А., Вдовина А.А., Мясникова Л.А.* 64

**№ 2
2018 г.**



**EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:
Belousov D.Yu.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Neznanov N.G.
Baturin V.A.	Omelyanovskii V.V.
Cheberda A.E.	Reshetko O.V.
Cheltsov V.V.	Spassky A.A.
Fitilev S.B.	Sychev D.A.
Frolov M.Yu.	Ushkalova E.A.
Gurevich K.G.	Verlan N.V.
Karpov O.I.	Volskay E.A.
Ketova G.G.	Yavelov I.S.
Khokhlov A.L.	Zvartau E.E.
Krysanov I.S.	Yeliseyeva E.V.
Morozova T.E.	

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Zhuk Elena
Design and layout
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Smirnova Lyudmila
Corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 31.08.2018.
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partynyy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Federal service for supervision
of communications, information technology, and mass media
28.05.2001

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142.
ISSN 2588-0519

You can subscribe via the «Agency «Book-Service» or the catalog
«Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily reflect the views
of the publisher. We take no responsibility
for the information contained in promotional materials.

LLC «Publisher OKI»
e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov S.K. 3

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Multicriteria analysis of the assortment of innovative drugs
in oncohematology as a tool for supporting decision-making
in the field of drug provision

*Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O.,
Popova E.A.* 4

PHARMACOECONOMICS

Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations
of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma
with a BRAF V600 gene mutation

Cheberda A.E., Belousov D.Yu., Afanasyeva E.V., Gladkov O.A. 13

Ocrelizumab in treatment of primary-progressive
multiple sclerosis: systematic review

*Klabukova D.L., Holownia-Voloskova M.E., Davydovskaya M.V.,
Ermolaeva T.N., Olyushina E.M., Polyakova K.I.,
Fisun A.G., Grinin M.G., Kokushkin K.A.* 29

Economic analysis of the effectiveness of complex rehabilitation
in children with spastic forms of cerebral palsy
with injections of botulinum neurotoxin type A and without it

*Zmanovskaya V.A., Popkov D.A., Kurenkov A.L.,
Uzdina A.I., Levitina E.V.* 43

NEW HEALTH TECHNOLOGY

Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment
of malignant tumors in Russia

Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. 51

CLINICAL TRIALS

The problem of over-volunteering in early phase clinical trials

Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A. 58

The role of reference intervals of laboratory tests in early phase
clinical research in healthy volunteers

*Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A.,
Vdovina A.A., Miasnikova L.A.* 64



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

В данный выпуск журнала вошли статьи, посвящённые как клинико-экономической экспертизе новых лекарственных препаратов, так и проблеме клинических исследований ранних фаз на здоровых добровольцах.

Так Недогода С.В. и соавт. описывает методологию многокритериального анализа на примере разработанной пилотной комплексной системы оценки лекарственных препаратов, используемых в терапии онкогематологических заболеваний. Полученные результаты позволяют ранжировать лекарственные средства по приоритетности выбора при принятии решений о закупке препаратов или включении в перечни лекарственных препаратов в рамках программ льготного лекарственного обеспечения населения.

В статье Белоусова Д.Ю. и соавт. приведена клинико-экономическая оценка применения иммуноонкологических и комбинированных таргетных препаратов в терапии метастатической меланомы кожи с мутацией гена BRAF V600.

В работе Клабуковой Д.Л. и соавт. проведён систематический обзор новых лекарственных препаратов для лечения больных с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Определены уровни убедительности и доказательности отобранных исследований, проведён сравнительный анализ эффективности и безопасности лекарственных препаратов и других методов лечения.

В исследовании Змановской В.А. и соавт. проведён анализ влияния на бюджет комплексной реабилитации 149 детей со спастическим детским церебральным параличом с инъекциями препарата ботулинического нейротоксина типа А или без него.

В статье Зырянова С.К. и соавт. рассматриваются перспективы одного из быстро растущих направлений ядерной медицины – таргетной радионуклидной терапии. Представлены характеристики, особенности воздействия, преимущества и недостатки наиболее применяемых α - и β -излучателей. Обсуждаются новые подходы, основанные на использовании α -излучающих изотопов в терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами, острого миелоидного лейкоза, меланомы, нейроэндокринных опухолей, опухолей головного мозга.

Фитилёв С.Б. и соавт. затрагивают проблему злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев, т. н. «профессиональное» волонтерство. Авторы призывают регулятора и фармацевтические компании обратить особое внимание на данную проблему, ставшую актуальной для российской практики проведения клинических исследований ранних фаз, подчёркивают необходимость в совершенствовании нормативной базы, а также создания централизованных регистров здоровых добровольцев.

Во второй статье Фитилёв С.Б. с соавт. обсуждают вопрос интерпретации незначительных отклонений от референтных значений лабораторных показателей в клинических исследованиях ранних фаз у здоровых добровольцев. Авторы подвергли ретроспективному анализу результаты стандартного перечня лабораторных анализов здоровых добровольцев на примере нескольких исследований ранних фаз.

**Главный редактор
Зырянов Сергей Кенсаринвич**

Многокритериальный анализ ассортимента инновационных препаратов в онкогематологии как инструмент для поддержки принятия решений в области лекарственного обеспечения

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Резюме. На основе многокритериального анализа разработана пилотная комплексная система оценки лекарственных препаратов (ЛП), используемых в терапии онкогематологических заболеваний. Полученные результаты позволяют ранжировать ЛП по приоритетности выбора при принятии решений о закупке препаратов или включении в перечни ЛП в рамках программ льготного лекарственного обеспечения населения. Показано, что по совокупности критериев препарат ибрутиниб при лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) является наиболее приоритетным, далее следуют обинутузумаб (терапия ХЛЛ) и руксолитиниб (терапия миелофиброза).

Ключевые слова: многокритериальный анализ; лекарственное обеспечение; онкогематология; оценка технологий здравоохранения; ибрутиниб; обинутузумаб; руксолитиниб

Для цитирования:

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Многокритериальный анализ ассортимента инновационных препаратов в онкогематологии как инструмент для поддержки принятия решений в области лекарственного обеспечения. // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:4–11. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10040.

Multicriteria analysis of the assortment of innovative drugs in oncohematology as a tool for supporting decision-making in the field of drug provision

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.

FGBOU VO "Volgograd State Medical University", Russia, Volgograd

Abstract. On the basis of multicriteria analysis, a pilot complex system for evaluating medicinal products (MP) used in the therapy of oncohematological diseases has been developed. The obtained results allow to rank MPs by priority of choice when making decisions on procurement of drugs or inclusion in MP lists in the framework of programs of preferential drug provision of the population. It has been shown that, according to the set of criteria, ibrutinib in treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) has the highest priority, followed by obinutuzumab (CLL treatment) and ruxolitinib (treatment of myelofibrosis).

Keywords: multicriteria analysis; drug provision; oncohematology; health technology assessment; ibrutinib; obinutuzumab; ruxolitinib

For citations:

Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Multicriteria analysis of the assortment of innovative drugs in oncohematology as a tool for supporting decision-making in the field of drug provision. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. (In Russ). 2018;2:4–11. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10040.

Введение

Важность лекарственного обеспечения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, акцентирована в нашей стране включением этих заболеваний в федеральную программу высокотратных нозологий. Программа обеспечивает пациентов в рамках ассортимента перечня дорогостоящих лекарственных препаратов (ЛП).

В последнее время на территории РФ зарегистрировано значительное число инновационных ЛП, в том числе для больных онкогематологическими заболеваниями, зачастую способных улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

В случае отсутствия доступности инновационной терапии в перечне дорогостоящих ЛП, пациент с заболеванием, отнесённым к злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, имеет возможность получить препарат в рамках льготного лекарственного обеспечения за счёт бюджета субъектов РФ. В зависимости от объёма доступных на территории денежных средств, лекарственное обеспечение таких пациентов может существенно отличаться. В условиях недостаточного финансирования вопрос приоритизации лекарственной помощи таким пациентам стоит достаточно остро. В этой связи для подавляющего большинства регионов необходим инструмент, дающий возможность ранжировать ассортимент онкогематологических ЛП,

зарегистрированных в РФ и не включённых в перечень дорогостоящих ЛП, с учётом тяжести заболевания и эффективности медикаментозного лечения.

При этом аргументированно выделить приоритетные для лекарственного обеспечения нозологии и необходимые в первую очередь для закупки таким больным препараты в рассматриваемой терапевтической области достаточно сложно. Необходим унифицированный инструмент, который позволит осуществлять такую работу в плановом порядке, однако инновационные препараты для лечения онкогематологических заболеваний обладают рядом специфических особенностей, затрудняющих их оценку с помощью общепринятых подходов в принятии решений в области лекарственного обеспечения, таких как клинико-экономический анализ [1].

В этой ситуации одним из возможных инструментов является многокритериальный анализ (МКА). Основное преимущество МКА заключается в комплексности принимаемых решений, поскольку данный вид анализа позволяет учитывать показатели как тяжести заболевания, так и эффективности самого лечения. Дополнительное преимущество и отличительная черта этой методологии, обеспечивающей максимальную прозрачность принимаемых решений — это перевод качественных критериев, описываемых величинами разного типа и масштаба, в числовые значения (баллы), в результате чего можно сравнивать зачастую абсолютно разнородные альтернативы путём прямого сопоставления их итоговых баллов. Свидетельством возможности использования МКА в условиях отечественного здравоохранения является разработка ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России методических рекомендаций по методике проведения МКА принятия решений [2].

Система комплексной оценки ассортимента онкогематологических препаратов, разработанная методом МКА и адаптированная к реалиям российского здравоохранения, делает возможным принятие решений регулирующим или исполнительным органом на основе достоверных исследований клинической эффективности и безопасности терапии, а также результатов фармакоэкономического анализа. Комплексная оценка ЛП позволяет получить ответ на два крайне актуальных вопроса:

1. Затраты на какое заболевание следует возмещать в первую очередь?

2. Какие именно ЛП закупать в первую очередь?

В условиях появления новых медицинских технологий и совершенствования диагностики, внедрение и последовательное применение конкретных методик МКА для поддержки принятия решений о финансировании закупок этих технологий позволит оперативно осуществлять динамический пересмотр перечней ЛП для программ лекарственного обеспечения населения или принятие аргументированных решений по закупке препаратов, способствуя тем самым рациональному использованию лимитированных бюджетных средств [3].

Цель исследования — с помощью МКА разработать комплексную систему оценки и ранжирования лекарственных средств (ЛС) по степени их приоритетности для принятия положительных решений по обеспечению доступности препаратов для пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

При проведении анализа авторы руководствовались методическими рекомендациями по МКА принятия решений в здравоохранении, утверждёнными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016г. №145-од [2].

Для сравнения взяты препараты, поданные на включение в перечень дорогостоящих ЛП¹ в 2017 г.: бендамустин, блинатумомаб, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, дазатиниб, ибрутиниб, карфилзомиб, нилотииниб, обинутузумаб, помалидомид, руксолитиниб [4].

Модель МКА построена в программе MS Excel (среда MS Windows) и позволяет проанализировать критерии эффективности каждого из сравниваемых препаратов при применении по соответствующим показаниям.

Выбор критериев эффективности для конкретного препарата основывался на результатах проведённых в условиях отечественного здравоохранения пилотных проектов по оценке технологий в области орфанных заболеваний [3], по многим параметрам сопоставимых с онкогематологическими заболеваниями.

Перечень из 16 критериев, характеризующих заболевания и медицинские технологии для их лечения, представлен в исследовании *Омельяновского В.В. и соавт.*, основанном на обобщении результатов опубликованных работ и консультаций с экспертами в области финансирования здравоохранения [3]. Последующий опрос экспертов позволил создать 10-балльную шкалу для оценки веса каждого из критериев в зависимости от его вклада в приоритетность заболевания; по этой шкале 1 баллу соответствует самый низкий вклад критерия в приоритетность, а 10 баллам — самый высокий вклад критерия (табл. 1).

В соответствии с методическими указаниями по проведению МКА для принятия решений в здравоохранении, абсолютные значения критериев были распределены в интервале от 0 до 1 методом построения функций шкал. При этом значение функции «1» — определяет наибольший приоритет, значение функции «0» — наименьший [2].

Присвоение значений характеристикам медицинских технологий для лечения онкогематологических

¹ Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей.

Таблица 1

Принципы ранжирования критериев, использованные в анализе

Название критерия	Вес	Принцип ранжирования критерия по баллам (от 0 до 1)
Характеристики заболевания		
Распространённость заболевания	3,4	Максимальная распространённость включённых нозологий (11 на 100 000 чел.) равнялась 1 баллу, отсутствие заболевания в популяции — 0
Наличие эффективных вариантов лечения данного заболевания	8,6	1 балл означает, что для 100 % пациентов не существует альтернативного лечения, 0 баллов для 100 % пациентов имеется альтернативное лечение
Выживаемость при данном заболевании без лечения (сокращение продолжительности жизни)	7,5	Показатель общей пятилетней выживаемости, равный 0 %, принимался за 1. Соответственно, 100% выживаемость в течение пяти лет означала меньшую злокачественность заболевания и принималась равной 0
Проявления заболевания: физические нарушения	4,2	В качестве 0 (отсутствие влияния на качество жизни) использовались референсные показатели EORTC QLQ-C30 для стран Европейского региона для соответствующего критерия, а 1 принималось максимальное снижение качества жизни (0 баллов по опроснику)
Проявления заболевания: когнитивные нарушения	2,8	
Инвалидизация	7,2	
Влияние заболевания на повседневную жизнь пациента (социальную и физическую активность)	6	
Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход	1	Баллы выставались на основании опроса трёх клинических экспертов-гематологов. За 0 баллов принималось отсутствие дополнительного бремени на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход. За 1 — максимальная вовлеченность в уход лиц с необходимостью отрыва от рабочей деятельности
Характеристики лечения		
Стоимость курса лечения	8,4	Максимальная стоимость включённых препаратов соответствовала 0, минимальная из стоимости анализируемых ЛП — 1 баллу
Влияние лечения на продолжительность жизни пациента	10,0	Дополнительная эффективность в продлении жизни, рассчитанная по описанной методике, равная 60 мес. (пять лет), рассматривалась как 1 балл. Нулевая добавочная эффективность как 0 баллов
Влияние лечения на качество жизни пациента	10,0	Процентное повышение качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 на 100 % — 1 балл, 0 % — 0 баллов
Доказательства клинической эффективности лечения	9,9	Разница в % общего ответа на разных линиях терапии, равная 100 % и более 1 балл, 0 % — 0 баллов
Безопасность лечения: частота нежелательных явлений (НЯ)	4,8	Рассматривалось снижение количества НЯ 3-й степени и выше в сравнении с выбранным компаратором, при этом в зависимости от снижения частоты НЯ ранжировались баллы: 0 % — 0 баллов, 100 % — 1 балл
Безопасность лечения: тяжесть НЯ	6,2	В зависимости от частоты отказа от терапии по причине НЯ 0 % — 1 балл, 100 % — 0 баллов
Физическая реабилитация вследствие лечения	5,2	В связи с отсутствием данных всем препаратам выставлено 0,2 балла после опроса трёх клинических экспертов-гематологов (соответствует незначительному влиянию на физическую реабилитацию применения специфических препаратов)
Социальная реабилитация вследствие лечения	4,9	

заболеваний осуществлялось в общепопуляционном контексте с позиций государства — больший приоритет присваивался технологиям, которые позволяют достичь больше добавленных лет жизни для большего количества пациентов по сравнению с опциями терапии, доступными в рамках существующей федеральной программы лекарственного обеспечения, но при

этом учитывались и параметры стоимости (чем выше стоимость, тем ниже балл).

Влияние терапии на продолжительность жизни оценивалась по показателям медианы общей выживаемости (в месяцах) в сравнении с доступными на текущий момент опциями лечения. Общий ответ на терапию анализируемыми онкогематологическими

препаратами в сравнении с доступными опциями терапии, определяемый как стабилизация или улучшение гематологических показателей после начала терапии, использовался в качестве критерия доказательства клинической эффективности лечения. Балл для данных показателей соответствовал их значению — чем выше общая выживаемость и чем выше общий ответ по итогам сравнения с доступными опциями, тем выше балл. Безопасность лечения оценивалась по частоте нежелательных явлений (НЯ) средней и высокой степени тяжести, а также по доле пациентов, прекративших приём препарата в рамках клинических исследований по причине непереносимости терапии — чем выше доля, тем ниже балл. Показатели изменения качества жизни пациентов на терапии взяты из опубликованных результатов клинических исследований. В случае отсутствия данных балл обнулялся. Чем больше технология влияла на улучшение качества жизни пациентов, тем выше значение балла.

Учитывая существующие ограничения на включение в ограничительные списки препаратов с недостаточной на момент рассмотрения доказательной базой, при отсутствии доказательной базы для любого из критериев брался минимальный возможный показатель.

Блок «Характеристики заболевания». После анализа всех имеющихся показаний для препаратов, претендующих на включение в перечни, проведён информационный поиск и обзор литературы для определения значений, характеризующих заболевания согласно принятым критериям.

Для таких заболеваний, как хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), истинная полицитемия и фолликулярная лимфома (ФЛ), данные о распространённости в РФ взяты из пилотных регистров (ХМЛ) [5], эпидемиологических исследований (ХЛЛ, истинная полицитемия) [6, 7] и субанализа данных из регистра GLOBOCAN 2012 (ММ и ФЛ с учётом 30 % доли ФЛ в структуре всех неходжкинских лимфом) [8]. Источником сведений о распространённости остальных заболеваний послужили, в связи с отсутствием в РФ действующих общероссийских регистров, данные общемирового регистра распространённости редких заболеваний OrphaNet [9].

При анализе критерия «Наличие эффективных вариантов лечения» в качестве значения принят процент безальтернативных пациентов в популяции больных с соответствующим заболеванием, то есть доля пациентов, не имеющих возможности выбора эффективного лечения в рамках существующей программы лекарственного обеспечения. Так, если в ограничительном списке (перечень дорогостоящих ЛП на 2017 г.) на момент проведения анализа имелся препарат для лечения данных пациентов (не брались во внимание различия в эффективности и безопасности), то данный критерий принимался равным 0. При отсутствии

такого препарата в перечне критерий, соответственно, принимался равным 100. Для большинства препаратов в списке данный критерий принимался равным тому проценту пациентов, которые, по данным анализа литературы, были резистентны или у которых имелась непереносимость имеющихся в списке опций терапии.

Выживаемость при заболевании без лечения оценивалась по данным общей пятилетней выживаемости для конкретной нозологии.

Критерии, связанные с проявлениями заболеваний, инвалидизацией и влиянием на повседневную жизнь пациента, определяли, исходя из данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), в которых проводили оценку качества жизни пациентов при соответствующих патологиях. Для унификации данных в качестве единого источника выбраны показатели качества жизни, приводимые в опроснике EORTC QLQ-C30 (опросник качества жизни Европейской организации по изучению и лечению онкологических заболеваний) и полученные путём анализа ответов на соответствующие 30 вопросов. Данный опросник апробирован во многих международных клинических исследованиях онкогематологических заболеваний. Его анкеты просты для заполнения, удобны при обработке и интерпретации данных, а приведенные в нём результаты опросов соответствуют данным других инструментальных исследований [29]. Во всех случаях для дальнейшего ранжирования критериев использовались референсные показатели, указанные в опроснике EORTC QLQ-C30 для стран Европейского региона [30].

Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход, оценивалось на основании опроса клинических экспертов-гематологов. Подробный расчёт по показателю качества жизни доступен для ознакомления по запросу в связи с большим объёмом данных.

Блок «Характеристика лечения». Проведён информационный поиск клинических исследований по изучаемой тематике с целью выбора критериев эффективности рассматриваемых стратегий терапии.

Для значения критерия «Влияние лечения на продолжительность жизни» выбран показатель медианы общей выживаемости (ОВ) в месяцах. Для технологий, по которым медиана ещё не достигнута, использовались последние имеющиеся данные клинических исследований.

В качестве терапии сравнения рассматривалась имеющаяся опция лечения заболевания на соответствующей стадии и линии терапии из существующих опций лекарственного обеспечения, при отсутствии таковой — плацебо и/или наилучшая имеющаяся терапия. При наличии нескольких доступных опций терапии в качестве значения бралась оптимальная.

Общий ответ (ОО) на терапию онкогематологическими препаратами, определяемый как стабилизация или улучшение гематологических показателей после

начала терапии, использовался в качестве критерия «Доказательства клинической эффективности лечения». При этом для расчёта использовали показатель добавочной клинической эффективности терапии.

В качестве терапии сравнения рассматривалась имеющаяся опция лечения заболевания на соответствующей стадии и линии терапии, доступная в перечне дорогостоящих препаратов, при отсутствии таковой — плацебо и/или наилучшая имеющаяся терапия. При наличии нескольких доступных опций терапии в качестве сравнения использовалась альтернатива с максимальным значением эффективности.

Стоимость терапии ЛП сравнения, включёнными на момент анализа в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП), определялась по данным государственного реестра предельных отпускных цен (с учётом НДС). Стоимость препаратов, не входящих на момент анализа в перечень ЖНВЛП, определялась по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты», то есть по аукционным ценам тендеров, проведённых в РФ в 2017 г. На основании полученных таким образом данных вычисляли прямые медицинские затраты на фармакотерапию больных исследуемыми

препаратами в течение одного года в соответствии с инструкциями по их применению. В случае, если препараты по соответствующим показаниям назначаются только в составе комбинированной терапии, затраты на терапию включали стоимость как самого препарата, так и остальных облигатных препаратов курса лечения.

Значение критерия «Влияние лечения на качество жизни» принимали равным процентному изменению показателя шкалы общего состояния здоровья и уровня качества жизни. Для оценки указанного изменения использовались данные, приведённые в опроснике EORTC QLQ-C30, а также значения этого показателя, определявшиеся до и после лечения препаратом сравнения в РКИ. При отсутствии данных по влиянию на качество жизни, согласно опроснику EORTC QLQ-C30, использовались данные других имеющихся опросников.

Безопасность лечения оценивалась по частоте НЯ средней и высокой степени тяжести (рассматривался показатель добавочной безопасности, а также по доле пациентов, прекративших приём препарата в рамках клинических исследований по причине непереносимости терапии).

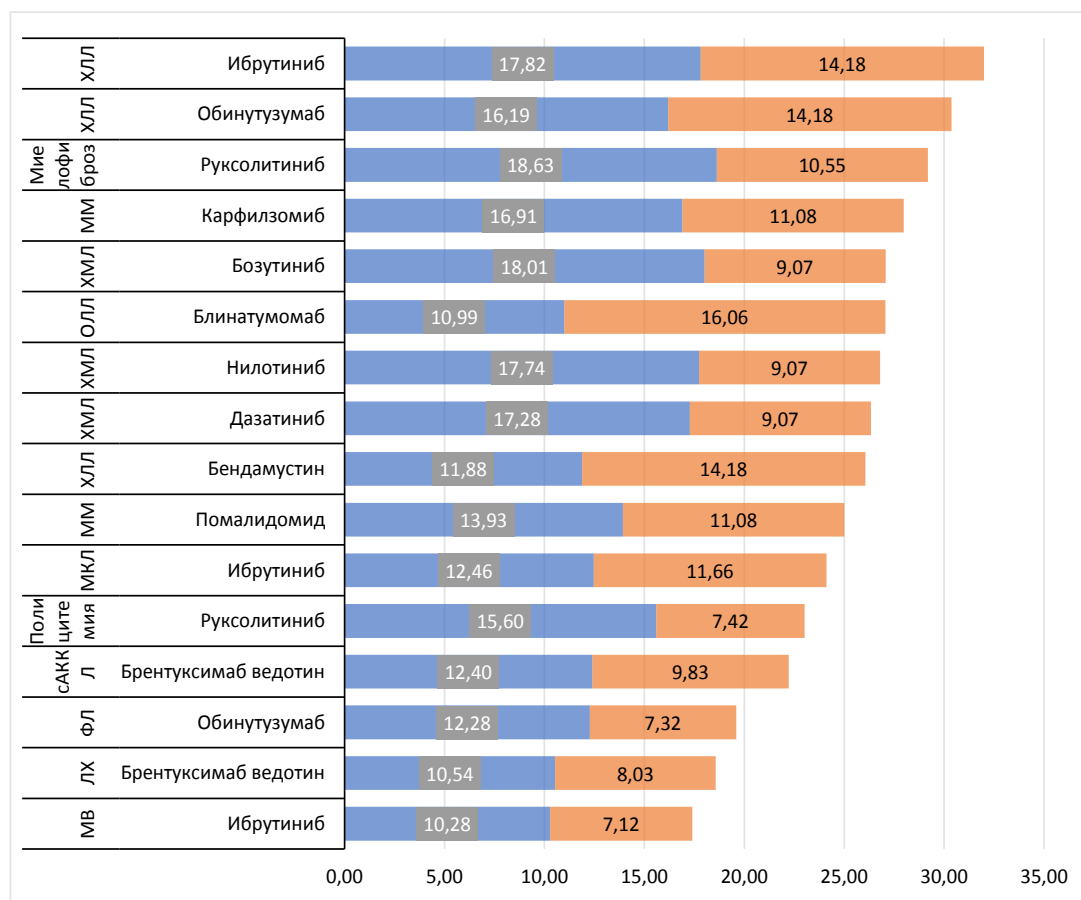


Рис. 1. Ранжирование анализируемых ЛС по результатам МКА: голубой цвет — итоговый балл по блоку «Характеристика лечения», оранжевый цвет — итоговый балл по блоку «Характеристика заболевания»

Показатели физической и социальной реабилитации пациентов после терапии приняты одинаковыми для всех технологий по причине отсутствия данных.

Результаты исследования

Проведённая оценка критериев по шкалам и применение весов критериев позволили произвести ранжирование препаратов и заболеваний (рис. 1). Показано, что самыми приоритетными из заболеваний являются ОЛЛ, ХЛЛ, МКЛ и ММ, имеющие наибольший балл по критерию тяжести заболевания. Среди препаратов наибольший балл присвоен руксолитинибу, бозутинибу, ибрутинибу и nilотинибу.

Далее по каждому препарату проводилось суммирование общего балла по характеристикам заболевания и общего балла по характеристикам препаратов, который может значимо варьировать в зависимости от оцениваемого показателя к медицинскому применению. Итоговое распределение суммарных баллов по характеристикам заболевания и предназначенным для их лечения лекарств представлено на рис. 1.

Ограничения исследования

1. МКА проводился с учётом, в том числе, результатов РКИ, эффективность применяемых схем тера-

пии в которых может отличаться от эффективности в реальной клинической практике.

2. Затраты на амбулаторно-стационарное лечение, не связанные с проведением терапии основного заболевания, в МКА не учитывались.

Вывод

Результаты проведённого анализа свидетельствуют о том, что по совокупности критериев приоритетным препаратом при принятии решений о закупке препаратов или включении в перечни ЛП в рамках программ льготного лекарственного обеспечения населения является ибрутиниб (терапия пациентов с ХЛЛ), за ним по приоритетности идут обинутузамаб (терапия ХЛЛ), руксолитиниб (терапия миелофиброза), далее препараты с меньшей суммарной оценкой по баллам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN-код: 7005-7846

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Nedogoda Sergey

Corresponding author

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN code: 7005-7846

D.M., professor, Head of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians FGBOU VO "Volgograd State Medical University"

Саласюк Алла Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-код: 2651-2916

к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Salasyuk Alla

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN code: 2651-2916

Ph.D., assistant of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians FGBOU VO "Volgograd State Medical University"

Барыкина Ирина Николаевна

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 5894-7499

к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Barykina Irina

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN code: 5894-7499

Ph.D., associate professor of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians FGBOU VO "Volgograd State Medical University"

Смирнова Виктория Олеговна

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

SPIN-код: 4601-9910

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Smirnova Victoria

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

SPIN code: 4601-9910

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians FGBOU VO "Volgograd State Medical University"

Попова Екатерина Андреевна

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

SPIN-код: 6983-1086

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Popova Ekaterina

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

SPIN code: 6983-1086

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians FGBOU VO "Volgograd State Medical University"

Литература / References

1. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России». Москва, 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata. FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi Minzdrava Rossii». Moscow. 2016. (In Russ).]
2. Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений в здравоохранении. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России». Москва, 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po mnogokriterial'nomu analizu prinyatiya reshenii v zdravookhraneni. FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi Minzdrava Rossii». Moscow. 2016. (In Russ).]
3. Омеляновский В.В., Федяева В.К., Реброва О.Ю. Возможности применения многокритериального анализа для оптимизации финансирования редких заболеваний. // *Фармакоэкономика*. 2014;7(4):29–35. [Omelyanovskiy VV, Fedyaeva VK, Rebrova OYu. Application of Multiple-Criteria Analysis for Optimization of Financing of Rare Diseases. *Pharmacoeconomics*. 2014;7(4):29–35. (In Russ).]
4. Сайт Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://www.rosminzdrav.ru> [Sait Ministerstva zdravookhraneniya RF. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru> (In Russ).]
5. Туркина А.Г., Новичкина Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. // *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):390–401. [Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):390–401. (In Russ).] DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401.
6. Бакиров Б.А. Клинико-патогенетическая характеристика и факторы прогноза в развитии и течении хронического лимфолейкоза, автореф. дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Санкт-Петербург, 2012. [Bakirov BA. Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika i faktory prognoza v razviti i techenii khronicheskogo limfoleikoza. [dissertation] St. Petersburg; 2012 (In Russ).]
7. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные). // *Онкогематология*. 2015;3:45. [Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience. *Oncogematology*. 2015;3(10):28–42. (In Russ).] DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.
8. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
9. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2017;1–74.
10. Никитин Е.А., Макарова М.В., Борисов Д.А., Поддубная И.В. Характеристика эпидемиологии, клинической картины и лечения хронического лимфолейкоза. Данные регистра лимфоопролиферативных заболеваний. Тезисы Конгресс «Злокачественные лимфомы» 2015. [Kharakteristika epidemologii, klinicheskoi kartiny i lecheniya khronicheskogo limfoleikoza. Dannye registra limfoproliferativnykh zabolevanii. EA Nikitin, MV Makarova, DA Borisov, IV Poddubnaya, Tезisy Kongress «Zlokachestvennye limfomy» 2015. (In Russ).]
11. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2010;(2010)1:481–488.
12. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401/documents/final-appraisal-determination-document>
13. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год (утв. распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. № 2885-р). [Perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2017 god (utv. rasporyazheniem Pravitel'stva RF ot 28 dekabrya 2016 g. № 2885-r). (In Russ).]
14. Rule S, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):430–438. DOI: 10.1111/bjh.14870.
15. Kastiris E, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126:1392–1394. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647420>.
16. URL: <http://www.lymphoma.org/atf/cf/%7B0363cdd6-51b5-427b-be48-e6af871ace9%7D/HL09RELREF.PDF>
17. Hutchings M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Treatment Communications*. 2015;4:1–11. DOI: 10.1016/j.ctcr.2015.06.002.
18. URL: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/typical-treatment.html>
19. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфоопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М., 2016. – 412 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanij. Pod rukovodstvom professora IV Poddubnoy, professora VG Savchenko M. 2016. – 412 s. (In Russ).]
20. Usmani S, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist*. November. 2016;21(11):1355–1361. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0104.
21. Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–2901. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>.
22. Manuel L, et al. Assessing The Level Of Resistance/Intolerance To Hydroxyurea Therapy Amongst Patients With Polycythemia Vera In Europe. *Value in Health*. 2015;(18)7:A436.
23. Badoux XC, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemioimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;(117)11:3016–3024. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304683>.
24. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/more.html>
25. Smith A, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2015;(112)9:1575–1584.
26. Buske C, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 201;(24)6:vi155–vi159.
27. Cervantes F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;(30)24:2981–2987.
28. Tefferi A, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874–1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163.

29. Sprangers MAG, Bonnetain F. EORTC QLQ-C30. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. 2014: 1933–1935.
30. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):958–965. DOI: 10.3109/0284186X.2013.879998.
31. O'Brien S, et al. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, ASH 2016, Session: 642.
32. Rule S, et al. Ibrutinib versus Temsirolimus: Results From a Phase 3, International, Randomized, Open-Label, Multicenter Study in Patients With Previously Treated Mantle-Cell Lymphoma. Oral presentation presented at: the 14th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML 2017).
33. Souchet L, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *American journal of hematology*. 2016; 91(8):782–786. DOI:10.1002/ajh.24405.
34. Hambley B, Caimi PF, William BM. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma: an update. *Ther Adv Hematol*. 2016 Aug;7(4):196–208. DOI: 10.1177/2040620716648566.
35. Al-Sawaf O, et al. Obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia: Design, development and place in therapy. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:295–304. DOI: 10.2147/DDDT.S104869.
36. URL: <http://www.onclive.com/conference-coverage/ash-2016/frontline-obinutuzumab-significantly-improves-pfs-in-follicular-lymphoma>
37. Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142–152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
38. Hájek R, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017 Jan; 31(1):107–114. DOI: 10.1038/leu.2016.39.
39. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012 Jan; 26(1):149–57. DOI: 10.1038/leu.2011.196.
40. Chen R, et al. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2017;8(10):1801–1808. DOI:10.7150/jca.17999.
41. Verstovsek S, et al. A Pooled Overall Survival (OS) Analysis of 5-Year Data from the COMFORT-I and COMFORT-II Trials of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis (MF). 2016.
42. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta425>
43. Bonthapally V, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377–89. DOI: 10.1185/03007995.2015.1048208.
44. Pro B, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017; blood-2017-05-780049; DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-780049>.
45. Kantarjian H, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836–847. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.
46. Fischer K, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3559–3566. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.8061.
47. Brown J, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; ASH 2014, poster 3331.
48. Castillo JJ, et al. Ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia: latest evidence and clinical experience. *Therapeutic advances in hematology*. 2016;(7)4:179–186.
49. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101–1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
50. Wendtner CM, Gregor M. Current perspectives on the role of chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Feb; 59(2):300–310. DOI: 10.1080/10428194.2017.1330474.
51. Miguel JS, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055–1066. DOI: 10.1016/S1473-2045(13)70380-2.
52. Harrison CN, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016 Aug; 30(8):1701–1707. DOI: 10.1038/leu.2016.148.
53. Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426–435. DOI: 10.1056/NEJMoa1409002.
54. Cortes JE, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011; (118)17:4567–4576.
55. Dada R, Zekri J, Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Jun;16(6):739–745. DOI: 10.1080/14712598.2016.1180362.
56. Pro B, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190–2196. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0402.
57. Morel A, et al. Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the pre-brentuximab vedotin era: A LYSA/SFGM-TC study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;83:146–153. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.026.
58. Montillo M, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood cancer journal*. 2017;(7)2:e524.
59. Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):27–38. DOI: 10.1016/S1473-2045(15)00464-7.
60. Hochhaus A, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May; 30(5):1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5.
61. Cortes JE, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2333–2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
62. Gopal AK, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 19;120(3):560–568. DOI: 10.1182/blood-2011-12-397893.
63. Burger JA, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1090–1099. DOI: 10.1016/S1473-2045(14)70335-3.
64. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01236391?term=Xa0156#outcome4>
65. Stewart AK, et al. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3921–3930. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9648.
66. Song KW, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;(100)2:e63–e67. DOI:10.3324/haematol.2014.112557.
67. Mesa RA, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1285–1292. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4489.
68. Mesa R, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *European journal of haematology*. 2016;(97)2:192–200.
69. Sacha T, et al. Adherence to second line therapy with nilotinib and quality of life of patients with chronic myeloid leukemia: a multicenter prospective observational study. *Haematologica*. – via giuseppe belli 4, 27100 pavia, Italy: ferrata storti foundation, 2017;(102):437–437.
70. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01660906?term=X90156>
71. Trask PC, et al. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2012;(36)4:438–442.
72. Ramsey SD, et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):860–867. DOI: 10.1111/bjh.14316.
73. Topp MS, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Blinatumomab Versus Standard of Care (SOC) Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER). 2016.

Жизнь продолжается ИМБРУВИКА

зарегистрирована
для лечения взрослых пациентов с:

- хроническим лимфоцитарным лейкозом;
- рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой;
- макроглобулинемией Вальденстрема, которые получили, по крайней мере, один курс терапии или в качестве первой линии терапии у пациентов, непригодных для химиотерапии;
- лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии.¹

имбрувика
(ибрутиниб) капсулы
Продолжение жизни

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика от 20 июня 2017 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ИМБРУВИКА. Регистрационный номер — ЛП 002811. Торговое название препарата — Имбрувика. Международное непатентованное название — ибрутиниб. Лекарственная форма — капсулы. Фармакотерапевтическая группа — противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы. Показания к применению. Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой, взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, которые получили, по крайней мере, один курс терапии или в качестве первой линии терапии у пациентов, непригодных для химиотерапии, пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии. Противопоказания. Известная гиперчувствительность к ибрутинibu или вспомогательным компонентам, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью), пациенты на диализе, совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A, совместное применение с варфаринем, другими антагонистами витамина K, рыбьим жиром и препаратами витамина E. С осторожностью. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина K, совместный прием с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Мужчин необходимо избегать зачатия ребенка и донорства спермы во время терапии препаратом Имбрувика и в течение 3 месяцев после ее завершения. Период грудного вскармливания. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой; открывать, разламывать или разжевывать капсулы запрещается. Препарат Имбрувика не допускается запивать газированными соками. Препарат Имбрувика следует продолжать принимать до прекращения заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рецидивирующая или рефрактерная мантийноклеточная лимфома и лимфома маргинальной зоны. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения пациентов с мантийноклеточной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. Хронический лимфоцитарный лейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (которые принимают капсулы 28 дней продолжительностью вплоть до 6 циклов) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. Особые группы пациентов. Дети (от 18 лет и младше). Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей не оценивались. Пациенты с нарушением функции почек. Ибрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечивать адекватный уровень гидратации, а также на регулярной основе измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Сведения по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, а также по пациентам, находящимся на диализе, отсутствуют. Пациенты с нарушением функции печени. Ибрутиниб метаболизируется в печени. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс A по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 280 мг в сутки (две капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс B по Чайлд-Пью) рекомен-

дованная доза составляет 140 мг в сутки (одна капсула). Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по Чайлд-Пью). Побочное действие. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами (≥ 20%) являются: нейтропения, анемия, диарея, скелетно-мышечная боль, инфекции верхних дыхательных путей, кровотечение, сыпь, рвота и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 (≥ 5%) являются: анемия, нейтропения, пневмония и тромбоцитопения. Частота побочных эффектов, указанных ниже, определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10 случаев), часто (≥ 1/100 и < 1/10 случаев), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных). В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности. Знак * включает несколько терминов нежелательных реакций. Инфекции и инвазии: очень часто — пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, оидит*, инфекции кожи*, часто — сепсис*. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — нейтропения, тромбоцитопения, анемия, часто — фебрильная нейтропения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, нечасто — лейкоз. Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто — дегидратация, гиперурикемия, нечасто — синдром лизиса опухоли. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головкружение, головная боль. Нарушения со стороны органа зрения: часто — нечеткость изображения. Нарушения со стороны сердца: часто — фибрилляция предсердий. Нарушения со стороны сосудов: очень часто — кровотечение* (носовое кровоотечение, кровоизлияние*, петехии), часто — субдуральная гематома. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто — диарея, рвота, стоматит*, тошнота, запор, часто — сухость во рту. Нарушения со стороны костно-мышечной системы: очень часто — боли в конечностях, артралгия, рвотный рефлекс, крапивница, часто неизвестна — артрит. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: очень часто — артралгия, скелетно-мышечная боль*. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: очень часто — лихорадка, периферические отеки. Передозировка. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12,5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В метаболизме ибрутинива участвует преимущественно изофермент CYP3A. Препараты, способные повышать концентрацию ибрутинива в плазме. Следует избегать совместного применения препарата Имбрувика и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A, поскольку данные лекарственные препараты способны повышать концентрацию ибрутинива. Если у пациента необходимо совместное применение ибрутинива и мощного ингибитора изофермента CYP3A, и возможна польза перевешивает верный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A. Не требуется коррекция дозы при совместном применении ибрутинива со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции. Во время терапии препаратом Имбрувика следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и помидоров, поскольку эти продукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A. Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутинива в плазме. Следует избегать совместного применения ибрутинива с мощными индукторами изофермента CYP3A. Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A. Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутинива. Ибрутиниб является слабым ингибитором P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). С целью

уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты P-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу. Особые указания. Геморрагические осложнения. При применении препарата Имбрувика у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, не указанных в разделе «противопоказания», может увеличиваться риск возникновения кровотечений*. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Лейкоз. Высокое число циркулирующих лимфоцитов (>40000/мкл) может повышать риск возникновения лейкоза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов. Показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедакцию. Инфекции. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии неизвестного происхождения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления симптомов (лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания), а также проводить надлежащую терапию по показаниям. Цитопения. У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежедневно проводить развернутый анализ крови. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию препаратом Имбрувика и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риск терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция предсердий. Фибрилляция и трепетание предсердий отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических заболеваний, с артериальной гипертензией и с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Необходимо проводить оценку состояния здоровья пациентов (в том числе ЭКГ по показаниям), у которых появляются сердечные симптомы или впервые выявляется острое. В случае продолжающейся фибрилляции предсердий необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. Эффекты в отношении интервала QT. В ходе клинических исследований препарат Имбрувика вызывал незначительное укорочение интервала QTc (в среднем на 7,5 мсек). При рассмотрении возможности назначения ибрутинива пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Пемеланомные злокачественные новообразования. Пемеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения пемеланомных злокачественных новообразований кожи. Синдром лизиса опухоли. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имеющих большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и стеснение. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25°С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58. Разработано совместно с компанией Фармасайклс.

Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600

Белоусов Д.Ю.¹, Чеберда А.Е.¹, Афанасьева Е.В.¹, Гладков О.А.²

¹ – ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² – Медицинский центр «Эвимед», Челябинск

Резюме. *Актуальность.* Высокая распространённость мутации в гене BRAF V600 в РФ и стоимость лечения метастатической меланомы кожи (мМК) иммуноонкологическими и комбинированными таргетными препаратами делают актуальной оценку клинико-экономической целесообразности их применения. *Цель:* проведение анализа «затраты–эффективность» (СЕА) и влияния на бюджет (BIA) применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба по сравнению с ниволумабом и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена BRAF V600. *Методология.* Проведены анализы СЕА и BIA с использованием результатов сетевого мета-анализа и на основе модели Маркова, которая оценивает число сохранённых лет жизни (LYS), длительность выживаемости без прогрессирования и прямые медицинские затраты (ПЗ). *Результаты.* Стоимость лечения в год пембролизумабом в 1-й линии (3,32 млн руб.) дешевле на 29 % комбинации дабрафениб + траметиниб (4,67 млн руб.), на 60 % — вемурафениб + кобиметиниб (8,30 млн руб.), на 1,7 % — ниволумаба (3,38 млн руб.). Общие 3-летние ПЗ на 1 пациента на пембролизумабе (3,80 млн руб.) ниже на 43,9, 68,2 и 1,8 %, чем затраты на дабрафениб + траметиниб (6,76 млн руб.), вемурафениб + кобиметиниб (11,93 млн руб.) и ниволумаб (3,86 млн руб.), соответственно. Коэффициент «затраты–эффективность» за 1 LYS для пембролизумаба равен 2,43 млн руб., ниволумаба — 2,48 млн руб., комбинации дабрафениб + траметиниб — 4,24 млн руб. и вемурафениб + кобиметиниб — 7,49 млн руб. Увеличение применения пембролизумаба до 50 % за счёт уменьшения доли использования комбинаций ингибиторов BRAF и MEK приведёт к экономии бюджета здравоохранения до 1 507,5 млн руб. (26,4 %). *Заключение.* Применение пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена BRAF V600 позволяет экономить бюджет и является экономически целесообразным.

Ключевые слова: метастатическая меланома; мутация гена BRAF V600; пембролизумаб; ингибиторы BRAF; ингибиторы MEK; иммуноонкология; ингибитор рецептора PD-1; фармакоэкономика; анализ эффективности затрат; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600 // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041

Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a BRAF V600 gene mutation

Belousov D.Yu.¹, Cheberda A.E.¹, Afanasyeva E.V.¹, Gladkov O.A.²

¹ – LLC "Center for pharmacoeconomics research", Russian, Moscow

² – LLC "EVIMED", Russian Federation, Chelyabinsk

Resume. *Actuality.* The high prevalence of BRAF V600 gene mutation in the Russian Federation and the cost of treatment the metastatic melanoma (MM) with immuno-oncology and combined targeted drugs make it relevant to assess the clinical and economic feasibility of their use. *Objective.* Cost-effectiveness analysis (CEA) and budget impact analysis (BIA) of PD-1 inhibitor pembrolizumab was performed in comparison with nivolumab and combinations of BRAF and MEK inhibitors in the 1st line therapy of MM with BRAF V600 gene mutation. *Methodology.* CEA and BIA was performed using the results of a network meta-analysis and based on the Markov model, which estimated the number of life years saved (LYS), duration of progression-free survival and direct medical costs (DC). *Results.* The cost of treatment per year in the 1st line therapy on pembrolizumab was 3.32 million RUB, what is 29 % cheaper than combination of dabrafenib + trametinib (4.67 million RUB), 60 % than vemurafenib + cobimetinib (8.30 million RUB), 1.7 % than nivolumab (3.38 million RUB). Total 3 years DC for the 1st line therapy on pembrolizumab (3.80 million RUB) were 43.9 %, 68.2 and 1.8 % lower than the cost of dabrafenib + trametinib (6.76 million RUB), vemurafenib + cobimetinib (11.93 million RUB) and nivolumab (3.86 million RUB). CER per 1 LYS for pembrolizumab was 2.43 million RUB, nivolumab — 2.48 million RUB, dabrafenib + trametinib — 4.24 million RUB and vemurafenib + cobimetinib — 7.49 million RUB increase in the use of pembrolizumab to 50 %, by reducing the share of the use of combinations of BRAF and MEK inhibitors, will result in budget savings up to 1 507,5 million RUB (26.4 %). *Conclusion.* The use of pembrolizumab in the 1st line of MM therapy with BRAF V600 gene mutation allows to save the budget and is economically feasible.

Keywords: metastatic melanoma; BRAF V600 gene mutation; pembrolizumab; BRAF inhibitors; MEK inhibitors; immunoconology; PD-1 inhibitors; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

For citations:

Belousov DYU, Cheberda AE, Afanasyeva EV, Gladkov OA. Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a BRAF V600 gene mutation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:13–28. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041

Актуальность

Несмотря на небольшой удельный вес меланомы кожи (МК) среди всех злокачественных новообразований (1,5 и 2,0 % для мужчин и женщин, соответственно) [1], данное заболевание представляет собой серьезную проблему, так как является одной из наиболее агрессивных форм онкологических заболеваний и характеризуется высокой летальностью, составляющей до 75 % среди всех случаев злокачественных новообразований кожи [2, 3].

Заболеваемость меланомой увеличивается. Впервые выявленная МК была зарегистрирована в 2017 г. в Российской Федерации (РФ) у 11057 человек, а в 2016 г. число вновь выявленных случаев меланомы составило 10 454 случаев [1, 4]. По данным за 2017 г. заболеваемость меланомой кожи в РФ составляет 7,9 случаев в год на 100 тыс. населения (грубый показатель) [1], распространённость — 61,2 больных на 100 тыс. населения [4]. Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза в 2017 г. в РФ году был равен 9,8 % [1]. Удельный вес больных с опухолевым процессом III и IV стадий от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в 2017 г. составлял 11,0 и 8,0 %, соответственно [1, 4].

Метастатическая меланома кожи (мМК) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мМК, получавших стандартную химиотерапию, как правило, не превышает 9 мес. [5–7]. До недавнего времени химиотерапия и терапия цитокинами считались единственными возможными вариантами лечения пациентов с мМК. В 2002 г. было обнаружено, что приблизительно в 40–60 % образцов МК присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу *BRAF* [8, 9], причём наиболее частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи (около 90 %) является мутация V600. В РФ доля пациентов с мутацией гена *BRAF* составляет 60 % [2]. Высокая значимость данной мутации в механизме развития МК привела к разработке лекарственных препаратов, блокирующих патологически активированную *BRAF*-киназу. Использование нового класса таргетных препаратов — ингибиторов *BRAF*, включающего в настоящее время вемурафениб и дабрафениб, показало существенный прогресс в терапии мМК у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600 — существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Так, медиана ВБП пациентов с мМК с мутацией *BRAF* V600 увеличилась до 7 мес., а медиана ОВ — до 13–18 мес. [10, 11]. Однако со временем у большинства пациентов, получавших ингибиторы *BRAF*, наблюдалось прогрессирование заболевания. Был выявлен основной путь развития резистентности к ингибиторам *BRAF* — это активация нижележащей киназы *MEK*. Для предотвращения *MEK*-зависимой резистентности к ингибиторам *BRAF*

было предложено комбинировать ингибиторы киназ *BRAF* и *MEK*.

Применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* существенно изменило прогноз при мМК с мутацией *BRAF* V600. Медиана ВБП увеличилась до 11–13 мес., а медиана ОВ — до 22–26 мес. [12–14, 17]. Однако у большинства пациентов, получающих терапию таргетными препаратами, в среднем через полгода — год, развивается резистентность. Кроме того, современные таргетные препараты показаны только при наличии мутации *BRAF*, которая определяется у 60 % пациентов с МК [17].

В 2010 г. был предложен новый класс препаратов для лечения злокачественных опухолей, в том числе мМК, так называемые иммуноонкологические препараты, направленные на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли [18, 19]. Настоящий прорыв в иммуноонкологической терапии связан с изучением регуляторных молекул *CTLA-4*, а также *PD-1*, экспрессируемых на поверхности иммунных клеток [20]. *CTLA-4* блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а *PD-1* — реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли. Таким образом, эти молекулы играют ключевую роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [22].

Первый иммуноонкологический препарат для лечения мМК — ипилимумаб был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2011 г. Терапия комбинацией ипилимумаба и дакарбазина увеличивала медиану ОВ больных по сравнению с химиотерапией (11,2 против 9,1 мес.), а также 1-годовалую (47,3 против 36,3 мес.) и 3-летнюю ОВ (20,8 против 12,2 мес.) [23]. Ипилимумаб увеличил 10-летнюю выживаемость почти до 22 %, вне зависимости от предыдущего лечения и наличия мутаций [24].

Представители следующего поколения иммуноонкологических препаратов — ингибиторы рецептора *PD-1* ниволумаб и пембролизумаб оказались ещё более эффективными и, судя по последним данным, могут считаться наиболее эффективными лекарственными препаратами для лечения мМК. При сравнении эффективности ниволумаба со стандартной химиотерапией больных мМК, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам *BRAF*, частота объективных ответов при лечении ниволумабом составила 38 %, на фоне стандартной химиотерапии — 5 % [24]. При промежуточном анализе данных медиана продолжительности ответа на ниволумаб не была достигнута, тогда как при проведении химиотерапии она составила только 3,6 мес.

Эффективность и безопасность применения пембролизумаба сравнивалась с ипилимумабом [26–28]. Медиана ВБП составила 5,6 мес. (95 % ДИ 3,4–8,2 мес.) в группе пембролизумаба (каждые 2 недели), 4,1 мес. (95 % ДИ 2,9–7,2 мес.) — в группе пембролизумаба

(каждые 3 нед.) и 2,8 мес. (95 % ДИ 2,8–2,9 мес.) — в группе ипилимумаба. Двухлетняя ВВП на пембролизумабе (каждые 2 нед.) составила 31 %, пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 28 %, ипилимумабе — 14 %, $p < 0,00001$ для обоих режимов пембролизумаба в сравнении с ипилимумабом. 1-годовая ОВ составила на пембролизумабе (каждые 2 нед.) — 74,1 %, на пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 68,4 %, на ипилимумабе — 58,2 %. Двухлетняя ОВ на пембролизумабе (каждые 2 нед.) составила 55 %, на пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 55 %, на ипилимумабе — 43 % [27, 28].

Эффективность и безопасность применения иммуноонкологических препаратов в лечении мМК привела к тому, что в современных клинических рекомендациях ингибиторы контрольных точек иммунного ответа должны назначаться приоритетно. Так, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2017 года по лекарственному лечению МК, приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии нерезектабельной меланомы кожи III стадии и метастатической меланомы (IV стадии), вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций), является назначение ингибиторов рецептора PD-1 — ниволумаба или пембролизумаба, и ингибитора рецептора CTLA-4 — ипилимумаба. При выборе тактики лечения мМК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления *BRAF*-мутации [15]. При наличии в опухоли мутации V600 в гене *BRAF* в 1-й или последующих линиях рекомендуется назначение комбинации ингибитора *BRAF* (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором *MEK* (кобиметинибом или траметинибом). Назначение иммуноонкологических препаратов группы ингибиторов рецепторов CTLA-4 в данной работе не рассматривалось из-за их значимо меньшей эффективности по сравнению с ингибиторами рецепторов PD-1 [29].

Одним из критериев включения лекарственных препаратов в перечни лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, программы лекарственного обеспечения населения, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры, является результат клинико-экономической оценки [33]. Учитывая высокую распространённость мутации *BRAF* V600, относительную дороговизну терапии мМК как иммуноонкологическими, так и комбинированными таргетными препаратами, а также тот факт, что расходы на инновационную терапию мМК несёт государство, представляется актуальным проведение клинико-экономической оценки целесообразности их применения в условиях российского здравоохранения.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка эффективности затрат, а также влияния на бюджет

распространения применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба по сравнению с ниволумабом и комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK* в 1-ой линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в условиях здравоохранения РФ.

Методология исследования

Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения РФ, согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [35]. Учитывались только прямые медицинские затраты, такие как затраты на комбинированные таргетные и иммуноонкологические препараты 1-й линии терапии пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF* V600 — пембролизумаб, ниволумаб, комбинацию дабрафениба и траметиниба, а также комбинацию вемурафениба и кобиметиниба, затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ), амбулаторно-поликлинические услуги в период до и после прогрессирования заболевания.

Анализ «затраты–эффективность» проводился в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утверждёнными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од [36].

Анализ влияния на бюджет проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в РФ, разработанным ФГБУ «ЦЭКМП» МЗ РФ [37].

Результаты исследования выражены в общих прямых медицинских затратах, коэффициенте эффективности затрат и сумме экономии бюджета здравоохранения.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с диагнозом мМК с мутацией гена *BRAF* V600, которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия. По данным за 2016 г., средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в РФ составляет 61 год [1], что определило средний возраст пациентов, входящих в модель. Доля мужчин в моделируемой популяции составила 39 % и рассчитывалась как доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в РФ за 2016 г. [1].

Временной горизонт. Для целей анализа «затраты–эффективность» был взят 3-летний горизонт моделирования; для анализа влияния на бюджет — 5 лет (также представлены расчёты за каждый год).

Показатели клинической эффективности. Число сохранённых лет жизни (англ. *life years saved*, LYS) в модели рассчитывалось как среднее значение длительности ОВ в сравниваемых схемах терапии. Длительность ОВ рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», кото-

рые в свою очередь рассчитывались как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели, умноженная на количество циклов.

Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития НЯ 3–4-й степени тяжести, встречающиеся при использовании какой-либо схемы терапии с частотой более 3 %.

Препараты сравнения. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов Мекинист® (траметиниб) и Котеллик® (кобиметиниб), препараты показаны в комбинации с дабрафенибом (Тафинлар®) и вемурафенибом (Зелбораф®), соответственно, для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена *BRAF* V600 [41, 42].

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению ниволумаба (Опдиво®), препарат показан в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов [43], препарат пембролизумаб (Китруда®) — для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой [44].

Таким образом, в настоящем исследовании изучается применение препаратов ниволумаб, пембролизумаб, комбинаций дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена *BRAF* V600.

Учитывая специфику течения заболевания и форму лекарственных средств (капсулы, таблетки) комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*, таргетная терапия, как правило, применяется в амбулаторных условиях. Рассматриваемые иммуноонкологические препараты применяются в виде внутривенных инфузий, что требует условий дневного стационара. Таким образом, для целей настоящего анализа рассматривали применение таргетной терапии комбинацией дабрафениба и траметиниба, и комбинацией вемурафениба и кобиметиниба амбулаторно, иммунотерапии ингибиторами рецептора PD-1 ниволумабом и пембролизумабом — в условиях дневного стационара.

Согласно последним рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2017 года по лекарственному лечению меланомы кожи, оптимальным лечением для пациентов, имеющих в опухоли активирующую мутацию *BRAF* V600, является назначение иммуноонкологических препаратов из групп ингибиторов рецепторов PD-1 или CTLA-4 или применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*. Назначение иммуноонкологических препаратов группы ингибиторов рецепторов CTLA-4 в данном клинико-экономическом исследовании не рассматривалось из-за их значительно меньшей эффективности по сравнению с ингибиторами рецепторов PD-1.

Прямые медицинские затраты. Затраты на лекарственную терапию, лечение НЯ и ведение пациентов рассчитывались как сумма соответствующих затрат на

каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, такие как затраты на медикаментозную терапию мМК и затраты на купирование НЯ в 1-й линии терапии, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами на весь период моделирования. Общие затраты рассчитывались как сумма затрат каждого типа в состоянии «без прогрессирования» для каждого цикла нахождения в модели и затраты на ведение пациентов в состоянии «прогрессирование». При учёте долговременных затрат в модели была использована ставка дисконтирования равная 5 % в год [36].

Расчёт коэффициентов «затраты–эффективность». На основании результатов моделирования для каждой рассматриваемой схемы терапии были рассчитаны коэффициенты «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где: CER — коэффициент «затраты–эффективность», показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC — прямые медицинские затраты (общие затраты на одного больного);

Ef — эффективность применения препарата (число сохранённых лет жизни у одного больного).

Структура модели. Была разработана Марковская модель для оценки клиничко-экономической целесообразности применения иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии у пациентов с мМК с мутацией гена *BRAF* V600, которая позволяет оценить эффективность терапии мМК в 1-й линии: вероятность ВБП, вероятность прогрессирования, ОВ, частоту развития осложнений, а также стоимость терапии основного заболевания и экономическую эффективность применения препаратов сравнения. Модель (рис. 1) предусматривает переход пациентов между тремя состояниями:

- 1) «без прогрессирования» (терапия ингибиторами рецептора PD-1 или комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK*);
- 2) «прогрессирование»;
- 3) «смерть».

Исходными данными для моделирования были данные о влиянии применяемых схем терапии на медианы ВБП и ОВ, основанные на результатах описанного ниже сетевого мета-анализа [34]. Вероятности переходов между состояниями рассчитывались на основании данных об отношении рисков для ВБП и ОВ сравниваемых схем терапии по отношению к вемурафенибу, полученных из непрямого сравнения всех рассматриваемых схем терапии [34].

Длительность цикла в модели была принята равной 28 дням. Модель начинали с выбора лекарственного

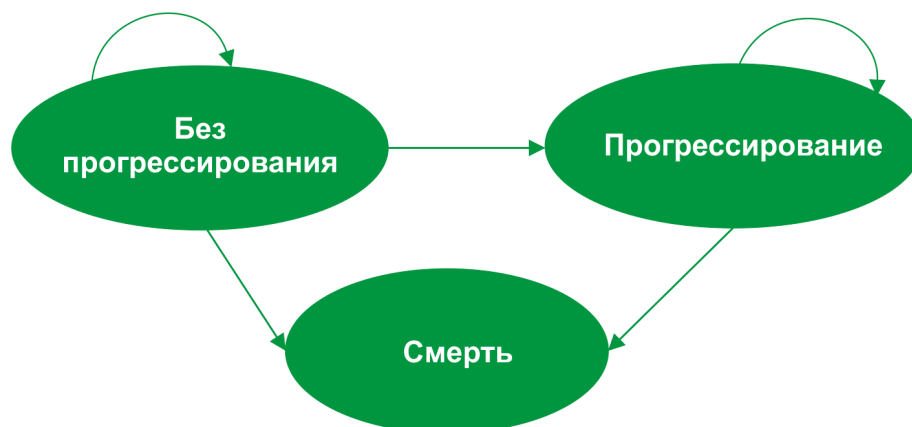


Рис. 1. Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов рецептора PD-1 или комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* у больных мМК с мутацией гена *BRAF V600*

средства терапии 1-й линии. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых двух состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть — абсорбирующее состояние модели.

Анализ влияния на бюджет проводился для всей популяции РФ, больных мМК. В основе разработанной модели «влияние на бюджет» лежит описанная выше Марковская модель (см. рис. 1), рассчитывающая клинические исходы и прямые медицинские затраты в терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*. Временной горизонт моделирования при ВИА составил 5 лет. Новые пациенты входили в модель 1 раз в год, в начале года.

Влияние на бюджет рассчитывалось как разница затрат на терапию препаратами сравнения в моделируемой практике и практике без применения иммуноонкологических препаратов отдельно для каждого года. Также проводился расчёт возможного количества дополнительно пролеченных больных пембролизумабом, если моделируемая практика в результате расчётов оказалась менее затратной. Количество пациентов определялось отношением экономии бюджета к затратам на одного моделируемого пациента.

При учёте долговременных затрат (свыше одного года) в модели была использована ставка дисконтирования равная 5 % в год [37].

Анализ чувствительности. Был проведён детерминистский однофакторный анализ чувствительности полученных результатов к изменению основных исходных параметров модели — цен на препараты сравнения и клинической эффективности рассматриваемых схем терапии в пределах 15 % (варьировали стоимость или эффективность каждой схемы лекарственной терапии при фиксированной стоимости и эффективности других схем).

Результаты и обсуждение

Непрямое сравнение терапии. Поиск научных публикаций в Кокрановской библиотеке, библиогра-

фической базе данных Medline, регистре клинических исследований clinicaltrials.gov (дата осуществления поиска: 20.01.2018 г.) продемонстрировал отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности иммуноонкологических и таргетных препаратов для терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*. В результате поиска было обнаружено единственное не прямое сравнение эффективности иммуноонкологических и таргетных препаратов для терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*, в котором проводилось сравнение медиан ВБП и ОВ препаратов ингибиторов рецептора PD-1 и ингибиторов *BRAF* и *MEK* — «Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ иммунотерапии и таргетной терапии метастатической меланомы» *Silveira Nogueira Lima, et al.*, 2017 г. [34]. Поэтому оценка фармакоэкономической эффективности применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинированной таргетной терапии у пациентов с мМК с мутацией гена *BRAF V600* в настоящем исследовании проводилась на основании результатов данного сетевого мета-анализа [34].

В указанном мета-анализе [34] оценивалась сравнительная эффективность каждого из рассматриваемых классов лекарственных препаратов, а не отдельных молекул. Например, рассчитывались отношения рисков (OR, *hazard ratio*) показателей выживаемости для класса ингибиторов рецептора PD-1 на основании усреднённых данных обоих представителей класса — ниволумаба и пембролизумаба. Соответственно показатели клинической эффективности (отношения рисков ВБП и ОВ) в настоящем исследовании для всех препаратов одного класса также считались одинаковыми. Показатели OR для медиан ВБП и ОВ ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* по отношению к ингибиторам *BRAF*, рассчитанные в рамках сетевого мета-анализа [34] и использованные для построения клинико-экономической модели, приведены в табл. 1.

Согласно данным сетевого мета-анализа [34], приведённым в табл. 1, медиана ВБП на ингибиторах

Таблица 1

Показатели отношения рисков медиан ВБП и ОВ для терапии ингибиторами рецептора PD-1 и комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK по отношению к терапии ингибитором BRAF [34]

Препарат сравнения	ВБП				ОВ			
	ОР	Границы 95 % ДИ		Ошибка	ОР	Границы 95 % ДИ		Ошибка
		Нижняя	Верхняя			Нижняя	Верхняя	
Ингибиторы BRAF и MEK	0,56	0,47	0,68	0,005	0,71	0,57	0,89	0,041
Ингибиторы PD-1	1,28	0,88	1,85	0,875	0,74	0,45	1,20	0,120

BRAF и MEK существенно превосходит таковую при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Важно отметить, что при этом медианы ОВ практически не отличаются у двух рассматриваемых классов противоопухолевых препаратов.

В качестве препарата сравнения, по отношению к которому рассчитывались кривые выживаемости Каплана-Майера, был взят вемурафениб. Кривые выживаемости пациентов с мМК с мутацией гена BRAF V600 на терапии вемурафенибом были взяты из работ Robert C., et al. (2014 г.) [10] и Larkin J., et al. (2017 г.) [39] — для ВБП и ОВ, соответственно. Аппроксимация кривых выживаемости ВБП и ОВ на терапии вемурафенибом проводилась согласно методу, описанному и валидированному в исследованиях Diaby V., et al. [40] путём построения параметрических моделей выживаемости с использованием распределения Вейбулла, как наиболее корректно описывающие исходные кривые.

Аппроксимации кривых выживаемости ВБП и ОВ для ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK были получены путём применения расчётных показателей ОР (табл. 1), к соответствующим кривым выживаемости вемурафениба, параметризованным как описано выше.

Вероятности НЯ, учтённые в Марковской модели, представлены в табл. 2 [30–32].

Расчёт затрат на лекарственную терапию. Оптовые цены на препараты дабрафениб (Тафинлар®), траметиниб (Мекинист®) и ниволумаб (Опдиво®), входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и имеющие зарегистрированную предельную цену (на момент 06.04.2018 г.), рассчитывались с учётом оптовой надбавки 10 % и НДС 10 %.

Оптовая цена на препарат пембролизумаб (Китруда®) рассчитывалась исходя из цены установленной производителем для государственных закупок во 2-м полугодии 2018 года 175 450 руб. за упаковку концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл, с учётом оптовой надбавки 10 % и НДС 10 %.

Оптовые цены препаратов вемурафениб (Зелбограф®) и кобиметиниб (Котеллик®) были рассчитаны исходя из средневзвешенных цен по результатам тендеров, проведённых в РФ в 2017 г., согласно базе данных «Курсор» [47]. Цены, использованные для расчётов затрат на лекарственную терапию, приведены в табл. 3.

Схема приёма препаратов сравнения в 1-й линии терапии соответствовала российским рекомендациям [15, 16] и инструкциям по применению лекарственных препаратов [41–46] и подразумевала приём следующих препаратов до наступления прогрессирования в 1-й линии:

- комбинация дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза/сут. и траметиниб 2 мг/сут. (в виде суммы монокомпонент);
- комбинация вемурафениб 960 мг 2 раза/сут. без перерывов и кобиметиниб в дозе 60 мг/сут. в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 сут. каждого 28-суточного цикла приёма препарата;

Таблица 2

Частота развития учтённых в Марковской модели нежелательных явлений 3–4-й степени с частотой >3 % в 1-й линии терапии

Нежелательное явление	Частота возникновения, %			
	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Пембролизумаб	Ниволумаб
Артралгия	0,9	3,2	0,0	0,6
Утомляемость	1,1	4,1	0,0	3,0
Диарея	1,1	6,5	1,0	0,6
Гипертония	15,4	4,5	0,0	0,0
Лихорадка	4,6	1,6	0,0	0,0
Сыпь	0,6	6,9	0,5	1,2
Плоскоклеточная карцинома / кератоакантома	1,7	5,2	0,0	0,0

Таблица 3

Оптовые цены на препараты, используемые для расчёта затрат на лекарственную терапию

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена ГРЛС, руб.	Цена за уп. (с НДС), руб.	Цена за единицу, руб.	Цена за мг, руб.
Дабрафениб	Тафинлар®	Капсулы 75 мг, № 120	251 155,17	303 897,76	2 532,48	33,77
Траметиниб	Мекинист®	Таблетки 2 мг, № 30	176 080,75	213 057,71	7 101,92	3 550,96
Вемурафениб	Зелбораф®	Таблетки 240 мг, № 56	—	103 864,59	1 854,72	7,73
Кобиметиниб	Котеллик®	Таблетки 20 мг, № 63	—	441 500,50	7 007,94	350,40
Ниволумаб	Опдиво®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 4 мл, № 1	31 595,11	38 230,08	38 230,08	955,75
		Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 10 мл, № 1	78 987,51	95 574,89	95 574,89	955,75
Пембролизумаб	Китруда®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл, № 1	145 000,00	175 450,00	175 450,00	1 754,50

• ниволумаб 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной внутривенной инфузии с введением каждые 2 нед;

• пембролизумаб 2 мг/кг массы тела в виде 30-минутной внутривенной инфузии с введением каждые 3 нед.

Стоимость комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* бралась равной сумме стоимостей отдельных монокомпонент. Для корректного расчёта дозы иммуноонкологических препаратов был проведён расчёт массы тела среднестатистического пациента с впервые установленным диагнозом меланомы кожи. Средний возраст пациентов с меланомой составляет 61,0 год, при этом доля мужчин в структуре заболеваемости меланомой составляет 39,0 % [1]. С учётом средней массы тела мужчин и женщин в возрасте 60–64 года [48] была рассчитана средняя масса тела пациента с меланомой кожи — 74,4 кг. Также предполагалось, что необходимая доза препарата ниволумаб 222 мг, обеспечивается использованием 2 флаконов по 100 мг, и 1 флакона 40 мг. Однако анализ данных аукционов за 2017 г. [47] показал, что доля флаконов

40 мг в закупках ниволумаба оказалась значительно ниже ожидаемой при закупке препарата на пациента с расчётной средней массой тела исходя из вышеописанной оптимальной логики. Поэтому расчёт стоимости одного введения препарата ниволумаб проводился с учётом актуальных продаж препарата за 2017 г. [47], согласно которым в 85 % случаев для одной инъекции использовались 2 флакона 100 мг и 1 флакон 40 мг, в остальных случаях использовались 3 флакона по 100 мг [47]. Стоимость терапии препаратами сравнения за один цикл (28 дней) и один год приведена в табл. 4.

Затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени оценивались исходя из необходимости оказания помощи пациентам в таком состоянии в условиях стационара или дневного стационара. В соответствии с этим, расчёт затрат производился по законченному случаю лечения на основе клинико-статистических групп (КСГ) [49]. Стоимость законченного случая госпитализации в условиях круглосуточного и дневного стационаров бралась из Постановления Правительства РФ от 08.12.2017 г.

Таблица 4

Затраты на цикл (28 дней) и год терапии 1 пациента с мМК и мутацией гена *BRAF V600* ингибиторами рецептора PD-1 и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*

Терапия	Препарат	Суточная доза*, мг	Длительность приёма на цикл**, дней	Затраты на один приём (введение), руб.	Затраты на цикл (28 дней), руб.	Затраты на 1 год, руб.
Дабрафениб и траметиниб	Дабрафениб	300	28	10 129,93	482 491,77	6 272 392,95
	Траметиниб	2	28	7 101,92		
Вемурафениб и кобиметиниб	Вемурафениб	1920	28	14 837,80	856 958,85	11 140 465,03
	Кобиметиниб	60	21	21 023,83		
Ниволумаб	Ниволумаб	222	14	237 969,56	475 939,13	6 187 208,67
Пембролизумаб	Пембролизумаб	148	21	350 900,00	467 866,67	6 082 266,67

Примечания: * — для ниволумаба и пембролизумаба расчёт дозы произведён на среднюю массу пациента 74,4 кг; ** — для ниволумаба и пембролизумаба длительность приёма на цикл отражает кратность введений препарата.

Таблица 5

Стоимость коррекции одного законченного случая нежелательного явления 3–4-й степени по КСГ

Нежелательное явление	Стоимость законченного случая, руб.	№ КСГ	Наименование КСГ	Коэффициент затратоёмкости	Стоимость законченного случая по КСГ, руб.
Артралгия	14 619,50	79	Системные поражения соединительной ткани, артропатии, спондилопатии, взрослые	1,46	21 344,47
Утомляемость	14 619,50	119	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	0,56	8 186,92
Сыпь	14 619,50	12	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	1,54	22 514,03
Гипертония	29 910,70	12	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,70	20 937,49
Лихорадка	29 910,70	212	Другие инфекционные и паразитарные болезни, взрослые	1,18	35 294,63
Диарея	29 910,70	63	Дерматозы	0,59	17 647,31
Плоскоклеточная карцинома / кератоакантома	29 910,70	211	Доброкачественные новообразования, новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани	0,66	14 955,35

№ 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг.» (далее — ПГГ 2018) [38]. Частота развития учтённых в Марковской модели НЯ 3–4-й степени в 1-й линии терапии приведена в табл. 2. Считалось, что вероятность возникновения НЯ имеет равномерное распределение с течением времени. Расчёт стоимости одного случая коррекции НЯ с учётом КСГ приведена в табл. 5.

Затраты на амбулаторно-поликлинические услуги включают в себя расходы на ежемесячный приём врача-онколога для контроля состояния и выписки рецепта в случае, если пациенту назначена терапия комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*. В случае назначения иммуноонкологических препаратов (учитывается инфузионный способ их введения) учитывали расходы на обращение по поводу заболевания в амбулаторно-

поликлинические учреждения (частота обращения соответствовала частоте применения препарата).

Считалось, что затраты на наблюдение за пациентами с мМК после их прогрессирования на терапии 1-й линии включают в себя расходы на ежемесячный приём врача-онколога для контроля состояния пациента и затраты на госпитализацию в диагностических целях (КСГ № 221 «госпитализация в диагностических целях с постановкой/ подтверждением диагноза злокачественного новообразования», коэффициент затратоёмкости (КЗ) = 1 [49]) с частотой 4 раза в год, согласно российским клиническим рекомендациям [15, 16] до смерти пациента.

Расчёт затрат на наблюдение за пациентами в ходе лечения мМК в 1-й линии терапии приведён в табл. 6.

Моделирование исходов лечения мМК с мутацией гена *BRAF V600*. Эффективность сравниваемых схем

Таблица 6

Расчёт затрат на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами в ходе лечения мМК в первой линии терапии

Наименование услуги	Стоимость, руб.	Кратность оказания услуги в год, раз		
		Дабрафениб и траметиниб или вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Консультация врача-онколога*	452,50	12	—	—
Затраты на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях *	1267,70	—	26	17
Затраты на госпитализацию в диагностических целях**	14 619,50	4	4	4
Затраты на ведение пациента (до прогрессирования)		63 908	91 438	80 029
Примечания: * — ПГГ 2018 г. [38]; ** — стоимость рассчитана на основе тарифа ПГГ 2018 г. [38] и КСГ № 221 для круглосуточного стационара [49], кратность соответствует клиническим рекомендациям [15, 16].				

терапии комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 больных мМК с мутацией гена *BRAF V600* рассчитывали по разработанной модели Маркова (см. рис. 1), опирающейся на не прямое сравнение альтернативных схем терапии. Средние значения расчётных параметров эффективности сравниваемых схем терапии (ВБП, ОВ), полученные при 3-летнем горизонте моделирования, представлены в табл. 7.

Таблица 7

Результаты моделирования исходов лечения мМК с мутацией гена *BRAF V600* комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*, а также ингибиторами рецептора PD-1 на 3-летнем промежутке

Показатель	Терапия ингибиторами <i>BRAF</i> и <i>MEK</i>	Терапия ингибиторами рецептора PD-1
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 1-й линии терапии, годы	1,06	0,61
Общая выживаемость (сохранённые годы жизни, LYS), годы	1,59	1,56

Согласно данным моделирования показателей выживаемости, приведённым в табл. 7, средняя длительность ВБП на ингибиторах *BRAF* и *MEK* существенно превосходит таковую при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Однако основной параметр клинической эффективности противоопухолевой терапии — длительность ОВ, практически не отличается у рассматриваемых классов иммуноонкологических и комбинированных таргетных препаратов. Учитывая сопоставимую месячную стоимость рассматриваемых схем терапии препаратами, включёнными в ПЖНВЛП (см. табл. 4), существенно большая длительность ВБП на комбинированной таргетной терапии, а значит и длительность приёма таргетных препаратов, должна очевидно приводить к более высокой стоимости терапии таргетными препаратами, по сравнению со стоимостью терапии ингибиторами рецептора PD-1, без увеличения выживаемости пациентов на комбинированной таргетной терапии.

Анализ затрат. Стоимость годового курса лечения сравниваемыми комбинациями в 1-й линии терапии

мМК с мутацией *BRAF V600* составила 4,67 млн руб. для комбинации препаратов дабрафениб и траметиниб, 8,30 млн руб. — для комбинации препаратов вемурафениб и кобиметиниб, 3,38 млн руб. — для препарата ниволумаб и 3,32 млн руб. — для препарата пембролизумаб. Таким образом, стоимость годового курса лечения препаратом пембролизумаб оказалась на 29,0 % дешевле стоимости курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб, на 60,0 % — комбинации препаратов вемурафениб и кобиметиниб, и на 1,7 % — ниволумаба.

Стоимость лечения сравниваемыми препаратами в 1-й линии терапии мМК с мутацией *BRAF V600*, с учётом эффективности терапии, за 3 года составила:

- для комбинации препаратов
 - дабрафениб и траметиниб — 6,66 млн руб.,
 - вемурафениб и кобиметиниб — 11,82 млн руб.;
- для препарата
 - ниволумаб — 3,75 млн руб.,
 - пембролизумаб — 3,68 млн руб.

Таким образом, стоимость лечения препаратом пембролизумаб оказалась на 44,7 % меньше курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб, на 68,9 % дешевле курса лечения комбинацией препаратов вемурафениб и кобиметиниб и на 1,7 % дешевле курса лечения препаратом ниволумаб.

Учитывая тот факт, что к исходу 3-го года моделирования практически все пациенты, получающие терапию как комбинированными таргетными, так и иммуноонкологическими препаратами в 1-й линии прогрессируют, затраты на лекарственную терапию в 3-летнем промежутке отражают среднюю стоимость лекарственной терапии препаратами сравнения.

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат за 1 год терапии препаратами сравнения в расчёте на одного пациента с мМК с мутацией *BRAF V600* приведены в табл. 8.

Общие прямые затраты при использовании пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* в течение 1-го года терапии оказались на 28,5 %, 59,5 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба, комбинации вемурафениба и кобиметиниба, и ниволумаба, соответственно.

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат на 3 года терапии препаратами срав-

Таблица 8

Затраты на лечение мМК с мутацией гена *BRAF V600* комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 за 1 год терапии в расчёте на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента с мМК с мутацией гена <i>BRAF V600</i> за 1 год	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Лекарственная терапия, руб.	4 671 870	8 297 760	3 376 505	3 319 235
Наблюдение за пациентом, руб.	53 542	53 542	66 557	60 897
Коррекция нежелательных явлений, руб.	4 242	4 472	158	399
Общие прямые затраты на 1 пациента за 1 год, руб.	4 729 654	8 355 774	3 443 220	3 380 531

Таблица 9

Затраты на лечение мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 за 3 года терапии в расчёте на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента с мМК с мутацией гена <i>BRAF</i> V600 за 3 года	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Лекарственная терапия, руб.	6 657 556	11 824 557	3 746 751	3 683 202
Наблюдение за пациентом, руб.	101 875	101 875	119 290	112 966
Коррекция нежелательных явлений, руб.	6 046	6 372	176	446
Общие прямые затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	6 765 476	11 932 804	3 866 217	3 796 614

нения в расчёте на одного пациента с мМК с мутацией *BRAF* V600 приведены в табл. 9.

Общие прямые затраты при использовании пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в течение 3 лет терапии оказались на 43,9 %, 68,2 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба, комбинации вемурафениба и кобиметиниба, и ниволумаба, соответственно.

Кумулятивные общие затраты на терапию мМК с мутацией гена *BRAF* V600 представлены на рис. 2. Форма кривых обусловлена характером прогрессирования пациентов на препаратах сравнения.

Рис. 2 наглядно демонстрирует клинко-экономические преимущества применения ингибиторов рецептора PD-1 у больных с мМК и мутацией гена *BRAF* V600: в любой момент времени общие затраты, ассоциированные с иммуноонкологической терапией значительно ниже затрат, ассоциированных с применением комбинированной таргетной терапии. При этом минимальные общие затраты отмечаются на пембролизумабе на всём горизонте моделирования.

Таким образом, пембролизумаб характеризуется минимальными затратами на лекарственную терапию мМК, а также минимальными общими медицинскими затратами. Следовательно, учитывая практически одинаковую эффективность схем терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 рассматриваемыми препаратами, выраженную в одинаковых значениях сохранённых лет жизни (LYS), терапия пембролизумабом пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF* V600 является целесообразной с клинко-экономической точки зрения.

Результаты анализа общих затрат показывают, что, в зависимости от схемы терапии свыше 96–99 % затрат составляют затраты на лекарственную терапию основного заболевания (мМК). Таким образом, меньшие затраты при использовании схемы терапии препаратом пембролизумаб объясняются, прежде всего, меньшими затратами на лекарственную терапию мМК у пациентов с мутацией *BRAF* данным препаратом, по сравнению со стоимостью терапии препаратом ниволумаб и значительно меньшей стоимостью терапии пембролизумабом по сравнению со стоимостью терапии комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

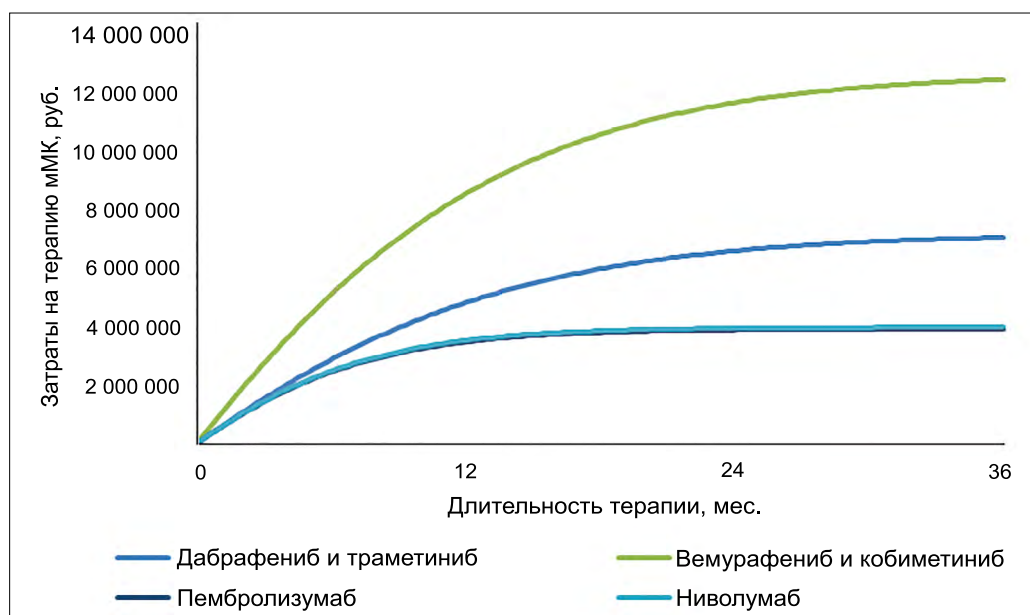


Рис. 2. Кумулятивные общие затраты на терапию мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 в 3-летнем промежутке



Рис. 3. Результаты анализа «затраты–эффективность» для терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 в 3-летнем промежутке

Интересно отметить, что затраты на наблюдение за пациентами несколько ниже при применении комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*, чем при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Затраты на коррекцию НЯ при использовании комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* оказались значительно выше затрат на коррекцию НЯ, связанных с использованием ингибиторов рецептора PD-1, что объясняется различными профилями безопасности рассматриваемых классов препаратов. Однако доля затрат на коррекцию НЯ в структуре общих затрат в любом случае не превышает 0,1 %.

Анализ «затраты–эффективность». Коэффициенты «затраты–эффективность» (CER) сравниваемых схем терапии приведены на рис. 3.

Меньшие общие затраты, связанные с применением пембролизумаба, при сопоставимой эффективности рассматриваемых схем терапии, привели к тому, что коэффициент «затраты–эффективность» у препарата пембролизумаб оказался лучше (меньше), чем у ниволумаба и значительно лучше, чем у обеих комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* (дабрафениб и траметиниб, а также вемурафениб и кобиметиниб), что говорит о целесообразности применения пембролизумаба для терапии 1-й линии мМК с мутацией гена *BRAF* V600.

Анализ влияния на бюджет проводился для всей популяции РФ, больных мМК. В 2017 г. в РФ выявлено

10 347 новых случаев меланомы кожи [1], а в 18,9 % случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания (IV стадия) [1, 4]. Согласно данным Российского общества клинической онкологии [21], для целей данного исследования считалось, что у половины всех пациентов с мМК III и IV стадий проводится молекулярно-генетическая диагностика мутации гена *BRAF*. Таким образом, целевая популяция пациентов с впервые установленным диагнозом мМК с активирующей мутацией гена *BRAF* V600 в РФ, которые получают терапию иммуноонкологическими препаратами или комбинированную таргетную терапию в 1-й линии, составляет 593 пациента ежегодно. Параметры расчёта популяции пациентов и результаты расчёта приведены в табл. 10.

Согласно последним российским рекомендациям, оптимальным лечением для пациентов с мМК и мутацией в гене *BRAF* V600 является назначение иммуноонкологических препаратов из групп ингибиторов рецепторов PD-1 или CTLA-4 или назначение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* [15]. Ингибиторы рецепторов PD-1 ниволумаб и пембролизумаб были зарегистрированы в РФ относительно недавно — в конце 2016 г., включены в ПЖНВЛП с 2018 г. и поэтому представлены на рынке в минимальном объёме. Согласно базе данных «Курсор» [47], комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* — вему-

Таблица 10

Расчёт популяции впервые выявленных больных мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в РФ

Показатель	Значение	Источник данных
Число впервые выявленных больных с МК, чел.	10 454	[1]
Доля больных с III и IV стадиями, %	18,90	[4]
Количество впервые выявленных больных с МК III и IV стадии, чел.	1 976	
Доля назначения молекулярно-генетической диагностики пациентам с мМК, %	50	[50]
Количество пациентов с мМК, которым провели молекулярно-генетическую диагностику, чел.	988	
Доля пациентов с мутацией гена <i>BRAF</i> , %	60	[2]
Количество впервые выявленных больных мМК с мутацией гена <i>BRAF</i> , чел.	593	
Примечания: МК — меланома кожи; мМК — метастатическая меланома кожи.		

рафениб и кобиметиниб, дабрафениб и траметиниб — были представлены на рынке в 2017 г. в примерно равных пропорциях, поэтому при моделировании текущей практики лечения мМК с мутацией в гене *BRAF V600*, доли иммуноонкологических препаратов в текущей практике брались равными нулю, а распределение комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* считалось равновесным (1:1).

В настоящем анализе влияния на бюджет предполагалось постепенное замещение комбинированной таргетной терапии ингибиторами рецепторов PD-1 ниволумабом и пембролизумабом в равных пропорциях. Так, доля каждой из таргетных комбинаций уменьшилась с 50 до 25 % в течение 5 лет, в то время как доля каждого из ингибиторов PD-1 увеличилась с 0 до 25 %. Расширение практики применения иммуноонкологических препаратов не предполагает исключения из практики лечения пациентов комбинированной таргетной терапии, при этом с каждым годом всё большая часть новых пациентов будет получать лечение иммуноонкологическими препаратами. Изменение долей применения препаратов сравнения в модели представлено в табл. 11.

Для расчёта разницы в прямых медицинских затратах на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов в моделируемой практике, про-

водились расчёты модели в текущей практике, то есть в ситуации, когда все пациенты получают комбинацию дабрафениб и траметиниб или комбинацию вемурафениб и кобиметиниб в соотношении 1:1 на протяжении всех 5 лет анализа, при этом ингибиторы PD-1 пациентам не назначаются. Отдельно проводились расчёты бюджетных затрат с моделируемыми долями иммуноонкологических препаратов и комбинированной таргетной терапии на том же временном отрезке, как описано выше.

Результаты расчёта прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF V600* в РФ (593 новых пациента в первый и последующие годы анализа) в текущей и моделируемой практике приведены в табл. 12. В текущей практике иммуноонкологические препараты не представлены, доли комбинаций препаратов дабрафениб и траметиниб, и комбинации вемурафениба и кобиметиниба составляют 50 %. С учётом сравнимой эффективности ингибиторов рецептора PD-1 пембролизумаба и ниволумаба и достаточно близких курсовых стоимостей терапии данными иммуноонкологическими препаратами, моделирование расширения применения препарата пембролизумаб в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* проводилось в рамках класса ингибиторов рецеп-

Таблица 11

Изменение доли пациентов, принимающих препараты сравнения с течением времени

Препарат	Доля пациентов (%), принимающих препарат в					
	настоящее время	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Дабрафениб и траметиниб	50	45	40	35	30	25
Вемурафениб и кобиметиниб	50	45	40	35	30	25
Ниволумаб	0	5	10	15	20	25
Пембролизумаб	0	5	10	15	20	25

Таблица 12

Общие прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF V600* в текущей и моделируемой практике

Препарат	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год
Моделирование затрат на 1-ю линию терапии мМК <i>BRAF</i> + без изменения долей рынка, млн руб.					
Дабрафениб и траметиниб	1 419,1	1 909,1	2 047,8	2 059,8	2 063,5
Вемурафениб и кобиметиниб	2 507,0	3 369,9	3 597,4	3 630,9	3 638,2
Ниволумаб	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Пембролизумаб	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Общий бюджет	3 926,1	5 279,0	5 645,2	5 690,7	5 701,7
Моделирование затрат на 1-ю линию терапии мМК <i>BRAF</i> + с изменением долей рынка, млн руб.					
Дабрафениб и траметиниб	1 277,2	1 577,9	1 498,0	1 322,6	1 121,1
Вемурафениб и кобиметиниб	2 256,3	2 785,2	2 641,0	2 329,9	1 974,4
Ниволумаб	102,7	215,8	329,6	442,7	554,4
Пембролизумаб	100,8	211,9	323,7	434,6	544,3
Общий бюджет	3 737,0	4 790,8	4 792,3	4 529,8	4 194,2

тора PD-1 за счёт пропорционального уменьшения долей комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Предполагалось постепенное замещение комбинированной таргетной терапии ингибиторами рецепторов PD-1 ниволумабом и пембролизумабом в равных пропорциях. При таком подходе, учитывая несколько меньшую курсовую стоимость пембролизумаба, по сравнению с ниволумабом, результаты анализа влияния на бюджет, могут быть в полной мере распространены на ситуацию, когда на рынке присутствует единственный ингибитор рецептора PD-1 пембролизумаб, поэтому именно так они и будут трактоваться в дальнейшем.

Результаты анализа влияния на бюджет терапии российских пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF V600* ингибиторами рецептора PD-1 и комбинированным применением таргетных препаратов, выраженные в терминах экономии бюджетных средств приведены в табл. 13.

Таблица 13

Результаты анализа «влияния на бюджет» целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF V600*

Экономия бюджетных средств	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
млн руб.	189,0	488,2	853,0	1 161,0	1 507,5
%	4,8	9,2	15,1	20,4	26,4

Анализ влияния на бюджет показал, что результатом расширения практики применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба (параллельно с увеличением доли ниволумаба) в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* будет значительная экономия бюджетных средств. Так, на первом году экономия общего бюджета составит 189,0 млн руб. на целевую популяцию (4,8 %) и к 5-му году наблюдения, при последовательном увеличении доли применения ингибиторов рецептора PD-1, в частности препарата пембролизумаб, до 50 %, составит 1 507,5 млн руб. (26,4 %). С учётом средних затрат на терапию пембролизумабом на одного пациента в размере 3 683 202 руб. достигнутая экономия позволит дополнительно пролечить препаратом пембролизумаб, наименее затратным из рассматриваемых препаратов, 409 пациентов на пятом году терапии и 1 140 пациентов за всё время моделирования.

Анализ чувствительности. Проведённый детерминистский анализ чувствительности показал максимальную чувствительность модели к изменению цен на препараты сравнения и продемонстрировал устойчивость модели к колебанию параметров клинической эффективности в пределах ± 15 %. Так, при изменении цен на ингибиторы рецепторов PD-1 или их эффективности в пределах ± 15 %, то их применение остаётся целесообразным в сравнении с применением комби-

нированной таргетной терапии. Однако сравнительно небольшое различие в курсовых стоимостях терапии ингибиторами рецептора PD-1 пембролизумабом и ниволумабом приводит к тому, что пембролизумаб остаётся менее затратной и клинико-экономически более эффективной технологией вплоть до повышения цены на него до 147 900 руб. за 1 флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл (повышение цены на препарат составит 2 %).

Выводы

- Моделирование средних значений параметров клинической эффективности сравниваемых схем терапии (ББП, ОВ), выполненное на основе непрямого сравнения, показало сопоставимую эффективность рассматриваемых схем терапии по параметру ОВ. Комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* демонстрировали более длительное значение ББП по сравнению с ингибиторами рецептора PD-1.

- Стоимость годового курса лечения препаратом пембролизумаб (3,32 млн руб.) оказалась на 29,0 % дешевле лечения комбинацией дабрафениба и траметиниба (4,67 млн руб.); 60,0% — комбинацией вемурафениба и кобиметиниба (8,30 млн руб.); 1,7% — ниволумаба (3,38 млн руб.).

- Стоимость лечения в течение 3 лет препаратом пембролизумаб (3,68 млн руб.) оказалась на 44,7 % дешевле курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб (6,66 млн руб.); 68,9 % — комбинацией препаратов вемурафениб и кобиметиниб (11,82 млн руб.); 1,7 % — ниволумаба (3,75 млн руб.).

- Общие прямые затраты на одного пациента при использовании пембролизумаба (3,80 млн руб.) в течение 3 лет терапии оказались на 43,9 %, 68,2 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба (6,76 млн руб.), комбинации вемурафениба и кобиметиниба (11,93 млн руб.) и ниволумаба (3,86 млн руб.).

- Значение коэффициента «затраты–эффективность» (CER) пембролизумаба оказалось минимальным и равным 2,43 млн руб., ниволумаба — 2,48 млн руб., комбинации дабрафениба и траметиниба — 4,24 млн руб. и комбинации вемурафениба и кобиметиниба — 7,49 млн руб. за сохранённый год жизни.

- Расширение практики применения ингибиторов рецептора PD-1, в частности препарата пембролизумаб, до 50 % за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* приведёт к экономии бюджета системы здравоохранения РФ в размере 1 507,5 млн руб. (26,4 %) на целевую популяцию российских пациентов.

- Достигнутая при назначении 50 % целевым российским пациентам ингибиторов рецептора PD-1 экономия бюджета позволит дополнительно пролечить препаратом пембролизумаб 409 пациентов в год.

Обсуждение

Настоящее клинико-экономическое исследование, выполненное на основе непрямого сравнения 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* ингибиторами рецептора PD-1 пембролизумабом и ниволумабом, а также комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* дабрафенибом показало, что затраты на лекарственную терапию и общие прямые медицинские затраты для схемы терапии, включающей пембролизумаб, оказались ниже затрат, ассоциированных с применением ниволумаба и значительно ниже затрат для схем терапии, включающих комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Меньшие показатели затрат при использовании пембролизумаба привели к лучшему значению коэффициента «затраты–эффективность».

Таким образом, препарат пембролизумаб характеризуется сопоставимой эффективностью при существенно меньших затратах по сравнению с ниволумабом и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*, что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности применения данного препарата при терапии мМК у пациентов с мутацией гена *BRAF V600* в условиях российского здравоохранения.

Анализ влияния на бюджет показал, что расширение практики применения препарата пембролизумаб за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*, приведёт к экономии общего бюджета системы здравоохранения, выделяющегося на пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF V600*, и позволит пролечить дополнительных больных на сэкономленные средства.

Заключение

Применение препарата пембролизумаб в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является экономически целесообразным по сравнению с ниволумабом и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

Таким образом, препарат пембролизумаб может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи пациентам с мМК и мутацией гена *BRAF V600*, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, программы лекарственного обеспечения населения, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «МСД», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Участие авторов. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Belousov Dmitry

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Чеберда Алексей Евгеньевич

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Cheberda Alexey

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Афанасьева Елена Владимировна

ORCID ID: 0000-0003-4188-6074

фармакоэкономист ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Afanasyeva Elena

ORCID ID: 0000-0003-4188-6074

Pharmacoeconomist, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Гладков Олег Александрович

ORCID ID: 0000-0003-1367-2079

медицинский центр «Эвимед», Россия, Челябинск д.м.н., директор медицинского центра «Эвимед», Заслуженный врач РФ, член правления RUSSCO

Gladkov Oleg

ORCID ID: 0000-0003-1367-2079

LLC «EVIMED», Russian Federation, Chelyabinsk MD, PhD, Director LLC «EVIMED», Honored Doctor of Russian Federation, Member of board RUSSCO

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2018. (In Russ).]
2. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи // Успехи молекулярной онкологии. 2014;2:26–35. [Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2014;2:26–35. (In Russ).]
3. Brady MS, et al. Melanoma and other skin cancers. *Cancer Manage*. 2011;14:1–32.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2017. (In Russ).] URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>.
5. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol*. 1999 Sep;17(9):2745–2751. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2745
6. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2000 Jan;18(1):158–166. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
7. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(35):5748–5754. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5448
8. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. 2003 Jan;33(1):19–20. DOI: 10.1038/ng1054
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949–54. DOI: 10.1038/nature00766
10. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323–332. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9
11. Goodman V, Guckert M, Haney P, et al. BREAK-3, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma (Clinical Study Report). 2012.
12. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
13. Robert C, Karaszewska B, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):3301.
14. Amonkar M, Collins S, Dabrowski CE, et al. A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. March 30, 2015.
15. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. // Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). 2017; С. 190–202. [Stroyakovskij D.L., Abramov M.E., Demidov L.V., et al. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu melanomy kozhi. *Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu zlokachestvennyh opuholej (RUSSCO)*. 2017; С. 190–202. (In Russ).] DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202
16. Рубрикатор клинических рекомендаций (протоколов лечения) Министерства здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Меланома кожи». 2016;КБ 10:С43. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij protokolov lecheniya Ministerstva zdoravoohraneniya RF. *Klinicheskie rekomendacii Melanoma kozhi*. 2016;КБ 10:С43. (In Russ).] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=766#/text>.
17. Wood K, Luke JJ. Optimal Use of BRAF Targeting Therapy in the Immunotherapy Era. *Curr Oncol Rerechcbd*. 2016;18:67. DOI: 10.1007/s11912-016-0554-5
18. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):45–56. DOI: 10.1038/nri3790
19. Ribas A, Tumei PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/ L1 blockade. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2014;20(19): 4982–4984. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0933
20. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–264. DOI: 10.1038/nrc3239
21. Материалы рабочего совещания по программе «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Москва, 28 февраля 2018. Российское общество клинической онкологии. [Materialy rabocheho soveshchaniya po programme «Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki v RF s cel'yu povysheniya ehffektivnosti protivopuholevogo lecheniya». Moskva, 28 fevralya 2018. Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii. (In Russ).] URL: <https://rosconweb.ru/news/society/2018/03/12/>.
22. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1490–2. DOI: 10.1056/NEJMp1510079
23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
24. Chadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889–1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
25. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
26. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
27. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853–1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X
28. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. ASCO 2017. Abstract 9504.
29. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 6;2:CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2
30. Daud A, Gill J, Kamra S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hemtol Oncol*. 2017 Jan 4;10(1):3. DOI: 10.1186/s13045-016-0369-8
31. O'Reilly A, Larkin J. The safety of nivolumab for the treatment of metastatic melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(8):955–961.
32. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(6): 957–964. DOI: 10.1517/14740338.2015.1021774
33. Постановление правительства № 871 от 28 августа 2014 г. «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Postanovlenie pravitel'stva № 871 ot 28 avgusta 2014 g. «Ob utverzhenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi» (In Russ).]
34. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, et al. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*. 2017 Jun;6(6):1143–1153. DOI: 10.1002/cam4.1001
35. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 №163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ).]

36. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ehkonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «СЕНКМП» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. № 145-od. (In Russ).]. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

37. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhel v ramkah realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU «СЕНКМП» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. № 145-od. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

38. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 08.12.2017 № 1492 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov». (In Russ).]

39. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2581–2587. DOI: 10.1093/annonc/mdx339

40. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014 Feb;32(2): 101–108. DOI: 10.1007/s40273-013-0123-9

41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мекинист, Регистрационный номер: ЛП-002945. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Mekinist, Registracionnyj nomer: LP-002945. (In Russ).] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a1238f4-f6f7-4be3-a2a0-6ec3acf431b5&t=5be84634-5e40-4f27-9803-545d0e92d12b

42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик, Регистрационный номер: ЛП-003464. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Kotellik, Registracionnyj

nomer: LP-003464. (In Russ)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e465149-3b2a-4cee-85f3-c7af4bf2af75&t=dd3b97eac-a27-4813-a14e-efb700c07c0d

43. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво, Регистрационный номер: ЛП-004020. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Opdivo, Registracionnyj nomer: LP-004020. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36a-e8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t=bef8b968-d4be-4ecf-9fef-7367f2fc8bb8

44. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда, Регистрационный номер: ЛП-003972. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Kitruda, Registracionnyj nomer: LP-003972. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t=fb0e3f6c-5e33-48e4-8bbe-d8a22865cf98

45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тафинлар, Регистрационный номер: ЛП-002274. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Tafinar, Registracionnyj nomer: LP-002274. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0ae6fe-e01a-4b54-a587-f24c68602031&t=925b4718-2c65-41f8-acfd-ca6790f6eeff

46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф, Регистрационный номер: ЛП-002271. [(In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=12139647-7ef4-45ae-ab50-ce5380b667d4&t=12e459af-b870-4697-9107-a0ab02b4b09c

47. База данных «Курсор» содержащая консолидированные данные о тендерах и аукционах лекарственных средств. [Baza dannyh «Kursor» soderzhashchaya konsolidirovannye dannye o tenderah i aukcionah lekarstvennyh sredstv. (In Russ).] URL: <http://cursor-is.ru/>

48. Максимова Т., Лукшина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники // *Демоскоп Weekly*. 2010;435-436. [Maksimova T., Lukshina N. Rossijskie pensionery i ih zarubezhnye sverstniki. *Demoskop Weekly*. 2010; 435–436. (In Russ).] URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema03.php>

49. Письмо Минздрава России № 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Pis'mo Minzdrava Rossii N 11-8/10/2-8266, FFOMS N 12578/26/i ot 22.12.2016 «O metodicheskikh rekomendacijah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya». (In Russ).]

Применение препарата окрелизумаб для терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза: систематический обзор

Клабукова Д.Л.¹, Холовня-Волоскова М.Э.¹, Давыдовская М.В.^{1,2}, Ермолаева Т.Н.¹,
Олюшина Е.М.², Полякова К.И.¹, Фисун А.Г.¹, Гринин М.Г.¹, Кокушкин К.А.¹

¹ – ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме. Цель. Проведение анализа эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей окрелизумаба у взрослых пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). Методы. Проведён информационный поиск в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru. Определены уровни убедительности и доказательности отобранных исследований. Результаты. Терапия окрелизумабом по сравнению с плацебо характеризовалась снижением показателя прогрессирования заболевания. Лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным замедлением прогрессирования по сравнению с другими препаратами: ритуксимаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82–98, внутривенным иммуноглобулином; плазмаферезом / плазменным обменом, глюкокортикостероидами, общим облучением лимфоидной ткани и др. Наиболее частые нежелательные явления: инфузионные реакции, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головные боли и инфекции мочевых путей. Годы жизни и годы жизни с поправкой на качество для пациентов, получавших окрелизумаб, составляли 16,11 и 3,33, по сравнению с 15,61 и 2,75 у пациентов, получавших лучшую поддерживающую терапию, соответственно. Ежегодное среднее потенциальное влияние на бюджет на 1 пациента с ППРС при лечении окрелизумабом в течение 5 лет варьировалось от 18 300 долл. США до 44 200. Выводы. Окрелизумаб является единственным препаратом, доказавшим свою клиническую эффективность при ранее некурабельном типе течения рассеянного склероза, ППРС, с профилем риска, приемлемым относительно клинической выгоды.

Ключевые слова: окрелизумаб; эффективность; безопасность; систематический обзор; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; анти-B-клеточная терапия; моноклональные антитела

Для цитирования:

Клабукова Д.Л., Холовня-Волоскова М.Э., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н., Олюшина Е.М., Полякова К.И., Фисун А.Г., Гринин М.Г., Кокушкин К.А. Применение препарата окрелизумаб для терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза: систематический обзор // *Качественная клиническая практика*. 2018; 2: 29–41.
DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10042.

Ocrelizumab in treatment of primary-progressive multiple sclerosis: systematic review

Klabukova D.L.¹, Holownia-Voloskova M.E.¹, Davydovskaya M.V.^{1,2}, Ermolaeva T.N.¹, Olyushina E.M.²,
Polyakova K.I.¹, Fisun A.G.¹, Grinin M.G.¹, Kokushkin K.A.¹

¹ – GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

² – FGBU VO "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Purpose. To analyze the efficacy, safety and pharmacoeconomic indicators of ocrelizumab in adult patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Methods. An information search was conducted in the databases Embase, PubMed, Cochrane and eLibrary.ru. The levels of evidence were determined in the studies. Results. Therapy with ocrelizumab compared with placebo characterized by a decrease in the rate of progression of the disease. Treatment with ocrelizumab was associated with a significant slowdown in progression compared to other drugs: rituximab, fingolimod, myelin basic protein peptide 82–98, intravenous immunoglobulin; plasmapheresis / plasma metabolism, corticosteroids, general irradiation of lymphoid tissue, and other most common adverse events: infusion reactions, nasopharyngitis, upper tract respiratory and urinary tract infections, headaches. Life years and quality-adjusted life years for patients receiving ocrelizumab were 16.11 and 3.33, compared with 15.61 and 2.75 for patients receiving better supportive care, respectively. The annual average potential impact on the budget for 1 patient with PPMS in the treatment of ocrelizumab for 5 years ranged from \$ 18,300 to 44 200. Conclusions. Ocrelizumab is the only drug that has proven its clinical efficacy in the previously non-curable type of multiple sclerosis, PPC, with risk profile acceptable with respect to clinical benefits.

Keywords: ocrelizumab; systematic review; efficacy; safety; primary progressive multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; monoclonal antibodies

For citations:

Klabukova DL, Holownia-Voloskova ME, Davydovskaya MV, Ermolaeva TN, Olyushina EM, Polyakova KI, Fisun AG, Grinin MG, Kokushkin KA. Ocrelizumab in treatment of primary-progressive multiple sclerosis: systematic review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018; 2: 29–41. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10042.

Введение

Одной из главных причин инвалидизации и снижения качества жизни людей молодого и среднего возраста среди неврологических заболеваний является рассеянный склероз (РС).

РС является хроническим неврологическим состоянием с высокой клинической и патологической гетерогенностью, характеризующимся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным процессом, демиелинизацией и нейродегенерацией в центральной нервной системе (ЦНС). По мнению многих экспертов, в Российской Федерации (РФ) общее число пациентов с РС может достигать 150 тыс. человек, при этом до 75 % из них являются инвалидами [1]. Это определяет медико-социальную значимость данного заболевания, а также высокий уровень связанных с заболеванием медицинских и немедицинских расходов [2].

С учётом современных представлений о патогенезе РС основу терапии составляют иммуномодулирующие препараты (ПИТРС, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза), использование которых во многом позволяет подавить клиническую и неврологическую активность заболевания, замедлить прогрессирование инвалидизации, тем самым сохраняя трудовую активность и качество жизни [3].

Основная роль в патогенезе РС ранее отводилась нарушению функционирования иммунных CD4⁺ [4, 5] и CD8⁺ [6, 7] Т-клеток, однако недавние исследования продемонстрировали роль В-клеток в этом процессе [8]. В-клетки могут способствовать как воспалению, так и регуляции аутоиммунитета, более того, функции, выполняемые В-клетками в зависимости от иммунной патологии РС, не ограничиваются производством олигоклональных антител. Также показано, что они проявляют эффекторные функции, такие как презентация антигена, секреция цитокинов, совместная стимуляция Т-клеток и образование эктопических лимфоидных фолликулоподобных структур в оболочках мозга [9, 10]. Результаты этих фундаментальных исследований послужили основой для изучения новых мишеней для проведения патогенетической терапии РС — создания анти-В-клеточной терапии РС [11].

К настоящему времени большая часть эпидемиологических исследований посвящена РС в целом, без категоризации по типам течения. Но в некоторых исследованиях определены клинико-эпидемиологические характеристики отдельных типов течения РС. Так, около 10–15 % случаев РС проявляются стремительным ухудшением неврологических функций от начала заболевания, которое определяет первично-прогрессирующий тип течения заболевания (ППРС) [12, 13]. Данная форма болезни проявляется чаще у пациентов в возрастном интервале между 37,3 и 42,7 годами, имеет одинаковую встречаемость независимо от пола и практически не встречается в детском возрасте [14, 15]. ППРС имеет относительно стереотипное

клиническое проявление, обычно характеризующееся прогрессирующей миелопатией или синдромом поражения мозжечка или мозгового ствола, а кроме того, имеет худший прогноз в сравнении с другими формами течения с точки зрения прогрессирования инвалидности в течение заданного интервала времени: в 75 % случаев у больных уже через 7–8 лет заболевания наблюдается выраженный неврологический дефицит с развитием трудностей при передвижении и самообслуживании (6,0 и более баллов по расширенной шкале оценки инвалидизации EDSS) [16, 17].

До недавнего времени ни один из имеющихся методов лечения ПИТРС не показывал значимой и достоверной эффективности у пациентов с первично-прогрессирующей формой заболевания [13]. Так, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование OLYMPUS моноклонального антитела против В-лимфоцитарного антигена CD20, ритуксимаба, показало, что при внутривенном введении ритуксимаб оказывал существенного влияния на подтверждённое прогрессирование заболевания (ППЗ) у пациентов с ППРС по сравнению с контролем [18]. Однако исследование [19] другого анти-В-клеточного моноклонального антитела, окрелизумаба, продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе в лечении пациентов с ППРС.

Окрелизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, IgG1, селективно воздействующее на В-клетки. Процесс иммуномодуляции осуществляется путём уменьшения количества и подавления функции В-клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD20, посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и комплементзависимой цитотоксичности (CDC), антителозависимого клеточного фагоцитоза и апоптоза, а также благодаря более высокой аффинности к рецепторам FcγRIII на Т-клетках-киллерах [20]. Это приводит к истощению пула CD20⁺ пре-В-клеток, зрелых В-клеток и В-клеток памяти, при этом способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. При этом окрелизумаб не оказывает воздействия на врождённый иммунитет и общее количество Т-клеток [21].

Препарат был одобрен в США Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) в марте 2017 г. для применения у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС [22], став первым препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении подавления активности и замедления прогрессирования при разных формах течения болезни. К применению в показании ППРС препарат также одобрен в Канаде [23] и Австралии [24]. С февраля 2018 г. препарат получил одобрение Европейского медицинского агентства (EMA) [25]. В РФ окрелизумаб был зарегистрирован в октябре 2017 г. для лечения взрослых пациентов с теми же показаниями [21] (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика окрелизумаба

Показатель	Характеристика окрелизумаба
Класс	Моноклональные антитела
Код АТХ	L04AA36: L — противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, L04 — иммунодепрессанты, L04AA — селективные иммунодепрессанты.
Форма выпуска	Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Способ применения	Введение — внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер.
Дозировка при ППРС	600 мг (первая и все последующие дозы — в виде двух отдельных в/в инфузий: 300 мг препарата, затем через 2 недели ещё 300 мг препарата). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между введениями препарата — 5 месяцев.
Фармакодинамика	К 14 дню терапии происходит быстрое истощение пула CD19+ В-клеток в крови, которое сохраняется в течение всего периода лечения и является ожидаемым фармакологическим эффектом. Количество В-клеток повышалось выше нижней границы нормы или выше исходного значения на случай между инфузиями окрелизумаба у 0,3–4,1 % пациентов. Среднее время восстановления пула В-клеток составляло 72 недели после последней инфузии окрелизумаба. У 90 % пациентов пул В-клеток восстановился до значений нижней границы нормы или исходного значения приблизительно через 120 недель после последней инфузии препарата.
Фармакокинетика	Линейна и пропорциональна дозе в диапазоне 400–2000 мг, описывается двухкамерной моделью с зависимым от времени клиренсом. Центральный объём распределения — 2,78 л. Значения периферического объёма и межкамерного клиренса — 2,68 л и 0,29 л/сут соответственно. Постоянный клиренс — 0,17 л/сут, а начальный зависимый от времени клиренс — 0,05 л/сут. Средняя максимальная концентрация у пациентов с ППРС — 141 мкг/мл. Конечный период полувыведения — 26 дней.
Регистрация в РФ	от 20.10.2017 г., № рег.уд. ЛП-004503

Цель данного обзора — провести анализ эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®) при лечении ППРС у взрослых пациентов. Для этого были рассмотрены опубликованные исследования по применению окрелизумаба для терапии ППРС, описаны методики их проведения, освещены результаты и прокомментирована их актуальность для будущих исследований и клинической практики.

Методы

Для выполнения обзора определены следующие критерии в соответствии со схемой PICO(S):

- популяция (P): больные ППРС;
- интервенция (I): окрелизумаб;
- компаратор (C): лучшая поддерживающая терапия (ЛПТ);
- результаты (O): прогрессирование заболевания (ПЗ), подтверждённое в течение не менее 12 недель (ППЗ-12) и в течение не менее 24 недель (ППЗ-24), результаты МРТ, нежелательные явления (НЯ) и другие клинические результаты, а также годы жизни с поправкой на качество (QALY`s);
- вид исследований (S): все прямые и не прямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами.

Литературный обзор проведён в апреле 2018 г. по ключевым словам «ocrelizumab» AND «multiple sclerosis» в базах данных Embase, PubMed, Cochrane; «окрелизумаб» и «рассеянный склероз» в базе данных eLibrary.ru.

Применены следующие фильтры: клиническое исследование (КИ), рандомизированное клиническое исследование (РКИ), метаанализ, систематический обзор (clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review). Также в обзор были включены фармакоэкономические исследования. Языки публикаций: английский (для eLibrary.ru — русский). Глубина поиска — 10 лет. Дата последнего поиска — 27 апреля 2018 г.

Применялись следующие критерии исключения: 1) дублирующие публикации; 2) исследования без подходящих для использования данных; 3) письма, редакционные статьи, сообщения из историй болезни и 4) обзоры исследований низкого качества.

При анализе отобранных публикаций оценён уровень доказательности результатов и уровень убедительности представленных в них доказательств в соответствии с интегральными шкалами клинической и клинико-экономической оценки лекарственного препарата при проведении экспертизы Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. от 12.06.2017 № 700) [26].

Результаты

Результаты литературного обзора. В результате проведённого литературного обзора в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru найдено 764 публикации. С учётом применённых фильтров и исключения дублирующих сообщений отобрана 51 публикация, из которых 3 вошли в итоговый обзор литературы. Ещё одна публикация найдена при анализе списков литературы. Результаты отбора публикаций представлены на рис. 1, отражающем схему «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA)».

Среди четырёх публикаций обнаружены следующие типы: два мета-анализа [27, 28], одно открытое РКИ фазы III [19], один анализ результатов исследований [29]. Эффективность окрелизумаба рассмотрена во всех исследованиях, при этом эффективность в зависимости от возраста пациента — в одной публикации [28]. В двух публикациях оценивается профиль безопасности препарата [19, 27], в одном — клинико-экономические показатели терапии окрелизумабом [27].

По результатам анализа и оценки качества трем публикациям присвоен уровень А, одному — уровень В (табл. 2).



Рис. 1. Схема PRISMA для ключевых слов «ocrelizumab» и «multiple sclerosis», баз данных Embase, PubMed, Cochrane, eLibrary.ru и показания ППРС

Таблица 2

Уровни доказательности и убедительности доказательств выявленных исследований

Публикация	Вид исследования	Уровень доказательности результатов	Уровень убедительности доказательств	Общая оценка исследования (баллы)
[19]	РКИ	II	A	27
[28]	Мета-анализ	I	A	30
[27]	Систематический обзор и мета-анализ	I	A	30
[29]	Сетевой анализ	III	B	14

Таблица 3

Клинические исследования окрелизумаба в показании ППРС

Номер КИ	Компаратор	Фаза	Статус	Расположение центров
NCT01194570 (ORATORIO)	Плацебо	III	Продолжается: набор закончен, опубликованы результаты	Многонациональное
NCT02807285	Нет	III	Не доступно	США
NCT01765361	Нет	— Обсервационное	Завершено	Швейцария
NCT02688985 (OBOE)	Нет	III Исследование биомаркеров	Идёт набор пациентов	США, Канада, Швеция
NCT03344094	Нет	— Обсервационное	Идёт набор пациентов	США
NCT03396822	Нет	— Обсервационное	Набор пациентов ещё не начат	США

На сайте clinicaltrials.gov по состоянию на 20 апреля 2018 г. обнаружено 6 клинических исследований с участием пациентов с ППРС (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что в проведённых КИ окрелизумаба в показании ППРС приняли участие российские центры: по данным сайта ГРЛС 8 центров по наблюдению за пациентами с РС (Новосибирск, Санкт-Петербург, Ярославль, Самара, Смоленск, Киров, Екатеринбург, Казань) участвовали в КИ III фазы ORATORIO [30].

Анализ эффективности. Эффективность и безопасность препарата окрелизумаб при показании ППРС изучали в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого КИ ORATORIO [19]. 732 пациента с ППРС были рандомизированы на группы в соотношении 2:1 и получали внутривенные инфузии окрелизумаба (600 мг) или плацебо каждые 24 недели в течение минимум 120 недель и до момента наблюдения событий, ППЗ. План исследования определялся наступлением события; пациенты получали минимум 5 доз препарата в двойном слепом режиме (120 недель) до момента, когда в исследуемой когорте число случаев ППЗ-12 составляло 253. Пациенты, рано включённые в исследование, получали более 5 доз в двойном слепом режиме.

Критериями включения являлись: возраст 18–55 лет; подтверждённый клинически и, по данным МРТ, диагноз ППРС; уровень инвалидизации по шкале

EDSS от 3,0 до 6,5 баллов; оценка функции пирамидной системы по шкале функциональных систем минимум 2 балла; продолжительность симптомов РС менее 15 лет у пациентов с EDSS более 5,0 баллов или менее 10 лет у пациентов с EDSS 5,0 или менее баллов; повышение уровня IgG или обнаружение, по меньшей мере, одной олигоклональной полосы в цереброспинальной жидкости.

Критерии исключения были следующие: другие формы течения РС в анамнезе; противопоказания к выполнению МРТ; противопоказания к применению пероральных или внутривенных глюкокортикостероидов или развитие на их фоне непереносимых НЯ; предшествующая терапия, направленная на истощение популяции В-клеток, и применение других иммунодепрессантов.

Первичной конечной точкой исследования являлось ППЗ-12. Кроме того, оценивали следующие *вторичные конечные точки*: ППЗ-24; изменение времени прохождения теста ходьбы на 25 шагов к 120-й неделе; изменение общего объёма очагов поражения головного мозга на Т2-взвешенных МРТ к 120-й неделе; изменение общей оценки показателей физического здоровья к 120-й неделе по опроснику из 36 вопросов; НЯ и безопасность; фармакокинетика; иммуногенность; фармакодинамика.

Данное КИ было первым РКИ в ППРС, которое соответствовало его первичной конечной точке —

доказало возможность замедлить ПЗ при ППРС. Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев значительно замедляет развитие болезни. Так, доля пациентов с ППЗ-12 в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9 %, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 39,3 % (отношение шансов 0,76, 95 % ДИ 0,59–0,98, $p = 0,03$). Доли пациентов с ППЗ-24 в группе окрелизумаба и в группе плацебо были равны 29,6 % и 35,7 %, соответственно (отношение шансов 0,75, 95 % ДИ 0,58–0,98, $p = 0,04$). К 120-й неделе время прохождения теста ходьбы на 25 шагов ухудшилось на 38,9 % у пациентов в группе окрелизумаба и на 55,1 % в группе плацебо ($p = 0,04$); общий объём очагов поражения головного мозга на T2-взвешенной МРТ уменьшился на 3,4 % в группе окрелизумаба и увеличился на 7,4 % в группе плацебо ($p < 0,001$); процент потери объёма головного мозга составил 0,90 % в группе окрелизумаба и 1,09 % в группе плацебо ($p = 0,02$). При оценке изменения показателей физического здоровья с помощью сокращённого опросника SF-36 значимых различий между группами не было выявлено.

Поскольку КИ фазы III ORATORIO не было спланировано для определения различия между группами пациентов с различным исходным МР-паттерном, был проведён подгрупповой анализ эффективности окрелизумаба в зависимости от наличия или отсутствия на исходных сканах очагов, накапливающих контраст [31]. Исследователями показано, что очаги, усиленные контрастом гадолинием на изображениях МРТ (Gd+), присутствовали у 27,5 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 24,7 % пациентов, получавших плацебо. При этом по первичной контрольной точке исследования, ППЗ-12, у пациентов, имевших Gd+-очаги на T1-сканах, отношение рисков составило 0,65 (95 % ДИ 0,40–1,06, $p = 0,0826$), а у пациентов без них – 0,84 (95 % ДИ 0,62–1,13, $p = 0,2441$). Таким образом, окрелизумаб снижает активность клинических и МРТ-заболеваний у пациентов как с наличием контрастируемых очагов на исходном уровне, так и без них.

В другом подгрупповом анализе данных исследования ORATORIO у пациентов с ППРС оценивали показатель NEP (No Evidence of Progression), по аналогии с комплексной конечной точкой NEDA (No Evidence of Disease Activity), которая характеризует отсутствие активности заболевания у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (PPC). NEP, по определению авторов, включает отсутствие у пациентов ППЗ-12, отсутствие ухудшений по тесту ходьбы на 25 шагов и отсутствие ухудшений движений в руках по 9-луночному тесту. Анализ показал, что на 120-й неделе исследования в группе, получавшей окрелизумаб, доля пациентов с NEP составляла 47 % по сравнению с 29,1 % в группе плацебо (относительный риск 1,47 (95 % ДИ 1,17–1,84), $p = 0,0006$) [32].

В июне 2016 г. *Gajofatto A., et al.* провели анализ РКИ для оценки текущей ситуации и перспектив в

терапии ППРС [29]. Был проведён поиск в базах данных PubMed и Web of Science по ключевым словам: «primary progressive multiple sclerosis», «treatment» и «therapy». Отобраны исследования на английском языке, в которых изложены исходные данные РКИ фазы II и III, включая пациентов с ППРС, и использованы конечные точки ПЗ или результаты МРТ в качестве результата эффективности любого типа ПИТРС. Из первоначальных 383 публикаций 40 исследований включены в обзор.

Авторы распределили ПИТРС на четыре группы в соответствии с механизмом действия и / или типом терапии:

1) иммунодепрессанты широкого спектра действия: азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, митоксантрон, кладрибин;

2) иммуномодуляторы РС первого поколения: глатирамера ацетат, интерфероны;

3) моноклональные антитела и другие иммунотерапии: ритуксимаб, окрелизумаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82–98 (MBP8298), внутривенный иммуноглобулин; плазмаферез / плазменный обмен, кортикостероиды, общее облучение лимфоидной ткани и др.;

4) прочие виды терапии: эритропоэтин, дронабинол, биотин.

Варианты терапий больных ППРС из группы «моноклональные антитела и другие иммунотерапии» показали следующие результаты в плацебо-контролируемых РКИ. Финголимод (0,5 мг п/о один раз в день), ритуксимаб (2000 мг, курс каждые 24 недели), MBP8298 (500 мг в/в каждые 6 месяцев) и общее облучение лимфоидной ткани (1980 cGy) продемонстрировали отсутствие существенного влияния на первичную контрольную точку (ПЗ или ППЗ). Иммуноглобулин (0,4 г/кг внутривенно каждые 4 недели) показал прогрессию EDSS 48 % против 63 % плацебо. Улучшение EDSS с препаратом против плацебо ($p < 0,001$) показано для метилпреднизолона (в дозе 1 г/день в/в в течение 5 дней плюс п/о преднизолон в течение 4 циклов).

Авторы подтверждают, что исследование ORATORIO было первым РКИ для ППРС с обнадеживающими данными по первичной конечной точке: снижение риска ППЗ по EDSS в течение 3 месяцев по сравнению с плацебо. Лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным преимуществом в отношении риска ППЗ по EDSS в течение 6 месяцев, скорости ходьбы и ряда параметров МРТ головного мозга.

В 2017 г. был выполнен мета-анализ всех ослеплённых РКИ иммуномодулирующих ПИТРС, в которых сообщалось о снижении инвалидизации пациентов для проверки гипотезы о том, что эффективность препарата не зависит от возраста и разработки скорректированной в зависимости от возраста объективной модели (моделей) для сравнения эффективности препаратов РС [28].

Авторы использовали поисковый фильтр PubMed «clinical trial» и следующие ключевые слова: «multiple sclerosis» в сочетании с «interferon» ($n = 842$), «glatiramer acetate» ($n = 192$), «fingolimod» ($n = 67$), «dimethyl fumarate» ($n = 18$), «teriflunomide» ($n = 15$), «mitoxantrone» ($n = 52$), «daclizumab» ($n = 29$), «natalizumab» ($n = 86$), «alemtuzumab» ($n = 23$), «rituximab» ($n = 15$), «ocrelizumab» ($n = 3$), «laquinimod» ($n = 10$) и «siponimod» ($n = 1$). В итоге исследование включало 31 КИ 10 видов лекарств с участием 20 466 пациентов.

Для дифференциации влияния возраста пациентов между низко- и высокоэффективными препаратами использовали t -тест. Для определения точки, в которой нет разницы между лечением препаратами с низкой и высокой эффективностью, оценивали разницу между средней низкой и высокой эффективностью снижения ПЗ, процент в зависимости от возраста и определяли 95 % ДИ, чтобы определить возраст, при котором эта разница приближалась к нулю.

В результате мета-анализа препараты финголимод, диметилфумарат, все препараты интерферона β , терафлуномид и глатирамер ацетат признаны низкоэффективными, а препараты окрелизумаб, митоксантрон, алектумумаб, даклизумаб и натализумаб авторы отнесли в группу высокоэффективных.

В работе наблюдали существенную взаимосвязь между снижением ПЗ, % и возрастом, что объясняло 74 % дисперсию в подгруппе с высокой эффективностью ($R^2 = 0,7423$, $p = 3,17 \times 10^{-4}$). Полученный 95 % ДИ предполагает, что эта разница более выражена у более молодых пациентов в возрасте до 40,5 лет. При этом в возрастной группе от 34 до 39 лет, сосредоточившей большее число пациентов, показатель снижения ПЗ, % у окрелизумаба (около 60 %) с учётом регрессии был выше, чем соответствующие показатели у натализумаба и алектумумаба.

Безопасность. В РКИ III фазы ORATORIO [19] приведён профиль безопасности и возникающие НЯ при применении препарата окрелизумаб.

Доля пациентов, у которых зарегистрировано минимум одно НЯ, составила 95,1 % в группе окрелизумаба и 90,0 % в группе плацебо. Серьёзные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрированы у 20,4 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 22,2 % пациентов в группе плацебо. По частоте возникновения НЯ на 100 пациенто-лет значимых различий между группами не выявлено (260,5 [95 % ДИ 252,2–269,1] и 267,0 [95 % ДИ 254,7–279,8], соответственно); со временем или при введении последующих доз увеличения частоты возникновения НЯ также не было. НЯ, ставшие причиной отмены препарата, возникали у 4,1 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 3,3 % пациентов в группе плацебо.

В группе пациентов, получавших окрелизумаб, среди НЯ наиболее часто наблюдались инфузионные реакции: минимум одна инфузионная реакция была зарегистрирована у 39,9 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 25,5 % пациентов в группе плацебо.

В группе окрелизумаба чаще, чем в группе плацебо, возникали НЯ, приводящие к изменению скорости инфузии или её прерыванию (9,7 и 5,0 %). Двое пациентов (0,4 %) прекратили терапию окрелизумабом в связи с развитием инфузионных реакций. При этом до начала инфузии пациентам назначали метилпреднизолон (100 мг) внутривенно и рекомендовали применение анальгетиков или жаропонижающих и антигистаминных средств, а для уменьшения инфузионных реакций допускалось изменение скорости инфузии и назначение симптоматической терапии.

В группе окрелизумаба у большей доли пациентов были зарегистрированы инфекции верхних дыхательных путей, чем в группе плацебо (10,9 и 5,9 %). В рамках исследования было доложено о 13 случаях малигнизации: 11 случаев в группе окрелизумаба (2,3 %) и 2 случая в группе плацебо (0,8 %). Зарегистрировано 5 летальных исходов: в группе окрелизумаба произошло 4 летальных исхода (0,8 %) по причине тромбоэмболии легочной артерии, пневмонии, рака поджелудочной железы и аспирационной пневмонии, в группе плацебо зарегистрирован 1 (0,4 %) в связи с ДТП [19].

У пациентов с РС, участвовавших в исследованиях окрелизумаба, проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением препарата и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~1 %), из которых у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии оказалось невозможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату [21].

Поскольку окрелизумаб относится к иммуноглобулинам подтипа G1, он предположительно проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять препарат во время беременности и грудного вскармливания.

Безопасность иммунизации после приёма окрелизумаба на данный момент не известна, поэтому вакцинация живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления пула В-клеток.

Поскольку в сочетании с другими методами лечения РС препарат не изучался, при назначении окрелизумаба после иммуносупрессивной терапии или одновременном использовании его с другой иммуномодулирующей терапией следует учитывать потенциал усиления иммуносупрессивных эффектов.

В апреле 2018 г. на ежегодной встрече Американской академии неврологии были представлены объединённые данные (табл. 4) относительно безопасности окрелизумаба для пациентов как с ПППС, так и с РРС ($n = 3778$) в рамках РКИ фазы II (NCT00676715) [33], фазы III OPERA I (NCT01247324), OPERA II

Таблица 4

**Профиль безопасности окрелизумаба
(частота на 100 пациенто-лет и 95 % ДИ
по состоянию на сентябрь 2017 г.) [35]**

Нежелательные явления	Объединённые результаты
Любые НЯ	243 (240–246)
НЯ, повлекшие прекращение лечения	1,09 (0,89–1,32)
Инфекции и инвазии, в т.ч.	73,1 (71,4–74,8)
– назофарингит	12,8 (12,1–13,5)
– инфекция верхних дыхательных путей	1,2 (1,0–1,4)
– инфекция мочевыводящих путей	9,6 (9,0–10,2)
– бронхит	3,1 (2,8–3,5)
– грипп	3,1 (2,7–3,5)
Травмы, отравления и процедурные осложнения, в т.ч.	38,8 (37,6–40,1)
– инфузионные реакции	28,4 (27,3–29,5)
Заболевания нервной системы, в т.ч.	24,2 (23,2–25,2)
– головная боль	7,0 (6,5–7,6)
Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани, в т.ч.	20,9 (20,0–21,9)
– боль в спине	3,7 (3,3–4,1)
– артралгия	3,0 (2,7–3,4)
– боль в конечности	2,7 (2,4–3,1)
Общие расстройства, в т.ч.	12,8 (12,1–13,5)
– утомляемость	3,7 (3,3–4,1)
Психиатрические расстройства, в т.ч.	8,6 (8,0–9,2)
– депрессия	2,8 (2,4–3,1)
Новообразования	0,48 (0,35–0,64)
СНЯ, в т.ч.	7,29 (6,76–7,86)
– серьёзные инфекции	1,96 (1,69–2,27)
– подтверждённые оппортунистические инфекции	1
Летальный исход	0,17 (0,10–0,27)

(NCT01412333) [34] и ORATORIO (NCT01194570) [19], а также исследованиях VELOCE (NCT02545868), CHORDS (NCT02637856), CASTING (NCT02861014), OBOE (NCT02688985). О НЯ сообщали в виде частоты на 100 пациенто-лет по состоянию на сентябрь 2017 г.

По состоянию на сентябрь 2017 г. у пациентов, участвовавших в КИ окрелизумаба, был отмечен 1 подтверждённый случай серьёзной оппортунистической инфекции — системное заражение бактериями *Pasteurella* [35].

Стоит отметить, что в РКИ на фоне терапии окрелизумабом не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [35].

У пациентов, получавших окрелизумаб, чаще регистрировали злокачественные новообразования, чем у пациентов в группах плацебо или интерферона β -1a. Поэтому авторы представили обновлённую информацию о показателях малигнизации в рамках программы КИ окрелизумаба и сравнили с эпидемиологическими данными (регистрами РС Швеции, Дании и Канады) и

заболеваемостью в популяции в целом (базой данных Национального Онкологического Института наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов). Это позволило сделать вывод о том, что показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и, в частности раком молочной железы, наблюдаемые при лечении РС окрелизумабом, находятся в пределах средних эпидемиологических значений [35].

Анализ клинико-экономических показателей.

Фармакоэкономические исследования препарата окрелизумаб были проведены Американским Институтом клинико-экономического анализа (Institute for Clinical and Economic Review) в 2017 г. [27]. В данном анализе сравнивались все доступные ПИТРС, затраты на их применение, а также их эффективность, полезность, ценность. Первичным компаратором в показании ППРС являлась лучшая поддерживающая терапия (ЛПТ). Эффективность лечения окрелизумабом оценивали по показателю ППЗ-12 до более высоких состояний EDSS из исследования ORATORIO.

Модельная популяция имела диагноз ППРС, предполагаемый средний возраст при наступлении болезни 42 года (диапазон для анализа чувствительности — 33–50 лет) и 47 % составляли мужчины (диапазон для анализа чувствительности — 38–56 %).

Для анализа «затраты–эффективность» авторами разработана модель Маркова, состоявшая из 10 состояний здоровья: EDSS 1–9 и смерти. Пациенты распределялись среди 10 состояний здоровья, могли переходить между состояниями в течение каждого годового цикла в течение жизни, могли прогрессировать до смерти от любого состояния. Баллы EDSS могли увеличиваться или оставаться неизменными, но предполагалось, что они не уменьшаются. В начале терапии ПИТРС пациенты считались ранее не получавшими лечение; после прекращения ПИТРС пациент получал ЛПТ, учитывая отсутствие одобренного препарата для ППРС.

Результатами модели были затраты на лекарство, лечения НЯ, общие затраты, QALY's, годы жизни. Затраты были взяты в долларах США на 2016 г. с использованием индекса потребительских цен США для медицинского обслуживания. Результаты и затраты зависели от времени, затрачиваемого на каждое состояние здоровья, лекарственной терапии, количества случаев рецидивов и СНЯ. Для окрелизумаба использованы среднегодовые цены, поскольку цены на курс на момент проведения исследования были недоступны.

В табл. 5 указаны результаты анализа «затраты–эффективность» для сравниваемых терапий при ППРС [27].

У пациентов с EDSS более 7 при продолжении терапии окрелизумабом годы жизни и QALY's составили 17,16 и 3,45. При СНЯ, сокращении полезности и связанными с этими затратами годы жизни и QALY's при терапии окрелизумабом составляли 16,11 и 3,31, соответственно. Прогнозируемые дисконтированные затраты и не прямые затраты на окрелизумаб не приведены ввиду отсутствия стоимости препарата.

Таблица 5

Результаты анализа «затраты–эффективность» для окрелизумаба и лучшей поддерживающей терапией

Вид терапии	Годы жизни	QALY's
Лучшая поддерживающая терапия	15,61	2,75
Окрелизумаб	16,11	3,33

Оценка инкрементального (добавочного) показателя «затраты–эффективность» (ICER) окрелизумаба по сравнению с ЛПТ – В+ была связана с дополнительной неопределённостью в связи с ожиданием одобрения FDA и отсутствием реального практического опыта применения препарата.

Кроме того, проанализировано потенциальное влияние на бюджет использования окрелизумаба в качестве терапии 1-ой линии для ППРС по сравнению с ЛПТ. Поскольку цена на окрелизумаб не известна, в оценках использовали цены, необходимые для достижения пороговых значений готовности платить в размере 150 000 долл. США, 100 000 долл. США и 50 000 долл. США за QALY. Все затраты были учтены и оценены в течение одно- и 5-летних временных горизонтов. 5-летний период представлял первостепенный интерес, учитывая возможность смещения стоимости со временем. Для окрелизумаба были определены ориентировочные цены на препарат, основанные на расчёте «порога готовности платить» (willingness-to-pay, WTP). При WTP, равный 50 000 долл. США за 1 QALY, цена на препарат составила 4 208 долл. США; 100 000 долл. США за 1 QALY — 9 288 долл. США; 150 000 долл. США за 1 QALY — 14 367 долл. США.

При лечении окрелизумабом ежегодное среднее потенциальное влияние на бюджет на одного пациента в течение 5 лет варьировалось от ~18 300 долл. США (с использованием цены 4 208 долл. США) до ~44 200 долл. США (с использованием цены 14 367 долл. США). Тем не менее, среднегодовое влияние на бюджет при лечении всей группы больных ППРС по всем показателям WTP не превышает значения в 915 млн долл. США, достигая 29 % от WTP 50 000 долл. США за 1 QALY, 50 % от WTP 100 000 долл. США за 1 QALY и 70 % от WTP 150 000 долл. США за 1 QALY, что связано с небольшим предполагаемым размером популяции (14 500 пациентов ежегодно) [27].

В марте 2017 г.в США стала известна установленная производителем первоначальная оптовая цена окрелизумаба — в размере 65 000 долларов США в год, что, по мнению Hartung DM, ниже, чем у большинства других ПИТРС [36].

Выводы

Проведён анализ литературных данных по эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (Окревус®) у взрослых пациентов при ранее некурабельном типе течения РС — ППРС.

Лечение окрелизумабом было связано с меньшим риском прогрессирования инвалидности в течение 3 лет по сравнению с плацебо и с положительным эффектом на появление новых T2 и гадолиниевых поражений на МРТ мозга. Кроме того, анализ результатов исследований продемонстрировал высокую эффективность применения препарата окрелизумаб в лечении ППРС у взрослых пациентов по сравнению с другими ПИТРС и сделан вывод, что препарат в целом хорошо переносится пациентами.

Таким образом, окрелизумаб продемонстрировал улучшение по сравнению с имеющейся в настоящее время лучшей поддерживающей терапией с профилем риска, приемлемым относительно предлагаемой клинической выгоды. Так как в настоящий момент отсутствует препарат, эффективный для терапии ППРС, окрелизумаб является безальтернативным лекарственным препаратом при данном показании.

Обсуждение

В КИ препарат окрелизумаб впервые продемонстрировал значимую клиническую эффективность у взрослых пациентов с ППРС [19], позволяя достоверно замедлять прогрессирование инвалидизации по сравнению с группой плацебо: пациенты, рандомизированные на окрелизумаб 600 мг внутривенно каждые 24 недели, в течение по меньшей мере 120 недель показали 24 % снижение риска 3-месячного ПЗ по шкале EDSS по сравнению с плацебо. Кроме того, лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным снижением 6-месячного ПЗ по шкале EDSS, скорости ходьбы и ряда параметров МРТ головного мозга.

Повышение уровня IgG или обнаружение по меньшей мере одной олигоклональной полосы в спинномозговой жидкости являлось критерием включения в РКИ окрелизумаба [19]. Однако исследование не обладало достаточной мощностью для демонстрации различий между указанными подгруппами и необходимо проводить дополнительные анализы и исследования, чтобы понять, является ли наличие признаков активного воспаления на исходном уровне фактором, влияющим на эффект терапии.

Эффект окрелизумаба на ПЗ в ППРС связан со способностью препарата истощать В-клетки не только в периферической крови и лимфоидных органах, но также и в лимфоидных фолликулах, которые расположены в мягких мозговых оболочках и в областях кортикальной демиелинизации, которые были описаны с помощью функциональной МРТ и патоморфологических исследований пациентов с РС. Особенность механизма действия окрелизумаба позволила впервые достичь достоверного терапевтического эффекта у пациентов с ППРС, в патогенезе которого существенную роль отводят В-клеточным механизмам формирования воспаления и нейродегенерации [37].

Во всех завершённых до этого КИ не удавалось достичь удовлетворительного результата и замедлить ПЗ различными лекарственными препаратами с отличными механизмами действия [18, 38, 39]. Эффективность других моноклональных антител и иммунотерапий (ритуксимаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82-98 (МВР8298), внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез / плазменный обмен, кортикостероиды, общее облучение лимфоидной ткани) значительно отстаёт от эффективности окрелизумаба, что показано в обзоре *Gajofatto A., et al.* [29].

На основании КИ и последующего мониторинга безопасности можно сделать вывод о том, что препарат в целом хорошо переносится пациентами. У пациентов, получавших окрелизумаб, чаще наблюдались инфузионные реакции, инфекции верхних дыхательных путей и герпетическая инфекция полости рта, чем в группе плацебо [19]. Наиболее часто развивающимся НЯ являлись инфузионные реакции (зуд, сыпь, раздражение горла и покраснение), которые могли возникать до 24 ч после введения. Эти реакции считаются реакцией гиперчувствительности 2-го типа в результате высвобождения цитокинов, обосновывая премедикацию и мониторинг во время введения.

К апрелю 2018 года во всём мире более 40 000 пациентов получили препарат окрелизумаб, из них более 37 000 — в пострегистрационных условиях. В настоящее время ни в одном из КИ окрелизумаба не было зарегистрировано случаев ПМЛ. Данные пострегистрационных исследований по состоянию на апрель 2018 г. свидетельствуют о трёх случаях развития ПМЛ в начале терапии окрелизумаба. Информация об инцидентах была доложена в регуляторные органы в рамках стандартных процессов фармаконадзора. Комитетом экспертов случаи были расценены как не связанные с терапией окрелизумабом, а развившиеся на фоне предыдущего лечения (carry-over ПМЛ) натализумабом (в мае 2017 г. и апреле 2018 г.) или финголимодом (в апреле 2018 г.). Поэтому рекомендации относительно ПМЛ в инструкции по медицинскому применению препарата окрелизумаб не претерпели изменений [40].

Расхождение по числу новообразований в группе окрелизумаба по сравнению с плацебо требует дальнейшей оценки с точки зрения эпидемиологии новообразований в популяции пациентов с РС и долгосрочного применения окрелизумаба и других анти-CD20 препаратов.

Клинико-экономические показатели терапии окрелизумабом оценивали в 2017 г. в отсутствие зарегистрированной цены на препарат [27]. Используя «порог готовности платить», равный 150 000 долл. США за 1 QALY, авторы сообщают, что годовая чистая цена окрелизумаба должна составлять 58 608 долл. США, чтобы считаться экономически эффективной. Для популяции больных ППРС, где окрелизумаб является единственным одобренным FDA ПИТРС, ежегодные затраты, необходимые для достижения порога 150 000 долл. США за 1 QALY, составили 14 367 долл. США.

Необходимо отметить, что на основании данных проводимых в настоящее время КИ, результатов реальной клинической практики и пострегистрационных исследований безопасности окрелизумаба, могут быть пересмотрены как популяции пациентов, которым показан данный препарат, так и продолжительность терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Участие авторов. *Клабукова Д.Л.* — разработка методологии, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Холовня-Волоскова М.Э.* — разработка методологии, интерпретация материала; *Давыдовская М.В.* — разработка методологии, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Ермолаева Т.Н.* — редактирование, утверждение рукописи; *Олюшина Е.М.* — анализ и интерпретация результатов; *Полякова К.И.* — анализ и интерпретация результатов; *Фисун А.Г.* — анализ и интерпретация результатов; *Гринин М.Г.* — редактирование рукописи; *Кокушкин К.А.* — разработка методологии, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клабукова Дарья Леонидовна
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: daria.klabukova@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-5621-5700
 SPIN-код: 1567-0007

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Klabukova Daria
Corresponding author
 e-mail: daria.klabukova@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-5621-5700
 SPIN code: 1567-0007

candidate of biological sciences, leading researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Холовня-Волоскова Мальвина Эва

e-mail: malwina.holownia@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2437-298X

Научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Давыдовская Мария Вафаевна

e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-0893

SPIN-код: 1083-8789

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Ермолаева Татьяна Николаевна

e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3615-0292

зав. отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Олюшина Екатерина Максимовна

e-mail: catya.olyshina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7350-3552

Студент ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Полякова Ксения Игоревна

e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8462-2813

SPIN-код: 4706-8387

Младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Фисун Анна Геннадьевна

e-mail: PokatiloAnn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9840-3267

SPIN-код: 3252-5290

Младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Holownia-Voloskova Malwina

e-mail: malwina.holownia@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2437-298X

Mpharm, Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Davydovskaya Maria

e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-0893

SPIN code: 1083-8789

MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Ermolaeva Tatiana

e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3615-0292

Head of Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Olyushina Ekaterina

e-mail: catya.olyshina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7350-3552

Student of FGBU VO "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

Polyakova Kseniya

e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8462-2813

SPIN code: 4706-8387

Junior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

Fisun Anna

e-mail: PokatiloAnn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9840-3267

SPIN code: 3252-5290

Junior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

Гринин Максим Геннадьевич

e-mail: mgrinin@nuclmed.org
ORCID ID: 0000-0002-9590-5093
SPIN-код: 4468-4341

Старший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Кокушкин Константин Александрович

e-mail: kokushkinka@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6758-2389

Директор ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Grinin Maxim

e-mail: mgrinin@nuclmed.org
ORCID ID: 0000-0002-9590-5093
SPIN code: 4468-4341

Senior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

Kokushkin Konstantin

e-mail: kokushkinka@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6758-2389

Director GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

Литература / References

- Власов Я.В., Курапов М.А., Чураков М.В. Роль пациентских общественных организаций в повышении качества оказания медицинской и социальной помощи населению (на примере общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом) // *Вестник Росздравнадзора*. – 2011. – №5. – С. 70–77. [Vlasov YV, Kurapov MA, Churakov MV. The role of patient public organizations in improvement of quality of administration of medical and social help to the population. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2011;5:70–77. (In Russ).]
- Шварц Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом // *Неврологический журнал*. – 2001. – №1. – С. 43–47. [Shvarts GYa. Farmakoekonomicheskoe obosnovanie primeneniya lekarstvennykh preparatov preventivnogo ryada v lechenii bol'nykh rasseyannym sklerozom. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;1:43–47. (In Russ).]
- Методические рекомендации. Ведение больных с рассеянным склерозом / под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 68 с. [Metodicheskie rekomendatsii. Vedenie bol'nykh s rasseyannym sklerozom. Ed by Spirina N.N., Boiko A.N., Stepanova I.O., Shmidt T.E. – Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2015. – 68 s. (In Russ).]
- Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001 May; 1(3):257–262.
- Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004;61:1613–5.
- Friese MA, Fugger L. Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain*. 2005 Aug;128(Pt 8): 1747–1763.
- Goverman J, Perchet A, Huseby ES. The role of CD8(+) T cells in multiple sclerosis and its animal models. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4: 239–245.
- Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78:823–832.
- Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and NMO: Pathogenesis and therapy. *Semin Immunopathol*. 2014 May;36(3):339–350. DOI: 10.1007/s00281-014-0424-x
- von Büdingen H-C, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on Autoimmune pathology of Multiple Sclerosis: B-cells as Disease-drivers and Therapeutic Targets. *Eur Neurol* 2015;73:238–246. DOI: 10.1159/000377675
- Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V (2015). B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front. Immunol*. 6:642. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00642
- Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):903–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0
- Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; Jun 15;74(24):2004–15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3973f
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006; 129(Pt3):595–605. DOI: 10.1093/brain/awh714
- Kremenutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9:

- observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar; 129 (Pt 3):584–594. DOI: 10.1093/brain/awh721
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12): 1919–1923. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188880.17038.1d
- Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF Markers of Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Disease Markers*. 2013;35(6):687–699. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/484959>
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;Oct;66(4):460–71. DOI: 10.1002/ana.21867
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
- Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676–690.
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®). [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Internet]: Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata okrelizumab (Okrevus®). (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t= (дата обращения: 13.04.2018). – Загл. с экрана.
- High lights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab) [Internet] // FDA, 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
- Health Canada [Internet]. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/ocrevus-qualifying-notice.html> (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
- The Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Available at: [https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=275778&agid=\(PrintDetailsPublic\)&actionid=1](https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=275778&agid=(PrintDetailsPublic)&actionid=1) (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
- Assessment report. Ocrevus [Internet]. EMA, 2018. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017 № 700) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Приложение № 6. – 29 с. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017 № 700) «Ob utverzhenii Pravil formirovaniya perechni lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi», Prilozhenie № 6: 29. (In Russ).]
- Institute for Clinical and Economic Review. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value / ed. by Tice J.A., Chapman R., Kumar V., Loos A.M., Liu S., Seidner M., Ollendorf D.A., Rind D., Pearson S.D. 2017.

28. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10;8:577. DOI: 10.3389/fneur.2017.00577.
29. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2017 Apr;17(4):393–406.
30. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Internet]: Reestr vydannyh razreshenij na provedenie klinicheskikh issledovanij lekarstvennyh preparatov [RKI] (In Russ).] Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=18f0b1c1-d2bc-4771-b66f-afd0c86cb9e0&CIPermGUID=BDD63290-76C0-4762-8330-04C2F3C600C1> (дата обращения: 13.04.2018). – Загл. с экрана.
31. Wolinsky J, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Ocrelizumab Efficacy in PPMS Patients in the Presence/Absence of T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III Placebo-Controlled Trial. The 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. National Harbor, MD, USA, June 1–4, 2016. Oral Presentation DX06.
32. Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23–25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
33. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779–1787. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8
34. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
35. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21–27, 2018; Los Angeles, CA, USA. Platform presentation number S36.001.
36. Hartung DM. Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):1018–1026.
37. Palanichamy A, Apeltsin L, Kuo TC, et al. Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. *Sci Transl Med*. 2014 Aug 6;6(248):248ra106. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008930
38. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14–24. DOI: 10.1002/ana.21079
39. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 016 Mar 12;387(10023):1075–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8
40. Ocrelizumab Safety Resources [Internet]. Available at: <https://www.ocrelizumabinfo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinfo/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf> (дата обращения 03.05.2018). – Загл. с экрана.

Когда сделать выбор в пользу
эскалации при неэффективности
ПИТРС первой линии
в терапии РРС?[†]

СЕГОДНЯ

По результатам исследований OPERA I и OPERA II ОКРЕВУС®
в сравнении с высокодозным интерфероном b-1a при РРС продемонстрировал:^{1,3,4}

ПРИ ПОДТВЕРЖДЕНИИ
АКТИВНОСТИ РРС

ИНИЦИИРУЙТЕ

ОКРЕВУС®
БЕЗОТЛАГАТЕЛЬНО



**ДУВКРАТНОЕ СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО
РИСКА РАЗВИТИЯ
ОБОСТРЕНИЙ**



**40% СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ИНВАЛИДИЗАЦИИ**



**ПОЧТИ ПОЛНОЕ
ПОДАВЛЕНИЕ
СУБКЛИНИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ РРС**



**В 2 РАЗА БОЛЬШЕЕ
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ,
ДОСТИГШИХ NEDA***



**БЛАГОПРИЯТНЫЙ
ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ**



**УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ***



Какой препарат доказал
эффективность в терапии ППРС?[‡]

**ТОЛЬКО
ДИН
ТОЛЬКО
ОКРЕВУС®**

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС®
при ППРС продемонстрировал:^{1,2}



**42,7%
ПАЦИЕНТОВ
ДОСТИГЛИ NER***



**24% СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ИНВАЛИДИЗАЦИИ**



**29% ЗАМЕДЛЕНИЕ
УХУДШЕНИЯ
СПОСОБНОСТИ
К ХОДЬБЕ**



**17,5%
ЗАМЕДЛЕНИЕ ПОТЕРИ
ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО
МОЗГА**



**БЛАГОПРИЯТНЫЙ
ПРОФИЛЬ
ПЕРЕНОСИМОСТИ**



**УДОБНЫЙ
РЕЖИМ
ВВЕДЕНИЯ***

ОКРЕВУС®
ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИ ППРС**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС®. Окревус® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП-004503. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на B-клетки, экспрессирующие CD20. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей формой рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, активный гепатит B, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окревус® в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Окревус® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окревус® вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением препарата Окревус® должен составлять 5 месяцев. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп, инфузионные реакции; часто (≥1/100 и <1/10) – синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, кашель, катаральные явления, воспаление подкожно-жировой клетчатки. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в картонной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.**

*Нет необходимости рутинного мониторинга уровня лимфоцитов, наличия антител к вирусу JC и сердечно-сосудистых заболеваний

†PPC – рецидивирующий рассеянный склероз.

‡ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

*NEDA – отсутствие признаков клинической и субклинической активности заболевания.

†NER – no evidence of progression (отсутствие прогрессирования заболевания); отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS, отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей, отсутствие ухудшения способности к ходьбе.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, ЛП-004503, 2. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220. 3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon b-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1601277. 4. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon b-1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_file/nejm1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:

www.roche.ru

ОКРЕВУС®
окрелизумаб



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Экономический анализ эффективности комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича с инъекциями препарата ботулинического нейротоксина типа А и без него

Змановская В.А.¹, Попков Д.А.², Куренков А.Л.³, Уздина А.И.¹, Левитина Е.В.⁴

¹ – Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень

² – Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А.Илизарова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган

³ – ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ – ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ, Тюмень

Резюме. Цель. Проведение сравнительного экономического анализа комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом (ДЦП) с инъекциями препарата ботулинического нейротоксина типа А (BoNT-A) (препарата Диспорт®, абоботулотоксина) и без него. **Материалы и методы.** Проведено клиническое наблюдение 149 детей со спастическими формами ДЦП (GMFCS II-IV) — 78 мальчиков и 71 девочки в возрастной период с 2 до 14 лет, из них 108 детей основной группы получали инъекции BoNT-A в составе комплексной программы реабилитации и 41 ребенок группы сравнения-аналогичное комплексное лечение (базовая терапия) без инъекции BoNT-A. При проведении сравнительного экономического анализа в качестве методов оценки использовались показатели «влияние на бюджет» (budget impact analysis, BIA) и «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA), в которых учитывались только прямые медицинские затраты: стоимость фармакотерапии BoNT-A, затраты на реабилитационную помощь и затраты на оперативное вмешательство. **Результаты.** Дети с ДЦП основной группы нуждались в оперативной хирургической коррекции впервые к 10,5±2,8 годам, из них 4,6 % (5 детей) нуждались в повторной операции. Дети из группы сравнения оперировались впервые в 6,7±2,1 лет. Повторные операции понадобились 95 % (39 детей) из группы сравнения в период активного роста с 10 до 12 лет. В результате проведенного анализа BIA установлено, что использование схемы лечения детей с ДЦП с применением абоботулотоксина обеспечит экономию бюджета в размере 24 744 690 руб. на 100 детей по сравнению с базовой терапией за 12 лет наблюдения. При проведении CEA анализа было выявлено, что для достижения 1 % эффективности у детей с ДЦП с применением BoNT-A требуется 1 854 426 руб., а для достижения подобного результата у детей с ДЦП без BoNT-A — 40 702 271 руб. Использование абоботулотоксина в комплексной реабилитации детей с ДЦП позволит пролечить на 14 % детей больше, чем при применении более затратной схемы лечения без BoNT-A. **Заключение.** Установлено, что использование схемы лечения детей с ДЦП с применением препарата Диспорт® является экономически обоснованной. Многолетняя терапия детей с ДЦП с применением абоботулотоксина может обеспечить экономию бюджета в размере 24 744 690 руб. по сравнению с базовой терапией за 12 лет наблюдения из расчёта на 100 больных. А при расчётах на регистр детей с ДЦП в Тюменской области, исходя из статистических показателей на 01.01.2018 г., экономия бюджета может составить 5 938 726 руб. в год.

Ключевые слова: фармакоэкономика; анализ «влияния на бюджет»; анализ «затраты–эффективность»; детский церебральный паралич; спастичность; ботулинический токсин типа А; многоуровневые инъекции; ботулинотерапия; анализ упущенных возможностей

Для цитирования:

Змановская В.А., Попков Д.А., Уздина А.И., Левитина Е.В. Экономический анализ эффективности комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича с инъекциями препарата ботулинического нейротоксина типа А и без него // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:43–49. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10043.

Economic analysis of the effectiveness of complex rehabilitation in children with spastic forms of cerebral palsy with injections of botulinum neurotoxin type A and without it

Zmanovskaya V.A.¹, Popkov D.A.², Kurenkov A.L.³, Uzдина A.I.¹, Levitina E.V.⁴

¹ – Children's psychoneurological medical rehabilitation center "Hope", Russian Federation, Tyumen

² – Russian scientific center "Restorative traumatology and orthopedics" named after acad. G. A. Ilizarov, Russian Federation, Kurgan

³ – Federal State Autonomous Institution "National Scientific and Practical Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ – Tyumen state medical university, Russian Federation, Tyumen

Abstract. Purpose. Comparative economic analysis of complex rehabilitation of children with cerebral palsy (CP) with and without injections of botulinum neurotoxin type A (Dysport®, BoNT-A). **Materials and methods.** We clinically followed up 149 children with spastic forms of cerebral palsy (GMFCS II-IV) – 78 boys and 71 girls in the age period from 2 to 14 years (108 children who received intramuscular BoNT-A injections and 41 children who underwent similar complex treatment without it). In the budget impact analysis (BIA) only direct medical costs were taken: the cost of pharmacotherapy BoNT-A, rehabilitation care and surgery. **Results.** Children with CP of the main group needed surgical correction for the first time by 10.5±2.8 years, 4.6 % (5 children) of them needed repeated

operation. Children from the comparison group were operated for the first time at 6.7 ± 2.1 years. Repeated operations were needed 95 % (39 children) of the comparison group during the period of active growth from 10 to 12 years. As a result, the BIA found that the use of the treatment scheme for children with CP using abobotulinumtoxinA will save the budget of 24 744 690 RUB per 100 children compared to standard therapy for 12 years of observation. During the CEA it was found that to achieve 1 % efficiency in children with CP with the use of abobotulinumtoxin A requires 1 854 426 RUB, and to achieve a similar result without BoNT-A — 40 702 271 RUB. Including abobotulinumtoxinA injections in the comprehensive rehabilitation of children with CP would allow to treat additional 14 % children (compared to a treatment without BoNT-A) with the same budget. *Conclusion.* It was found that the use of treatment regimens for children with cerebral palsy using the BoNT-A is economically justified. Long-term therapy of children with CP with Dysport® during a 12-year-follow-up has considerably improved clinical outcomes and could provide a saving of 24 744 690 rubles compared with a standard therapy per 100 patients. Considering the register of children with CP in the Tyumen region on 01 January, 2018, the budget savings could account for 5,938,726 rubles a year.

Keywords: pharmacoeconomics; abobotulinumtoxinA; budget impact analysis; cost-effectiveness analysis; cerebral palsy; spasticity; botulinum toxin type A; multilevel injections; botulinum therapy; analysis of missed opportunities

For citations:

Zmanovskaya VA, Popkov DA, Uzдина AI, Levitina EV. Economic analysis of the effectiveness of complex rehabilitation in children with spastic forms of cerebral palsy with injections of botulinum neurotoxin type A and without it. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:43–49. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10043.

Введение

Медицинские расходы на детей с детским церебральным параличом (ДЦП) в 10 раз выше, чем на детей без этого недуга, а интеллектуальная недееспособность детей с ДЦП, которая встречается в 50 % всех случаев этого заболевания, делает эти расходы в 26 раз выше, чем у здоровых детей [8, 17].

Многочисленные российские и международные исследования показывают, что 2/3 детей со спастическими формами ДЦП регулярно получают инъекции препарата ботулинического нейротоксина типа А (BoNT-A) по поводу спастичности — наиболее распространённого типа аномального мышечного тонуса у детей с ДЦП. Важными элементами патогенеза контрактур суставов, деформаций конечностей, подвывихов и вывихов в суставах и других вторичных ортопедических осложнений является недостаточный и непропорциональный рост сухожильно-мышечного блока относительно длины костных сегментов, а также ретракция мышц, наступающая при длительно существующей спастичности [1, 5, 9, 20].

Вторичные ортопедические осложнения требуют проведения ортопедического хирургического вмешательства для их устранения с целью восстановления правильных анатомических пропорций и взаимоотношений между элементами опорно-двигательной системы и поддержания максимально возможных двигательных способностей при определённой степени неврологического поражения [6, 10, 13].

Современная концепция оперативного лечения ортопедических осложнений ДЦП включает выполнение многоуровневых вмешательств (SEMLS — single-event multilevel surgery), направленных на одномоментную (за время одной операции) коррекцию всех имеющихся ортопедических осложнений и сопровождающихся единым реабилитационным периодом для обеих нижних конечностей [4, 15].

Современные доказанные подходы диктуют условие, что ортопедические хирургические вмешательства по устранению ортопедических осложнений и улучшению походки следует выполнять только при уже развившихся

вторичных ортопедических проблемах. В зависимости от индивидуальных особенностей первый возраст выполнения ортопедических операций у пациентов по системе классификации больших моторных функций при ДЦП (GMFCS) I–III колеблется от 7 до 14 лет [16, 18, 25].

Существует общепринятое мнение, что ортопедические хирургические вмешательства по улучшению походки следует отложить до тех пор, пока не прекратятся процессы активного роста и созревания опорно-двигательного аппарата, так как проведённые операции в раннем возрасте связаны с повышенным риском неудач и рецидивов с менее предсказуемым результатом лечения [23].

В связи с этим, безусловно, первым этапом терапевтического вмешательства у детей с ДЦП должны стать мероприятия по коррекции аномального спастического мышечного тонуса с целью профилактики развития контрактур суставов конечностей, где инъекции препарата BoNT-A являются методом лечения с доказанной эффективностью и включены в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП в мировой практике уже более 20 лет [7, 11, 12, 25].

В этом контексте продукты BoNT-A оказывают наибольшее влияние на экономику здравоохранения в ранней возрастной группе детей с ДЦП, поэтому возникает вопрос: имеет ли многолетняя терапия препаратами BoNT-A кроме клинической, экономическую эффективность.

Цель исследования

Целью данного исследования стало проведение анализов «влияния на бюджет» и «затраты–эффективность» комплексной реабилитации детей с ДЦП с инъекциями препарата Диспорт® и без него в возрастной период с 2 до 14 лет.

Материал и методы

Для решения поставленной в настоящей работе цели за период с 2001 по 2017 гг. нами проведены клинические

наблюдения 149 детей со спастическими формами ДЦП (GMFCS II-IV) — 78 мальчиков и 71 девочки в возрастной период с 2 до 14 лет. Основную группу исследования составили 108 детей со спастическими формами ДЦП, получавших в комплексе реабилитации инъекции препарата Диспорт®. Группа сравнения включала 41 ребёнка, прошедшего аналогичное комплексное лечение без инъекций БоНТ-А. Выделенные группы детей не имели статистически значимых различий по полу, возрасту и клинической форме заболевания до начала наблюдения. Комплекс реабилитационных мероприятий (базовая терапия) включал в себя: дифференцированный комплекс лечебного массажа, лечебную физкультуру, лечение методом динамической проприоцептивной коррекции (костюмы Адели, Гравитон), корригирующие укладки, ортезирование, электростимуляцию ослабленных мышц, рефлексотерапию, водолечение (подводный душ массаж, ножные и ручные вихревые ванны), этапное гипсование.

В данном исследовании был использован препарат ботулинического нейротоксина типа А — Диспорт® в виде внутримышечных инъекций. Доза, точки и частота инъекций определялись индивидуально. Токсин поставлялся в качестве охлаждённого порошка, содержащего 500 ЕД гемагглютининового комплекса *Clostridium botulinum*, 125 мг человеческого альбумина и 2,5 мг лактозы. Для проведения инъекции 500 ЕД препарата Диспорт® разводили (стандартно) 2,5 мл физиологического (0,9 %) раствора натрия хлорида таким образом, чтобы в 1 мл раствора содержалось 200 ЕД препарата. Раствор вводили в мышцу в 1 или 2 точки. Инъекции делали без обезболивания быстро, чтобы предотвратить стресс у детей. Суммарная доза препарата колебалась от 225 до 750 ЕД, с расчётом от 14 до 30 ЕД/кг (в среднем 28 ± 4 ЕД/кг). Общую допустимую дозу рассчитывали с учётом массы тела больного и перераспределяли её в зависимости от выбранных для инъекций мышц. Мышцы для инъекции препарата Диспорт® выбирались в зависимости от преобладания в клинической картине ребёнка с ДЦП того или иного синдрома двигательных нарушений. Интервалы между инъекциями препарата Диспорт® составляли 180–200 суток у 70 % детей.

На первом этапе данного исследования был проведён информационный поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с использованием данных крупнейших библиографических баз: Medline, Medscape, Cochrane Library, а также по всемирной базе данных открытых клинических исследований clinicaltrials.gov [14, 19, 21, 22].

В ходе информационного поиска было отмечено отечественное фармакоэкономическое исследование «Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП» [2], посвящённое проблематике фармакоэкономики ДЦП в Российской Федерации (РФ) и, в частности, фармакоэкономики спастических форм ДЦП [3].

При проведении экономического анализа «влияния на бюджет» (budget impact analysis, BIA) учитывались

только прямые медицинские затраты: стоимость фармакотерапии БоНТ-А, затраты на реабилитационную помощь согласно утверждённым Приказами МЗ РФ от 15 июня 2015 года № 340н и от 16 июня 2015 года № 349н стандартам помощи в амбулаторно-поликлинических условиях, условиях дневного и круглосуточного стационара; затраты на ортопедические операции.

При расчёте стоимости фармакотерапии с применением ботулинического нейротоксина типа А цена Диспорта® была взята из данных о предельных отпускных ценах производителей на ЖНВЛП. На 01.01.2018 года цена производителя за 1 флакон препарата Диспорт® объёмом 500 ЕД составляет 14 389 руб. Ориентируясь на диапазон доз, при расчёте стоимости ботулинотерапии мы исходили из того, что на 1 курс лечения в течение 6 месяцев пациент получал 1 флакон препарата Диспорт® 500 ЕД с базовой терапией.

Стоимость базовой терапии, проводимой детям с ДЦП, определялась согласно Территориальной программе обязательного медицинского страхования на территории Тюменской области в 2018 году: 35 492,39 руб. в условиях дневного стационара и 67 947,45 руб. в условиях круглосуточного пребывания.

При расчётах затрат на хирургическую коррекцию были использованы данные о Нормативах финансовых затрат на единицу объёма предоставления высокотехнологической медицинской помощи. В структуру затрат вошли:

- стоимость операции;
- затраты на анестезиологическое пособие;
- затраты на госпитализацию;
- заработная плата и начисления на оплату труда;
- приобретение лекарственных средств и расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов;
- оплата стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях;
- организация питания;
- транспортные, коммунальные услуги, связь, работы и услуги по содержанию имущества;
- арендная плата за пользование имуществом;
- программное обеспечение и прочие услуги;
- социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством РФ.

Расчёт стандартных ортопедических операций был проведён согласно разделу «Устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики» Программы государственных гарантий. Для многоуровневых одномоментных операций были учтены затраты на такие виды вмешательств, как корригирующие остеотомии костей нижних конечностей и реконструктивно-пластические хирургические вмешательства на костях стопы, с использованием ауто- и аллотрансплантатов, имплантатов, остеозамещающих материалов, металлоконструкций и устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики, костной ауто- и аллопластики с исполь-

зованием наружных и внутренних фиксаторов. Всего, затраты на одномоментную многоуровневую операцию составили 353 230 руб.

Результаты

Наблюдение за 108 детьми с ДЦП основной группы исследования, получавших в комплексе реабилитации инъекции препарата Диспорт®, показало, что дети нуждались в оперативной хирургической коррекции по поводу улучшения походки впервые к $10,5 \pm 2,8$ годам (min — 8 лет 4 мес.; max — 13 лет), из них 4,6 % (5 детей) нуждались в повторной операции до 14-летнего возраста.

Дети, не получавшие в комплексной реабилитации инъекции абоботулоксинаА в среднем, оперировались впервые в $6,7 \pm 2,1$ лет (min — 5 лет 8 мес.; max — 9 лет). При этом ухудшение паттерна походки наблюдалось у 95 % (39 детей) группы сравнения в период активного

роста с 10 до 12 лет, что требовало проведения повторных ортопедических хирургических вмешательств.

В возрастном диапазоне с 2 до 14 лет все дети с ДЦП в среднем получали 23 стандартных курса реабилитации в условиях дневного стационара. В послеоперационном периоде дети с ДЦП ежегодно получали 4 курса реабилитации в условиях круглосуточного стационара на протяжении 2 лет.

Анализируя данные табл. 1 и 2, мы видим, что затраты на одного ребёнка с ДЦП из группы наблюдения, получающих в комплексной терапии препарат Диспорт®, меньше на 20 620 руб. в год, чем затраты на одного ребёнка ДЦП, получающего терапию без препарата Диспорт®.

Анализ «влияния на бюджет» подразумевает оценку всех видов прямых медицинских затрат, связанных с внедрением новой схемы лечения относительно всех видов затрат уже существующей схемы лечения. Расчёт затрат производился с использованием формулы:

Таблица 1

Структура затрат на лечение детей с ДЦП на базовой терапии с применением препарата Диспорт® за 12-летний период

Наименование мероприятия	Стоимость лечения ребёнка на базовой терапии, руб.	
Затраты на	с однократной операцией, $n = 103$	с повторными операциями, $n = 5$
АбоботулоксинаА	31 312 206	1 097 785
Дневной стационар	84 081 471,9	4 081 624,9
Круглосуточный стационар	27 994 349,4	2 717 898
Ортопедические операции	36 382 690	3 532 300
Итого:	179 770 717,3	11 429 607,9
На одного пациента	1 745 346,8	2 285 921,6
На 100 детей в группе	96,4 %	4,6 %
	168 251 428,6	10 515 239,2
	178 766 667,85	
На одного в группе наблюдения за 12 лет	1 787 666,7	
На одного в группе наблюдения за 1 год	148 972, 2	

Таблица 2

Структура затрат на лечение детей с ДЦП на базовой терапии без применения препарата Диспорт® за 12-летний период

Наименование мероприятия	Стоимость лечения ребёнка на базовой терапии без ВоНТ-А, руб.	
Затраты на	с однократной операцией, $n = 2$	с повторными операциями, $n = 39$
АбоботулоксинаА	0	0
Дневной стационар	1 632 649,9	31 836 673,83
Круглосуточный стационар	543 579,6	21 199 604,4
Ортопедические операции	706 460	27 551 940
Итого:	2 882 689,5	80 588 218,23
На одного пациента	1 441 344,8	2 066 364,57
На 100 детей в группе	5 %	95 %
	7 206 723,9	196 304 634,2
	203 511 358	
На одного в группе наблюдения за 12 лет	2 035 113,6	
На одного в группе наблюдения за 1 год	169 592,8	

$$BIA = DC_1 - DC_2, \text{ где:}$$

DC_1 — прямые медицинские затраты на первый метод лечения, руб.;

DC_2 — прямые медицинские затраты на второй метод лечения, руб.;

BIA — результат анализа «влияния на бюджет», руб.

В результате проведённого анализа «влияния на бюджет» установлено, что использование схемы лечения детей с ДЦП с применением препарата Диспорт® обеспечит экономию бюджета, равную 24 744 690 руб. на группу из 100 детей, по сравнению с базовой терапией без использования БоНТ-А за 12 лет наблюдения. При расчётах на 1 человека за тот же временной период экономия бюджета по сравнению с базовой терапией составит 247 446 руб.

Учитывая, что в Регистре детей с ДЦП Тюменской области пациенты с уровнем двигательного развития GMFCS II–IV, имеющие показания к проведению ботулинотерапии, составляют 31 % от общей популяции детей с ДЦП, то на 01.01.2018 года их численность составляла 288 человек. Экстраполируя данные анализа «влияния на бюджет» на данное количество пациентов, экономия при лечении этой группы больных с применением препаратов ботулинического нейротоксина типа А могла составить 71 264 708 руб. за 12 лет (5 938 726 руб. в год).

Анализ «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) является одним из базовых методов экономического исследования, при которых оценивается соотношение суммарного значения затрат, связанного с применением той или иной схемы лечения, к значениям эффективности, выраженных в одних и тех же величинах. В данном исследовании в качестве критерия эффективности использовали частоту возникновения вторичных ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения однократной операции в процентах от общего количества пациентов, где решающим фактором являлось проведение операции в позднем возрастном периоде с благоприятным исходом.

В ходе расчётов для каждой схемы терапии был определён коэффициент «затраты–эффективность» с использованием формул:

$$CER = DC_{\text{дцп}} \div Ч \text{ однократной операции в } \%, \text{ где:}$$

CER — коэффициент «затраты–эффективность» используемой схемы лечения;

$DC_{\text{дцп}}$ — прямые медицинские затраты на лечение 100 детей с ДЦП данной схемой терапии;

$Ч$ однократной операции — % детей с ДЦП прооперированных однократно от общего количества пациентов.

1. Расчёт коэффициента «затраты–эффективность» с применением препарата Диспорт®:

$$CER = 178\,766\,667 \text{ руб.} \div 96 \% = 1\,854\,426 \text{ руб.}$$

2. Расчёт коэффициента «затраты–эффективность» без препарата Диспорт®:

$$CER = 203\,511\,358 \text{ руб.} \div 5 \% = 40\,702\,271 \text{ руб.}$$

В результате данных расчётов мы видим, что для достижения 1 % эффективности у детей с ДЦП с применением абоботулотоксинаА требуется 1 854 426 руб., а для достижения подобного результата у детей с ДЦП без использования БоНТ-А эти затраты составляют 40 702 271 руб.

Анализ «затраты–эффективность» позволил оценить соотношение прямых медицинских затрат на лечение детей с ДЦП к сравнительной эффективности, полученной из клинических исследований, и определить наиболее предпочтительный вид терапии, при котором коэффициент «затраты–эффективность» будет минимальным.

Анализ упущенных возможностей. В рамках экономического исследования также был проведён анализ упущенных возможностей, который заключался в расчёте числа потенциальных пациентов, которым можно было бы дополнительно оказать медицинскую помощь при переходе с наиболее затратной схемы лечения на менее затратную за счёт денежных средств. Расчёты были проведены с использованием формулы:

$$L = BIA_{\text{дцп}} \div \text{Cost}_{\text{дцп}} (\text{min}), \text{ где:}$$

L — результат анализа упущенных возможностей;

$BIA_{\text{дцп}}$ — прямые медицинские затраты на лечение 100 детей более затратной схемой терапии без применения БоНТ-А;

$\text{Cost}_{\text{дцп}} (\text{min})$ — расходы на использование наименее затратной схемы лечения ДЦП в расчёте на 1 ребёнка.

$$L = 203\,511\,358 \text{ руб.} \div 1\,787\,666 \text{ руб.} = 114 \text{ детей.}$$

Расчёт анализа упущенных возможностей показал, что использование абоботулотоксинаА в составе комплексной программы реабилитации детей с ДЦП позволит пролечить на 14 % детей больше, чем при применении более затратной схемы лечения без него.

Выводы

В результате проведения сравнительного экономического анализа комплексной реабилитации детей с ДЦП с использованием абоботулотоксинаА и без него установлено, что схема лечения детей с ДЦП с применением препарата Диспорт® является экономически обоснованной.

Расчёт анализа упущенных возможностей показал, что использование абоботулотоксинаА в комплексной реабилитации детей с ДЦП позволит пролечить на 14 % детей больше, чем при применении более затратной схемы лечения без него.

Анализ «затраты–эффективность» позволил оценить, что наиболее предпочтительный вид терапии,

при котором коэффициент «затраты–эффективность» будет минимальным, является многолетняя терапия с применением препарата Диспорт®, которая применяется с целью профилактики развития вторичных ортопедических осложнений и, следовательно, к более поздней нужде в оперативном хирургическом вмешательстве. Этот подход является более оптимальным с позиций рецидивов нарушений походки и предсказуемости результатов лечения.

Многолетняя терапия детей с ДЦП с применением абобутолотоксинаА может обеспечить экономию в 24 744 690 руб. по сравнению с базовой терапией за 12 лет наблюдения из расчёта на 100 пациентов. При

расчётах на 1 человека за тот же временной период экономия по сравнению с базовой терапией составит 247 447 руб. А при расчётах на Регистр детей с ДЦП Тюменской области, исходя из статистических показателей на 01.01.2018 года, экономия бюджета может составить 5 938 726 руб. в год.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Змановская В.А., Попков Д.А., Уздина А.И. — анализ и интерпретация результатов, написание текста; Левитина Елена Владиславовна — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Змановская Вера Анатольевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: 9798301@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1742-1907

SPIN-код: 6156-6347

Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень

Zmanovskaya Vera

Corresponding author

e-mail: 9798301@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1742-1907

SPIN code: 6156-6347

Children's psychoneurological medical rehabilitation center "Hope", Russian Federation, Tyumen

Попков Дмитрий Арнольдович

e-mail: dpopkov@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8996-867X

SPIN-код: 6387-0545

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А.Илизарова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган

Popkov Dmitry

e-mail: dpopkov@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8996-867X

SPIN code: 6387-0545

Russian scientific center "Restorative traumatology and orthopedics" named after acad. G.A. Ilizarov, Russian Federation, Kurgan

Куренков Алексей Львович

e-mail: alkurenkov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7269-9100

SPIN-код: 8579-3765

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Kurenkov Alexey

e-mail: alkurenkov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7269-9100

SPIN code: 8579-3765

Federal State Autonomous Institution "National Scientific and Practical Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Уздина Анна Игоревна

e-mail: my_box2007@list.ru

ORCID ID: 0000-0002-1453-659X

Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень

Uzdina Anna

e-mail: my_box2007@list.ru

ORCID ID: 0000-0002-1453-659X

Children's psychoneurological medical rehabilitation center "Hope", Russian Federation, Tyumen

Левитина Елена Владиславовна

e-mail: 401261@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2553-7552

SPIN-код: 5803-7004

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ, Тюмень

Levitina Elena

e-mail: 401261@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2553-7552

SPIN code: 5803-7004

Tyumen state medical university, Russian Federation, Tyumen

Литература / References

1. Змановская В.А., Левитина Е.В., Попков Д.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – 7. – С. 33–36. [Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, Butorina MN, Pavlova OL. Botulinum toxin type A (disport) in the complex rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2014;7: 33–36. (In Russ).]
2. Колбин А.С., Вилум И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП // *Качественная клиническая практика*. – 2014. – 1. – С. 14–23. [Kolbin AS, Vilum IA, Proskurin MA, Balykina UE. Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxin in complex therapy for cerebral palsy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;1:14–23. (In Russ).]
3. Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Фармакоэкономический анализ различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича // *Фармакоэкономика: Теория и практика*. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 62–69 [Kulikov AY, Ugrehelidze DT. Farmakoehkonomicheskij analiz razlichnyh vidov terapii spasticheskikh form detskogo cerebral'nogo paralicha. *Pharmacoeconomics theory and practice*. 2015;3(3):62–69. (In Russ).]
4. Попков Д.А., Змановская В.А., Губина Е.Б., Леончук С.С., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Результаты многоуровневых одномоментных ортопедических операций и ранней реабилитации в комплексе с ботулинотерапией у пациентов со спастическими формами церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 41–48. [Popkov DA, Zmanovskaya VA, Gubina EB, Leonchuk SS, Butorina MN, Pavlova OL. The results of single-event multilevel orthopedic surgeries and the early rehabilitation used in complex with botulinum toxin treatment in patients with spastic forms of cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2015;115(4): 41–48. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro20151154141–48
5. Abel MF, Damiano DL, Pannunzio M, Bush J. Muscle-tendon surgery in diplegic cerebral palsy: functional and mechanical changes. *J Pediatr Orthop*. 1999 May–Jun;19(3):366–375.
6. Aiona MD, Sussman MD. Treatment of spastic diplegia in patients with cerebral palsy: Part II. *J Pediatr Orthop B*. 2004 May;13(3):S13–38.
7. Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin: dangerous terminology errors. *J R Soc Med* 1993 Aug;86:493–494.
8. CDC, Data&statistics for cerebral palsy. 2016. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html>
9. Damiano DL, Alter KE, Chambers H. New clinical and research trends in lower extremity management for ambulatory children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009 Aug;20(3):469–491. DOI: 10.1016/j.pmr.2009.04.005
10. Dequeker G, Van Campenhout A, Feys H, Molenaers G. Evolution of self-care and functional mobility after single-event multilevel surgery in children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018 May;60(5):505–512.
11. FDA. Information for healthcare professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox cosmetic), Abobotulinumtoxin A (marketed as Dysport) and Rimabotulinumtoxin B (marketed as Myobloc). 2009. URL: [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrug Safety Information for Patients and Providers/Drug Safety Information for Healthcare Professionals/ucm174949.html](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrug%20Safety%20Information%20for%20Patients%20and%20Providers/Drug%20Safety%20Information%20for%20Healthcare%20Professionals/ucm174949.html)
12. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat VE, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006 Sep–Nov;10(5–6):215–225. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.08.006
13. Lebarbier P, Penneçot G. L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC). *Rev Chir Orthop*. 2006; 92:393–395.
14. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jan; 48:10–13.
15. McGinley JL, Dobson F, Ganeshalingam R, Shore BJ, Rutz E, Graham HK. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Feb;54(2):117–128. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04143.x
16. Novacheck TF, Stout JL, Gage JR, Schwartz MH. Distal femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement to treat persistent crouch gait in cerebral palsy. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Oct 1;91 Suppl 2:271–286. DOI: 10.2106/JBJS.1.00316
17. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012 Nov; 130(5):e1285–1312. DOI: 10.1542/peds.2012-0924
18. Rodda JM, Graham HK, Nattrass GR, Galea MP, Baker R, Wolfe R. Correction of severe crouch gait in patients with spastic diplegia with use of multilevel orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Dec;88(12):2653–2664. DOI: 10.2106/JBJS.E.00993
19. Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb Botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007 May;119:e1149–1158.
20. Rutz E, Tirosh O, Thomason P, Barg A, Graham HK. Stability of the Gross Motor Function Classification System after single-event multilevel surgery in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Dec; 54(12):1109–1113. DOI: 10.1111/dmcn.12011
21. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, et al. The combined effect of lower-limb multilevel Botulinum toxin type a and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Dec; 87:1551–1558.
22. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*. 1999 Sep;10(1):1–9. DOI: 10.1016/S0966-6362(99)00012-0
23. Svehlík M, Steinwender G, Kraus T, Saraph V, Lehmann T, Linhart WE, Zwick EB. The influence of age at single-event multilevel surgery on outcome in children with cerebral palsy who walk with flexed knee gait. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Aug;53(8):730–735.
24. Tedroff Kristina, Gustaf Befrits, Carl Johan Tedroff, Stefan Gantelius. To switch from Botox to Dysport in children with CP, a real world, dose conversion, cost-effectiveness study. *European Journal of Pediatric Neurology*, XXX (2018), 1–7.
25. Wohlforth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1573–1584. DOI: 10.1185/03007990903028203



**Подарите ей возможность двигательного
развития на последующие
4–7 месяцев после инъекции¹**

**Применение препарата Диспорт® у детей
со спастичностью способствует улучшению
функционального восстановления с длительным
сохранением эффекта после каждой инъекции^{1,2}**

Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ Об основах охраны здоровья граждан в РФ для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28, (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения), medical.information.russia.cis@ipsen.com.

1. Tilton. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy. Journal of Child neurology 1-6 (2017)

2. Mark Gormley. Efficacy of repeat abobotulinumtoxinA (Dysport®) injections in improving gait in children with dynamic equinus foot due to cerebral palsy. Presented at the 50th Annual Meeting of the Association of Academic Physiatrists (AAP). 7-11 February, 2017, Las Vegas, Nevada, USA.

Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ

Зырянов С.К.^{1,2}, Затолочина К.Э.¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² – ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Резюме. В статье рассматриваются перспективы таргетной радионуклидной терапии (ТРТ) как одного из быстро растущих направлений ядерной медицины. Представлены характеристики, особенности воздействия, преимущества и недостатки наиболее применяемых α - и β -излучателей: ^{223}Ra , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{211}At , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu . Обсуждаются новые подходы, основанные на использовании α -излучающих изотопов в терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами, острого миелоидного лейкоза, меланомы, нейроэндокринных опухолей, опухолей головного мозга. Подчеркивается значимость ТРТ в рутинной клинической практике и необходимость скорейшего развития данного направления в нашей стране.

Ключевые слова: радионуклидные лекарственные препараты; Ксофиго; таргетная радионуклидная терапия; радиофармпрепараты; радий-223; хлорид радия

Для цитирования:

Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:51–57.
DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.

Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia

Zyryanov S.K.^{1,2}, Zatolochina K.E.¹

¹ – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² – City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow

Abstract. This article reviews perspective of the targeted radionuclide therapy (TRT) as one of the rapidly growing fields of nuclear medicine. The characteristics, features of action, advantages and disadvantages of the most used α - and β -emitters (^{223}Ra , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{211}At , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu) are presented. New approaches based on the use of α -emitting isotopes in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases, acute myeloid leukemia, melanoma, neuroendocrine tumors, and brain tumors are discussed. The importance of TRT in routine clinical practice is underlined. The use of targeted radionuclide therapy in clinical settings in our country should be expanded.

Keywords: radionuclide drugs; Xofigo; targeted radionuclide therapy; radiopharmaceuticals; radium-223; chloride radium

For citations:

Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:51–57. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.

Стандартом лечения в современной онкологии являются такие методы, как хирургический, химиотерапия и лучевая терапия. Однако, несмотря на развитие и совершенствование каждого из этих направлений, глобальное бремя онкологических заболеваний продолжает расти [1]. Ограниченный успех современной противоопухолевой терапии объясняется отчасти недостаточной специфичностью, характерной для многих классов цитотоксических агентов и дистанционной лучевой терапии. Молекулярно-нацеленная таргетная терапия, успешно вошедшая в арсенал современной противоопухолевой терапии, столкнулась со сложной проблемой приобретённой резистентности, требующей индивидуального подхода для выбора оптимальной тактики лечения и улучшения выживаемости пациентов. В связи с этим во всём мире становится привлекательной стратегия таргетной радионуклидной терапии (ТРТ),

в основе которой лежит селективная доставка радиоактивных изотопов к опухолевой клетке с минимальным влиянием на окружающие здоровые ткани [2–4].

Необходимо отметить, что радиофармпрепараты (РФП) лежат в основе ядерной медицины, которая включает в себя два направления: диагностика с использованием РФП и терапия с использованием РФП.

В России последние годы вопросам диагностики уделялось достаточно большое внимание. В рамках модернизации здравоохранения многие медицинские организации были оснащены сложным диагностическим оборудованием, таким как ПЭТ, ОФЭКТ, сцинтиграфия. Вместе с тем, несмотря на лидирующую позицию нашей страны до начала 80-х годов XX века в области использования мирных атомных технологий в медицине, в постсоветское время количество научных разработок в области ядерной медицины и в частности РФП зна-

чительно уменьшилось [5]. Это привело к сильному отставанию в применении РФП для терапии пациентов в сравнении с такими странами, как США, развитые страны Европы и Япония. В мире производится около 200 наименований РФП, при этом их мировое производство и потребление ежегодно растёт на 10–15 %. Производство отечественных РФП покрывает не более 3 % потенциального спроса [6]. Отставание на сегодняшний день идёт как в количественном выражении, так и в спектре используемых препаратов.

В связи с очевидными плюсами РФП в последнее время интерес к ним возрос. Исследования опять активно ведутся в различных направлениях на базе Росатома, ФМБА, других специализированных медицинских организациях федерального и регионального подчинения [6, 7]. В тоже время развитие ядерной медицины в России ещё не достигло мирового уровня. Средний показатель обеспеченности радионуклидной терапией в других странах в разы превышает этот показатель в России (Германия, Англия, Австрия — 1 «активная койка» на 100–200 тыс. населения; остальные Европейские страны — 1 «активная койка» на 340 тыс. населения) [6].

В отличие от используемых в традиционной лучевой терапии закрытых радионуклидных источников, РФП для радионуклидной терапии представляют собой открытые источники ионизирующего излучения.

К преимуществам терапии РФП относят:

- избирательность повреждения опухоли или патологического очага;
- воздействие одновременно на все патологические очаги;
- высокую толерантность здоровых тканей;
- возможность создания больших поглощённых доз в патологических очагах;
- хорошую переносимость процедуры терапии,
- относительно короткое время госпитализации;
- возможность использования для лечения тяжело-больных;
- высокую эффективность в купирование болевого синдрома [8].

Современное использование радиоизотопов для терапии онкологических заболеваний основано на возможности доставки РФП непосредственно к опухолевым клеткам.

В целом можно выделить две основные категории таргетной радионуклидной терапии. Первая – агенты, естественным образом накапливающиеся в опухолевой ткани, к которым относят йод-131 (^{131}I) для лечения дифференцированного рака щитовидной железы [8, 9], радий-223 (^{223}Ra) и стронций-89 (^{89}Sr) для лечения костных метастазов [8, 10]. Вторая категория включает агенты, нацеленные на ассоциированные с опухолью антигены, aberrантно экспрессируемые в опухолевой ткани. Так, например, для лечения больных распространёнными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта используют аналоги соматостатина, меченные терапевтическими радионуклидами иттрия-90 (^{90}Y)

и лютеция-177 (^{177}Lu) [11–13]. Кроме того, радиоиммунно-конъюгаты моноклональных антител с радионуклидами также используют для адресной доставки излучателя — конъюгат ибритумомаба с радиоактивным изотопом иттрия-90 применяют в терапии рецидивирующей и рефрактерной CD20-положительной неходжкинской лимфомы [14–16].

Существует три типа излучения, которые могут быть использованы для ТРТ: β -частицы, α -частицы и оже-электроны. Каждый радионуклид имеет свои физико-химические характеристики, что предполагает возможность адаптировать особенности радионуклида к определённому типу опухоли и потребностям конкретного пациента [17].

Традиционно для радионуклидной терапии использовались β -излучатели [8], характеристики наиболее применимых из них представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики изучаемых и применяемых β -излучателей

Изотоп	Период полураспада изотопа	Дочерние нуклиды	E_{max} (кэВ)	Мах пробег в тканях, мм
^{32}P	14,3 сут	^{32}S	1710	7,9
^{89}Sr	50,5 сут	^{89}Y	1496	8,0
^{90}Y	64,1 ч	^{90}Zr	2280,1	11,0
^{131}I	8,02 сут	^{131}Xe	606	2,4
^{153}Sm	46,5 ч	^{153}Eu	808,2	3,1
^{169}Er	9,4 сут	^{169}Tm	350	1,0
^{177}Lu	6,7 сут	^{177}Hf	497,8	1,7
^{188}Re	17,0 ч	^{188}Os	2120,4	11,0

β -частицы имеют низкую линейную передачу энергии (LET) (0,2 кэВ/мкм), создают восстановимое повреждение ДНК, включая одно- или двухцепочечные разрывы, химические модификации и белковые сшивки [18]. Повреждению способствуют не прямые эффекты, вызванные свободными радикалами кислорода. Низкая ионизирующая способность, которая считается одним из недостатков излучателей β -частиц, означает, что β -излучение при недостаточно высоком дозировании не может доставить летальную дозу в целевую опухолевую клетку [19]. Так, для индукции клеточной гибели при прохождении через сечение ядра необходимо от 100 до 1000 треков. β -частицы имеют относительно длинный пробег в тканях (1–10 мм), что позволяет электронам проходить через несколько клеток, увеличивая среднюю дозу облучения [20]. В связи с этим β -излучатели считают предпочтительными для терапии крупных и гетерогенных опухолей. С другой стороны, по этой же причине, увеличивается доза для окружающих здоровых тканей и цитотоксическое действие на окружающие нецелевые клетки, с чем ассоциирован широкий спектр серьёзных нежелательных явлений [8, 21].

Потенциальными кандидатами для ТРТ являются эммитеры электронов Оже. Возникающие при распаде ряда изотопов (^{77}Br , ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I) оже-электроны имеют малую кинетическую энергию и субклеточный пробег порядка нескольких нанометров [22]. Это позволяет при адресной внутриклеточной доставке излучателя, в непосредственной близости к ядру клетки, обеспечить высокий уровень цитотоксичности с минимальным ущербом для нецелевых клеток [18, 20, 23].

Таргетная α -терапия (ТАТ) представляет собой новый подход, важным преимуществом которого является высокая LET α -частиц (50–230 кэВ/мкм) в сочетании с коротким пробегом (50–100 мкм), который соответствует 5–10 клеточным размерам [24] (табл. 2), что означает потенциальную летальность для целевых клеток при небольшом воздействии на окружающие здоровые ткани.

Таблица 2

Характеристики изучаемых и применяемых α -излучателей

Изотоп	Период полураспада изотопа	Дочерние нуклиды	$E_{\max}$ (кэВ)	Излучение (доля, %)
^{211}At	7,2 ч 516 мс	— ^{211}Po	5867 7450	α (41,8) α (100)
^{225}Ac	10,0 сут 4,9 мин 32,3 мс 45,6 мин 4,2 мкс	— ^{221}Fr ^{217}At ^{213}Bi ^{213}Po	5830 6341 7069 6051 8377	α (100) α (100) α (99,98)/ β (0,01) α (2,2)/ β (97,8) α (100)
^{213}Bi	45,6 мин 4,2 мкс	— ^{213}Po	6051 8377	α (2,2)/ β (97,8) α (100)
^{212}Bi	61 мин 298 нс	— ^{212}Po	5870 8785	α (36)/ β (64) α (100)
^{227}Th	18,7 сут 11,4 сут 4 с 1,8 мс 2,14 мин	— ^{223}Ra ^{219}Rn ^{215}Po ^{211}Bi	6038 5871 6819 7386 6623	α (100) α (100) α (100) α (100) α (99,7)/ β (0,3)
^{223}Ra	11,4 сут 4 с 1,8 мс 2,14 мин	— ^{219}Rn ^{215}Po ^{211}Bi	5871 6819 7386 6623	α (100) α (100) α (100) α (99,7)/ β (0,3)

Высокая цитотоксичность α -излучения обусловлена практически невозможными кластерными повреждениями ДНК, такими как двухцепочечные разрывы [18, 25]. В отличие от β -частиц, для индукции клеточной гибели α -частицам достаточно 2–3 треков, при этом возникающие нарушения, в данном случае, не зависят ни от генерации активных форм кислорода и оксигенации, ни от активной пролиферации клеток [18].

Значительным событием, произошедшим в ТАТ, стало одобрение FDA в 2013 г. дихлорида радия-223 для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами (мКРРПЖ) [26].

Радий-223 представляет собой радиоактивный изотоп, который через цепочку короткоживущих дочер-

них радионуклидов (три из которых являются также α -излучателями) распадается до стабильного изотопа свинца (^{207}Pb), испуская α -излучение. Радий входит в одну подгруппу с кальцием, в связи с чем, способен, подобно кальцию, образовывать соединение с гидроксипатитом и таргетно воздействовать на участки ремоделирования костной ткани [27]. Физико-химические характеристики ^{223}Ra обеспечивают его более высокую локальную противоопухолевую активность и минимальное воздействие на костный мозг в сравнении с такими β -излучателями как стронций-89 и самарий-153 [28].

Эффективность и безопасность радия-223 исследовались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ALSYMPCA [29, 30]. Пациенты ($n = 922$) были рандомизированы на группу ($n = 615$) получавших 6 внутривенных введений Ra-223 через каждые 4 нед. и группу плацебо ($n = 307$). Анализ результатов показал преимущество Ra-223 с увеличением медианы общей выживаемости на 32 % — 14,9 мес. против 11,3 мес. в группе плацебо (HR: 0,7; $p = 0,00007$). При этом увеличение данного показателя не зависело от предыдущей химиотерапии и наблюдалось как в группе пациентов, не принимавших (HR: 0,74; 95 % CI: 0,56–0,99), так и в группе принимавших доцетаксел в анамнезе (HR: 0,71; 95 % CI: 0,56–0,89).

В группе Ra-223 было показано снижение на 30 % риска смерти, снижение доли пациентов, имеющих скелетные осложнения и снижение почти в 2 раза риска компрессии спинного мозга по сравнению с группой плацебо. Также радий-223 увеличивал время до наступления первого скелетного осложнения на 60 % (15,9 против 9,8 мес.; HR: 0,658; $p = 0,00039$). В группе пациентов, получавших Ra-223, отмечено сохранение качества жизни и снижение продолжительности госпитализации в течение года в сравнении группой плацебо (4,4 против 6,7 дн.; $p = 0,004$).

Терапия Ra-223 характеризовалась небольшим количеством побочных эффектов и низким уровнем миелотоксичности. Хорошая переносимость препарата была подтверждена результатами 3-летнего наблюдения, согласно которым радий-223 вызывает минимальные негематологические нежелательные явления и низкую частоту миелосупрессий [31].

В настоящее время на разных этапах исследований находятся препараты и других α -излучателей с подходящим периодом полураспада: астат-211 (^{211}At), актиний-225 (^{225}Ac), висмут-213 (^{213}Bi), висмут-212 (^{212}Bi), торий-227 (^{227}Th), свинец-212 (^{212}Pb) и некоторые другие [21, 27, 32]. В отличие от радия-223, который естественным путём образует комплексное соединение с минералом костной ткани, другим α -излучателям для доставки к интересующим клеткам необходима молекула-переносчик. Основными переносчиками радионуклидов являются антитела и пептиды, которые обладают высоким сродством и специфичностью по отношению к мишени. В свою очередь, в качестве мишеней обычно выступают макромолекулы, экспрессируемые опухо-

левой клеткой, такие как гликопротеины клеточной поверхности, ферменты, молекулы сигнальной трансдукции и сигнально-регуляторные белки [33]. Радиоизотоп и переносчик могут быть связаны напрямую или с помощью бифункционального хелатора (DOTA, DEPA, HENa, PEPA и др.), выступающего в роли молекулы линкера.

Потенциал α -излучателей изучается при широком спектре заболеваний, включая лейкоз, лимфому, меланому, опухоли головного мозга, нейроэндокринные опухоли, рак яичников, предстательной и молочной железы [34]. Первое клиническое исследование таргетной α -терапии было разработано для острого миелоидного лейкоза. α -излучающий изотоп ^{213}Bi был конъюгирован с анти-CD33 моноклональным антителом — NuM195 [35]. Полученные результаты продемонстрировали эффективность, безопасность и противолейкозную активность препарата у всех исследуемых пациентов. Было показано, что поглощение α -иммуноконъюгатов лейкоцитами клетками происходит в течение 5 мин после системной инъекции. Средняя продолжительность восстановления после развития миелосупрессии составила 22 дня. Никакой значительной экстрамедуллярной токсичности отмечено не было. Снижение циркулирующих бластов наблюдалось у 93 % пациентов, снижение процентного содержания бластов костного мозга — у 78 %. При этом дозиметрическое сравнение α -излучающего ^{213}Bi с β -излучателями, исследуемыми ранее (^{131}I -M195, ^{131}I -NuM195, ^{90}Y -NuM195), показало, что мощность поглощённой дозы между костным мозгом, печенью, селезёнкой и всем телом была примерно в 1000 раз выше для ^{213}Bi -NuM195, чем для β -излучателей. Этот результат подтвердил высокую целевую дозу и значительно более низкую нецелевую дозу при применении ^{213}Bi по сравнению с ^{90}Y и ^{131}I [36–38].

Основным недостатком ^{213}Bi -NuM195 является относительно короткий период полураспада (46 мин), в связи с чем был разработан радиоиммунотерапевтический препарат второго поколения, в состав которого вошёл α -излучающий ^{225}Ac [39]. Помимо более длительного периода полураспада (10 дней), который предоставляет достаточно времени для изготовления и доставки препарата, дочерние радионуклиды ^{225}Ac также являются α -излучателями (^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po). Они обеспечивают в 1000 раз большую цитотоксичность в сравнении с тем же показателем ^{213}Bi [39]. Клиническое исследование I фазы, включившее 18 пациентов с острым миелоидным лейкозом на фоне терапии ^{225}Ac -DOTA-SCN, продемонстрировало снижение уровня бластов костного мозга у 67 % пациентов [40].

Препарат ^{213}Bi как в виде системных внутривенных инъекций, так и внутриаорного применялся для лечения меланомы. ^{213}Bi -DTPA-9.2.27 представляет собой α -иммуноконъюгат, в котором 9.2.27 — моноклональное антитело, нацеленное на антиген NG2 (neural/glial antigen 2), экспрессируемый в клеточных линиях меланомы. Внутриаорное введение препарата 16 пациентам показало

значительное снижения белка MIA (melanoma inhibitory activity) спустя 2 недели после ТАТ [41]. В случае внутривенных инъекций медиана выживаемости у пациентов со стабилизацией заболевания или частичным ответом (10 % пациентов) составила 612 дней, что значительно выше медианы выживаемости (266 дней) среди общей исследуемой популяции [42]. Наблюдение полной или частичной регрессии солидной опухоли после системных ТАТ привело к выдвиганию концепции антивазкулярной α -терапии опухолей. Так, в случае метастатической меланомы, α -частицы достигают ядер эндотелиальных клеток, вызывая их гибель, что приводит к закрытию капилляров и прерыванию питательной поддержки опухоли. Если ликвидировано достаточное количество капилляров, может произойти частичная или полная регрессия опухоли. Таким образом, этот подтип ТАТ нацелен на сосудистую систему и обозначен как tumor anti-vascular α -therapy — TAVAT [43].

В 2017 г. был опубликован результат таргетной α -радионуклидной терапии изотопом ^{213}Bi с использованием простат специфического мембранного антигена (PSMA) у больного метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ) [44]. ^{213}Bi -PSMA-617 вводился двумя циклами в общей дозе 592 МБк. Полный ответ на терапию подтверждён методами визуализации, биохимический ответ — снижением уровня простат-специфического антигена (ПСА) более чем в 5 раз (с 237 $\mu\text{g/L}$ до 43 $\mu\text{g/L}$).

Также недавно были представлены результаты применения изотопа ^{225}Ac , объединённого с PSMA — ^{225}Ac -PSMA-617 у двух пациентов: с диффузной инфильтрацией костного мозга на фоне мКРППЖ и противоопозитивом к терапии β -излучателями; с перитонеальным канцероматозом и метастазами в печени, резистентными к терапии ^{177}Lu -PSMA-617 [45]. Оба пациента показали ответ на терапию, который также был подтверждён методами визуализации и значительным снижением уровня ПСА. Гематологической токсичности отмечено не было.

Преимущество α -терапии в некоторых случаях продемонстрировано у пациентов с нейроэндокринными опухолями, резистентными к терапии β -излучателями. Препарат ^{213}Bi -DOTATOC оказался эффективен у 8 пациентов с нейроэндокринными опухолями с метастазами в печени, резистентными к лечению ^{90}Y / ^{177}Lu -DOTATOC [46, 47]. Внутриаорную инфузию в печёночную артерию ^{213}Bi -DOTATOC получали 7 больных, один — системную инфузию. Устойчивые ответы наблюдались у всех пациентов: 7 пациентов — отсутствие прогрессирования, 1 пациент — полная ремиссия. Применение ^{213}Bi -DOTATOC было ассоциировано с нефротоксичностью, однако острая гематологическая токсичность была менее выраженной, чем при предшествующей β -терапии.

Ранние исследования β -радиоиммуноконъюгатов, таких как ^{131}I и ^{90}Y при рецидивирующих новообразованиях головного мозга показывали многообещающие

результаты. Однако относительно большой пробег β -частиц был ассоциирован со значительным повреждением здоровых тканей мозга. Кроме того, необходимо учитывать гипоксическую природу большинства опухолей головного мозга, которая является основной причиной их радиорезистентности. Для α -излучателей коэффициент кислородного усиления равен почти 1, что отражает минимальную зависимость от состояния оксигенации и ведёт к эффективному уничтожению клеток в гипоксической среде. В первом клиническом исследовании с использованием α -иммуноконъюгата ^{211}At -ch81C6 было установлено увеличение медианный выживаемости пациентов с глиобластомой до 52 нед. по сравнению с 23 нед. в группе плацебо [48].

Позднее пилотное исследование интратуморального применения ^{213}Bi в сочетании с хелатором DOTA и субстанцией P, (физиологическим лигандом NK-1-рецепторов) было проведено у 5 больных с глиомами II–IV степени злокачественности (WHO) [49]. При этом глиомы у всех пациентов были локализованы в функционально критичных зонах мозга, что не позволяло проводить стандартное лечение. Согласно результатам исследования, наибольшая польза наблюдалась в случае относительно небольших опухолевых образований (12,0 и 17,1 см³). После инъекции были отмечены радионекротические изменения опухоли с демаркацией поражённой ткани. Примечательно, что демаркационная область оказалась намного большей, чем видимая рентгенографически область опухоли при первоначальном МРТ до применения ^{213}Bi -DOTA-Substance P. Это явилось показателем терапевтического эффекта и реальных размеров образования. Терапия переносилась без дополнительного неврологического дефицита, острой местной или системной токсичности.

Таким образом, α -излучающие изотопы имеют преимущества в случаях:

- гипоксической среды в связи с минимальной зависимостью действия от оксигенации;
- преодоления резистентности к β -терапии;
- более избирательного нацеливания на опухолевые клетки;
- антивазкулярной таргетной терапии.

В России, в настоящее время доступна терапия ограниченным числом α - и β -излучателей: хлорид радия (^{223}Ra), стронция хлорид (^{89}Sr), самарий-оксабифор (^{153}Sm) и натрия йодид (^{131}I) [50].

Стронция хлорид (^{89}Sr) и самарий-оксабифор (^{153}Sm) применяют в радионуклидной терапии больных с метастазами в кости, что позволяет достичь стойкого подавления болевого синдрома, снижения потребности в анальгетиках и повышения качества жизни пациентов [8]. Вместе с тем, радиотерапия этими препаратами сопряжена со значительной гематологической токсичностью, которая проявляется, главным образом, снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения показателей крови после введения самарий-оксабифора (^{153}Sm) обычно отмечаются через 4–5 нед.,

а хлорида стронция (^{89}Sr) через 4–8 нед. после введения [8]. Положительного влияния этих препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов до сих пор не продемонстрировано [21].

Йодид натрия (^{131}I) используют в радиотерапии рака щитовидной железы (РЩЖ) после её оперативного удаления. При лечении метастазов дифференцированного РЩЖ радиойодтерапия является методом выбора. Радиойодтерапия ^{131}I достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость пациентов [8].

Единственный представитель нового класса α -излучателей — хлорид радия (^{223}Ra) (Ксофиг®) зарегистрирован в России в декабре 2016 г. [50]. Препарат применяется в терапии мКРПЖ с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Хлорид радия (^{223}Ra) позволяет достоверно увеличить общую выживаемость пациентов и улучшить качество их жизни [51–53].

Радиофармпрепараты в силу объективных физических свойств характеризуются коротким сроком годности. Это ставит новые вызовы перед логистическими системами и требует исключительно чёткой координации действий большого количества участников — производственной площадки, логистических перевозчиков, сертификационных органов, таможенных служб и, конечно же, медицинских организаций. То, как организована поставка радиофармпрепарата в Россию, можно продемонстрировать на примере хлорида радия (^{223}Ra).

Хлорид радия (^{223}Ra) производится на заводе в Норвегии индивидуально для каждого пациента в России. Поскольку срок годности препарата составляет всего 28 дней, с помощью чётко выстроенной логистической системы, хлорид радия (^{223}Ra) доставляется в медицинскую организацию в точно назначенный день, где будет введён пациенту. Для инициации заказа на производство упаковки радия-223 из той российской медицинской организации, которой было принято решение о начале лечения пациента, был создан специальный программный продукт «Radium». Врач вносит в компьютерную программу «Radium» параметры массы тела пациента и требуемую активность радия-223. В свою очередь, программа сообщает дату ближайшей инъекции, и врач назначает пациенту дату визита для её проведения. Далее препарат производится и на 11-й день от начала производства доставляется в медицинскую организацию.

В ближайшие годы ожидается появление большого количества препаратов, содержащих β - и α -излучающие изотопы с инновационными возможностями в терапии онкологических заболеваний. В Номенклатуру медицинских услуг уже внесены методы радионуклидной терапии, с применением таких β -излучателей как рений (^{188}Re), иттрий (^{90}Y) и лютеций (^{177}Lu). Их клинические исследования ведутся российскими производителями.

Не смотря на то, что сегодня не вызывает сомнений значимость таргетной радионуклидной терапии в рутинной клинической практике, для реализации

передовых технологий ядерной медицины необходимо решение целого ряда проблем. Это вопросы нормативно-правового регулирования, специфической разработки и производства таких препаратов, необходимости высоко-технологичной дорогостоящей инфраструктуры, начиная от стадии наработки радионуклида, обслуживания объектов ядерной медицины и заканчивая клиническим применением РФП, кадрового обеспечения, в том числе образования и сертификации врачей, имеющих право для работы с РФП.

Планы по развитию ядерной медицины, как наиболее эффективного направления борьбы с онкологическими заболеваниями, которое ещё не реализовало весь свой потенциал, активно поддерживаются медицинским сообществом, органами исполнительной и законодательной власти. Вместе с тем, можно констатировать,

что в реальной практике эти методы терапии пока ещё малодоступны для обычного пациента. Очевидно, что только при поддержке государства как в части развития радионуклидной терапии, так и её обеспечения за счёт понятных и стабильных источников финансирования, возможно улучшить качество лечения социально значимых заболеваний и обеспечить пациентов современной лечебной помощью на основе новых технологий ядерной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. *Затолочина К.Э.* — написание текста, редактирование; *Зырянов С.К.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN-код: 2725-9981

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Затолочина Карина Эдуардовна
ORCID ID: 0000-0003-0925-0623
SPIN-код: 9251-524

к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Zyryanov Sergey
Corresponding author
e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN code: 2725-99817

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Zatolochina Karina
ORCID ID: 0000-0003-0925-0623
SPIN-код: 9251-524

PhD, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. Jadvar H. Targeted Radionuclide Therapy: An Evolution Toward Precision Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Aug;209(2):277–288. DOI: 10.2214/AJR.17.18264. Epub 2017 May 2.
3. Gill MR, Falzone N, Du Y, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
4. Zukotynski K, Jadvar H, Capala J, Fahey F. Targeted radionuclide therapy: practical applications and future prospects. *Biomark Cancer*. 2016; 8(suppl):35–38.
5. Родионова А., Шубина Д. Атомный взрыв: чем объясняется плачевное состояние российской ядерной медицины // *Vademecum*. 2018;3. [Rodionova A, Shubina D. Atomnyi vzryd: chem ob yasnyaetsya plachevnoe sostoyanie rossiiskoi yadernoi meditsiny / *Vademecum*. 2018;3. (In Russ).] URL: https://vademec.ru/article/atomnyy_vzryd_-_chem_obyasnyaetsya_plachevnoe_sostoyanie_rossiyskoy_yadernoy_meditsiny/
6. Уйба В.В. Ядерная медицина - проект будущего. Федеральное медико-биологическое агентство. [Uiba VV. Yadernaya meditsina — projekt budushchego. *Federal'noe mediko-biologicheskoe agentstvo*. (In Russ).] URL: http://ipheh.ru/netcat_files/userfiles/7_Uyba.pdf
7. Курашвили Ю. Стратегия развития радиофармацевтической промышленности в РФ 2030. ГК Росатом. IV ежегодный международный форум по развитию фармацевтической отрасли в России. «ФармЭволюция».

[Kurashvili Yu. Strategiya razvitiya radiofarmatsevticheskoi promyshlennosti v RF 2030. GK Rosatom. IV ezhegodnyi mezhdunarodnyi forum po razvitiyu farmatsevticheskoi otrasli v Rossii. "FarmEvolyutsiya". (In Russ).] URL: <https://events.vedomosti.ru/events/pharma18/materials>

8. *Руководство для врачей.* / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК», 2010. – 552 с. [Rukovodstvo dlya vrachei. / Ed by AF Tsyba, YuS Mardynskogo. (In Russ).]
9. Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2010; 40 (2):145–152. Elsevier Inc.
10. Van Dodewaard-de Jong J, Oprea-Lager D, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review. *Eur Urol*. 2015. European Association of Urology.
11. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(1):62S– 6S.
12. Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36(2):147–156.
13. De Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptortargeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):133–140.
14. Koppe MJ, Postema EJ, Aarts F, et al. Antibody-guided radiation therapy of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(4):539–567.
15. Ghobrial I, Witzig T. Radioimmunotherapy: a new treatment modality for B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Oncology* (Williston Park). 2004;18(3):623–630.

16. Chamrathy MR, Williams SC, Moadel RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: from the "magic bullets" to radioactive magic bullets. *Yale J Biol Med*. 2011;84(4):391–407.
17. Volkert WA, Goeckeler WF, Ehrhardt GJ, et al. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. *J Nucl Med*. 1991;32(1):174–185.
18. Kassiss AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med*. 2008 Sep;38(5):358–366. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2008.05.002.
19. Marcu L, Bezak E. Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer Ed. Allen B. 2012. Springer-Verlag London.
20. Dash A, Knapp FF, Pillai MR. Targeted radionuclide therapy—an overview. *Curr Radiopharm*. 2013 Sep;6(3):152–180.
21. Marcua L, Bezak E, Allend BJ. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 123 (2018): 7–20.
22. Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, et al. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33(11):1352–1363.
23. Kassiss AI. The amazing world of auger electrons. *Int J Radiat Biol*. 2004 Nov-Dec;80(11–12):789–803.
24. Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted {alpha}-particle therapy. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:199S–204S.
25. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol*. 2012 Jun;33(3):573–590. DOI: 10.1007/s12277-011-0286-y. Epub 2011 Dec 6.
26. FDA Approves Xofigo for Advanced Prostate Cancer [Internet]. 2013. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=203971>.
27. Dekempeneera Y, Keyaerts M, Krasniqia A, et al. Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle. *Expert opinion on biological therapy*. 2016. Vol. 16, No. 8, 1035–1047. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2016.1185412>.
28. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res*. 2013;5:1–14. DOI: 10.2147/CMAR.S25537. Epub 2013 Jan 8.
29. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl 5) Abstr 8.
30. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
31. Parker C, Vogelzang NJ, Sartor O, et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl 7):abstr. 195. Proceedings of the Genitourinary Cancers Symposium.
32. Pais HL, Alho I, Vendrell Is, et al. Radionuclides in oncology clinical practice — review of the literature. *Dalton Transactions*. 2017;46:14475–14487. DOI: 10.1039/C7DT01929G
33. Gill MR, Falzone N, Du Y, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
34. Allend B, Marcua L, Bezak E. Targeted Alpha Therapy for Cancer. 2016 In book: *Advances in Medical Physics*, Edition: Volume 6, Publisher: Medical Physics Publishing, Editors: Devon J. Godfrey, Jacob Van Dyk, Shiva K. Das, Bruce H. Curran, and Anthony B. Wolbarst, pp. 177–202.
35. Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood*. 2002;100:1233–1239.
36. Caron PC, Jurcic JC, Scott AM, et al. A phase 1B trial of humanized antibody M195 (anti-CD33) in myeloid leukemia: specific targeting without immunogenicity. *Blood*. 1994 83:1760–1768.
37. Jurcic J, Divgi C, McDevitt M. Potential for myeloablation with yttrium-90-Hu (anti-CD33) in myeloid leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2000;19(8):M195.
38. Schwartz MA, Lovett DR, Redner A, et al. Dose-escalation trial of M195 labeled with iodine 131 for cytoreduction and marrow ablation in relapsed or refractory myeloid leukemias. *J. Clin. Oncol*. 1993;11(2):294–303.
39. Jurcic J, Rosenblat T, McDevitt M. Phase I Trial of the Targeted Alpha-Particle Nano-Generator Actinium-225(225Ac)-Lintuzumab (anti-CD33; HuM195) In Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*. 2011;118:768.
40. Jurcic JG, Rosenblat TL. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e126–31. DOI: https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e126.
41. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, et al. Intravesical targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol. Ther*. 2005 Dec;4(12):1318–1324.
42. Allen BJ, Singla AA, Rizvi SMA, et al. Analysis of patient survival in a Phase I trial of systemic targeted alpha-therapy for metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2011;3(9):1041–1050.
43. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, et al. Tumour anti-vascular alpha therapy: a mechanism for the regression of solid tumours in metastatic cancer. *Phys Med Biol*. 2007;52(13):L15–19.
44. Satheke M, Knoesen O, Meckel M, et al. 213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1099–1100. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3657-9>.
45. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941–1944.
46. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alphanuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2106–19. DOI: 10.1007/s00259-014-2857–9.
47. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F, et al. Ac-225-DOTATOC – an empiric dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2015;56(3):1232.
48. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting 211At: treatment of recurrent brain tumor patients with 211At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med*. 2008 Jan;49(1):30–8. DOI: 10.2967/jnumed.107.046938.
49. Morgenstern A, Krolicki L, Kunikowska J, et al. Targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme: first clinical experience with 213Bi-substance P. *J Nucl Med*. 2014;55(Suppl. 1):390.
50. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
51. A Review On The Development of Targeted Alpha Therapy in the Treatment of Cancer: Everyday Urology-Oncology Insights: Volume 2, Issue 2 <https://www.urotoday.com/journal/everyday-urology-oncology-insights/articles/98187-a-review-on-the-development-of-targeted-alpha-therapy-in-the-treatment-of-cancer-focusing-on-the-first-and-only-fda-approved-targeted-alpha-therapy-radium-223-in-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc.html>.
52. Резолюция по итогам Совета экспертов по определению места радия-223 в терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. // *Онкология сегодня*. 2017;5(24):2–3. [Rezolyutsiya po itogam Soveta ekspertov po opredeleniyu mesta radiya-223 v terapii patsientov s metastaticheskim kastratsionno-rezistentnym rakom predstatel'noi zhelezy. *Onkologiya segodnya*. 2017;5(24):2–3. (In Russ).]
53. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости // *Онкоурология*. 2017;3(13):3–10. [Matveev VB, Markova AS. Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer with skeletal metastases. *Cancer urology*. 2017; 3(13):3–10. (In Russ).] DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-140–147.

Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. В настоящей статье авторы затрагивают важную проблему практики клинических исследований ранних фаз — проблему злоупотребления участием в исследованиях со стороны здоровых добровольцев («профессиональное» волонтерство). Злоупотребление участием в клинических исследованиях несёт в себе значительные риски не только для самих добровольцев, но и для разработчиков новых лекарственных препаратов, нанося последним ощутимый экономический ущерб. Данной проблеме уделяется особое внимание со стороны профессионального сообщества западных стран. В зарубежных нормативных документах, регулирующих ранние фазы клинических исследований, представлены рекомендации по внедрению различных мер контроля и профилактики «профессионального» волонтерства. Наиболее эффективным инструментом признаны централизованные электронные регистры (базы данных) здоровых добровольцев, которые созданы на территории ряда стран Европы и Северной Америки. При этом регистры добровольцев различаются по структуре, объёму собираемой информации, типам финансирования и управления. На примере системы TOPS, которая используется центрами 1-й фазы Великобритании, описан алгоритм работы таких регистров. В заключении авторы призывают регулятора и фармацевтические компании обратить особое внимание на данную проблему, ставшую актуальной и для отечественной практики клинических исследований ранних фаз. Необходимо совершенствовать нормативную базу, регулиющую данный аспект, а также создавать централизованные регистры здоровых добровольцев с учётом международного опыта.

Ключевые слова: клинические исследования ранних фаз; здоровые добровольцы; профессиональное волонтерство; регистр добровольцев

Для цитирования:

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А. Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:58–63. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10045.

The problem of over-volunteering in early phase clinical trials

Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. This article discusses important problem of early phase clinical trials — over-volunteering. The overlapping or dual enrollment of healthy volunteers is a potential high risk not only to study subjects, but also to commercial sponsors because it could cause the delay in advancement of promising drug candidates. The problem of over-volunteering is paid special attention by clinical research professionals in foreign countries. Guidelines for early phase clinical trials recommend implementation of different control and prevention measures of multiple enrollment. The most effective instrument to prevent over-volunteering is considered to be a central internet-based registry of healthy volunteers. Such registries operate in various countries and differ in structure, scope of information collected, types of funding and management. The general operating principles of such registries are described on the example of TOPS data base. TOPS is a special system to prevent over-volunteering that is used by UK phase 1 units. In conclusion, authors urge regulatory authorities and pharmaceutical companies to approach this problem closely because over-volunteering is already a burning issue in our country. It is essential to improve relevant regulatory framework and launch central registries of healthy subjects with regard to international experience.

Keywords: early phase clinical trials; healthy volunteers; over-volunteering; registry of healthy subjects

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA. The problem of over-volunteering in early phase clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:58–63. (In Russ). 2018;2:58–63. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10045.

Введение

Клинические исследования (КИ) ранних фаз являются ключевым этапом разработки нового лекарственного препарата (ЛП) и заслуженно считаются исследованиями повышенного риска. Научная ценность получаемых данных о профиле безопасности и фармакологических свойствах исследуемого препарата (ИП) особенно высока, так как определяется дальнейшая судьба новой молекулы.

Здоровые добровольцы, которые принимают участие в КИ ранних фаз, обычно получают вознаграждение в виде денежной компенсации за потраченное время и доставленные неудобства. Именно финансовая выгода, а не альтруизм, является главным стимулом для подавляющего большинства добровольцев [1]. В связи с этим всегда присутствовал риск того, что данная практика может побудить некоторых добровольцев злоупотреблять участием в КИ и стать «**профессиональными добровольцами**» [2]. При этом следует уточнить, что термин «профессиональный» в данном контексте имеет негативное (отчасти ироничное) значение и поэтому употребляется авторами в кавычках. К такому злоупотреблению относится не только одновременное участие добровольца в двух и более исследованиях, но и несоблюдение установленных нормативными документами требований к частоте участия. В зарубежной литературе злоупотребление добровольцами участием в КИ обозначается термином «**over-volunteering**» (дословный перевод с английского языка — «излишнее/чрезмерное волонтерство/добровольчество»).

По данным американских коллег «профессиональные» добровольцы в США могут зарабатывать до 30 000 долларов в год, превратив участие в исследованиях в полноценную работу [3]. Добровольцы активно регистрируются в социальных сетях, вступают в группы своих единомышленников и даже объединяются в целые ассоциации, обмениваясь опытом и получая информацию о новых исследованиях. Более того, в США существует профессиональный интернет-журнал под названием «*Guinea pig zero*» (в переводе с английского языка — «нулевой подопытный кролик»), целевой аудиторией которого являются субъекты КИ. В журнале освещаются вопросы биоэтики и истории КИ, размещается информация о различных исследованиях и клинических центрах, а также публикуются реальные истории о «приключениях подопытных кроликов» [4].

Однако злоупотребление участием в КИ ранних фаз несёт в себе существенные риски как для самих добровольцев, так и для разработчиков нового лекарственного препарата (Спонсоров). С одной стороны, возрастает риск причинения вреда здоровью добровольцев в результате воздействия на организм нескольких изучаемых препаратов. При этом оказание адекватной медицинской помощи таким добровольцам может быть затруднено в виду отсутствия у врачей информации о том, какие препараты они получали или получают, принимая

участие в других исследованиях. С другой стороны, по причине такого злоупотребления могут быть искажены результаты исследований и их достоверность. Потеря достоверности исследования в понимании «профессионального» добровольца наносит только коммерческий ущерб Спонсору без больших последствий. Однако на практике такой доброволец подвергает опасности будущих пациентов. Таким образом, злоупотребление участием в исследованиях ведёт к нарушению основных положений догмата международных правил проведения КИ (ICH GCP): обеспечение истинных и достоверных результатов КИ; соблюдение прав, безопасности и благополучия участников КИ [5].

Кроме того, более высокая частота нежелательных явлений на фоне исследуемого препарата в результате нераскрытого взаимодействия с другим препаратом может задержать продвижение перспективных лекарственных средств или ограничить их использование в будущем. Изучение неожиданных результатов исследования, вызванных двойным участием добровольцев, использует дополнительные ресурсы Исследователей и Спонсоров и приводит к «трению» внутри системы, что препятствует разработке новых лекарственных препаратов [6].

В последние годы российские исследователи так же, как и их зарубежные коллеги, довольно часто сталкиваются с «профессиональными» добровольцами и эпизодами злоупотребления участием в исследованиях классической 1-й фазы и биоэквивалентности. Прекрасно осознавая все риски, связанные с злоупотреблением участием добровольцев в КИ ранних фаз, исследователям приходится находить всевозможные способы противодействия «профессиональному» волонтерству в своей рутинной деятельности. Однако в виду отсутствия единого систематического подхода, а также поддержки со стороны фармацевтических компаний и регуляторных органов, это не приносит желаемого эффекта. Более того, отечественная нормативная база в сфере КИ не уделяет данному вопросу практически никакого внимания. Так, в методических рекомендациях по оценке биоэквивалентности лекарственных средств один из критериев «невключения» добровольцев в исследование сформулирован следующим образом: «участие в клиническом исследовании лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования» [7]. При этом в «старом» приказе 1992 года, который в настоящее время носит лишь рекомендательный характер, указано, что «интервал между испытаниями должен быть не менее 6 месяцев» [8]. Таким образом, лишь в двух документах представлены несогласованные требования к частоте участия добровольцев в исследованиях ранних фаз, в то время как непосредственно рекомендации по мерам профилактики «профессионального» волонтерства отсутствуют.

Авторам статьи представилось интересным изучить западный опыт борьбы с «профессиональными» добровольцами, где сфера КИ ранних фаз развита более

широко и данному вопросу уделяется большое внимание как со стороны исследовательских центров, так и со стороны регулятора. В ряде зарубежных руководств изложены не только требования к допустимой частоте участия добровольцев в КИ ранних фаз, но и даны рекомендации по внедрению различных мер контроля и профилактики «over-volunteering». Кроме того, данная проблема постоянно освещается в ведущих зарубежных научных журналах.

Меры профилактики «профессионального» волонтерства

Следует отметить, что среди зарубежных нормативных документов в области КИ ранних фаз, наиболее полно меры по мониторингу и профилактике «over-volunteering» описаны в руководстве по 1-й фазе Британской ассоциации фармацевтической промышленности [9]. Прежде всего, каждому исследовательскому центру ранних фаз предписано поддерживать собственную базу данных здоровых добровольцев и внимательно отслеживать частоту участия каждого добровольца в исследованиях центра. Количество испытаний, в которых может принять участие доброволец в течение 12 месяцев, должно зависеть от:

- типа и периода полувыведения ИП;
- пути введения и режима дозирования ИП;
- объема и характера процедур исследования;
- общего объема крови, взятой у добровольца.

Здоровые добровольцы не должны принимать участие в двух и более исследованиях одновременно, а также получать более 10 миллизивертов (мЗв) радиоактивности в течение 12 месяцев. В целом, рекомендуемый руководством минимальный период между системным приёмом исследуемых препаратов составляет 3 месяца. Однако в некоторых случаях может быть оправдан более короткий интервал, особенно при использовании хорошо изученных (зарегистрированных) препаратов с коротким периодом полувыведения и низким риском остаточного эффекта.

Для контроля за профессиональными добровольцами руководство рекомендует исследовательским клиникам (центрам) ранних фаз использовать следующие меры:

- подтверждать личность добровольца при каждом обращении в исследовательский центр;
- проводить собеседование с добровольцем, предупреждая о рисках, связанных с злоупотреблением участием в исследованиях;
- включать соответствующую информацию и предупреждения в информационный листок;
- вести реестр проводимых клинических исследований и субъектов, принимавших участие в них;
- контактировать с врачами общей практики;
- в рамках скринингового обследования проверять добровольцев на наличие признаков злоупотребления (например, следы от венепункций и электродов, характерные отклонения в клиническом анализе крови);

- использовать интернет-регистры здоровых добровольцев.

Более того, в данном нормативном акте содержится требование, чтобы в пакет документов для получения одобрения Этического комитета (ЭК) была включена информация о процедурах проверки одновременного или недавнего участия потенциальных субъектов в других исследованиях [9].

В руководстве по исследованиям биоэквивалентности Всемирной организации здравоохранения также даны рекомендации по ведению как собственных баз данных отдельными исследовательскими центрами или контрактными исследовательскими организациями (КИО), так и региональных или национальных регистров здоровых добровольцев с целью профилактики «over-volunteering». Такие базы данных должны обеспечивать постоянный доступ уполномоченных лиц к информации о статусе конкретного добровольца (актуальные контактные данные, дата и место последнего участия, дата последнего скрининга и др.). При этом медицинская документация добровольцев должна содержать информацию обо всех эпизодах участия в исследованиях [10].

Следует отметить, что описанные выше меры профилактики и контроля «профессионального» волонтерства, рекомендуемые к внедрению на уровне отдельно взятого исследовательского центра, уже взяты на вооружение некоторыми отечественными исследовательскими центрами ранних фаз. В частности, авторами настоящей статьи в своей практической деятельности используется «сквозная» первичная медицинская документация здоровых добровольцев (согласно рекомендациям ВОЗ), которая позволяет отследить историю участия каждого субъекта из пула добровольцев центра и, соответственно, исключает возможность злоупотребления. Также на уровне Стандартных операционных процедур исследовательского центра внедрён ряд мероприятий, предназначенных для выявления добровольцев, которые предпринимают попытки параллельно участвовать в нескольких исследованиях либо не соблюдают установленные временные промежутки между исследованиями, посещая другие центры.

Однако, как уже было сказано выше, данные мероприятия не приносят желаемого эффекта, так как у исследователей одного центра нет возможности получать информацию об участии таких добровольцев в других центрах. Именно поэтому на территории ряда западных стран созданы специальные электронные базы данных (регистры) здоровых добровольцев — участников КИ ранних фаз. Такие регистры содержат обезличенную информацию о добровольцах. Как минимум это уникальный код (идентификатор) добровольца и дата последнего дозирования исследуемым препаратом (если такое было). Доступ к такой базе имеют только представители Спонсоров/КИО и исследователи, зарегистрировавшиеся в системе. В настоящее время такие регистры используются в Великобритании, Франции, Бельгии, Германии, Нидерландах, Швейцарии, Испании, США и Канаде. При этом базы здоровых добровольцев

различаются по структуре, объёму собираемой информации, типам финансирования и управления (см. таблицу) [3, 6, 11, 12]. В ряде стран регистры добровольцев находятся под контролем государства и финансируются за счёт средств бюджета. При такой модели зачастую существует регуляторное требование об обязательном использовании базы данных клиническими центрами. В случае частной модели расходы на обслуживание покрываются пользователями системы (Спонсорами, КИО, центрами), а использование регистра является, как правило, добровольным [6].

Примечательно, что, несмотря на наличие региональных и национальных регистров здоровых добровольцев во многих странах Европы, на данный момент не существует единой централизованной базы данных на территории всего европейского региона, которая позволила бы осуществлять более эффективный контроль за так называемыми «добровольцами-туристами». Такие добровольцы путешествуют из одной страны в другую и бесконтрольно участвуют в КИ, пользуясь тем, что далеко не везде есть ограничения по гражданству на участие.

Централизованный электронный регистр здоровых добровольцев (на примере системы TOPS)

В Великобритании подавляющим большинством исследовательских центров 1-й фазы используется ин-

тернет-регистр TOPS (The Overvolunteering Prevention System — система профилактики профессионального добровольчества) — единая централизованная база данных здоровых добровольцев, участвующих в КИ ранних фаз на территории Соединённого Королевства. Данный регистр, по мнению многих западных специалистов, является одним из самых эффективных и удобных для пользователей. Среди преимуществ системы TOPS выделяют: быстрый доступ через интернет, простота в использовании, бесплатный доступ, техническая поддержка, отсутствие рекламы, надёжная защита персональных данных субъектов, низкие затраты на обслуживание, большой опыт работы регистра (с 2002 г.) [6, 13, 14].

При разработке системы было принято решение хранить в базе минимальный объём информации о каждом добровольце: в качестве уникального идентификатора субъектов — номер национального страхования граждан Великобритании (или номер паспорта и страна происхождения для иностранцев) и дату последнего дозирования ИП или отметку о том, что добровольцу никогда не вводили ИП. Для хранения и администрирования регистра TOPS была выбрана популярная система управления базами данных — «SQL Server», характеризующаяся высокой производительностью, надёжностью, возможностью шифрования данных и простотой в работе. Доступ к регистру осуществляется через вебсайт (<https://www.tops.org.uk>). Каждому поль-

Таблица

Электронные регистры здоровых добровольцев

Название регистра	Страна	Год начала работы	Управляющая организация	Способ идентификации субъектов	Платная/бесплатная	Добровольное/обязательное использование центрами
The Over-volunteering Prevention System (TOPS)	Великобритания	2002	Управление медицинских исследований Министерства здравоохранения Великобритании	Уникальный код (номер национального страхования гражданина Великобритании или номер паспорта и страна иностранного гражданина)	Бесплатная	Обязательное
Volunteer Inclusion Period (VIP)-Check	Бельгия, Германия, Нидерланды, Швейцария	1990	Частная компания «VIP-Check international»	Уникальный код (инициалы, дата рождения, пол, национальность)	Платная	Добровольное
Volontaires Recherches Biomédicales (VRB)	Франция	1990	Министерство здравоохранения Франции	Уникальный код (номер социального страхования, инициалы, дата рождения)	Бесплатная	Обязательное
Southern Switzerland Regional Registry (SSRR)	Швейцария (южный регион)	2000	Национальный научный фонд Швейцарии	Код добровольца (инициалы, дата рождения, пол, национальность)	Бесплатная для центров (оплачивает Спонсор КИ)	Обязательное
Clinical RSVP	США, Канада	2008	Частная корпорация	Дактилоскопия	Платная	Добровольное
Verified Clinical Trials (VCT)	США, Канада	2013	Частная корпорация	Дактилоскопия	Платная	Добровольное

зователю необходимо пройти процедуру регистрации и получить от администрации сайта индивидуальные «имя пользователя» и «пароль». Стоит отметить, что инициаторы создания системы TOPS на тот момент являлись ведущими сотрудниками коммерческого исследовательского центра 1-й фазы, поэтому во избежание конфликта интересов исследователи пытались найти независимого спонсора для управления регистром. Однако этого сделать не удалось и было решено основать благотворительную организацию с попечительским советом во главе [12].

При запуске регистра TOPS в 2002 г. управляющая организация утвердила алгоритм функционирования системы:

- пользователи должны получать согласие добровольца на хранение и обработку персональной информации;
- при регистрации добровольца система фиксирует текущую дату в качестве даты регистрации и уведомляет пользователя о любой предыдущей записи по данному субъекту, о дате последнего дозирования (или о том, что доброволец никогда не получал ИП) и об исследовательском центре, который внёс или обновил информацию о данном субъекте;
- пользователь может приступать к скринингу добровольца, если в регистре отсутствует запись о субъекте или соблюден рекомендованный интервал с момента последнего дозирования ИП;
- если на основании предыдущей записи о добровольце система сигнализирует о попытке злоупотребления, пользователь связывается с исследовательским центром, сделавшим данную запись, и уточняет информацию;
- в случае получения подтверждения о злоупотреблении пользователь отклоняет кандидатуру такого добровольца;
- при регистрации даты последнего дозирования пользователь имеет возможность внести дополнительную информацию об исследовании (например, исследование препаратов моноклональных антител или исследование радиоактивных агентов) [12–14].

По истечении первых десяти лет *Boyce M., et al.* подвели некоторые промежуточные итоги работы базы данных добровольцев TOPS. По данным авторов в системе зарегистрировалось 55 пользователей: 29 КИО, 5 фармацевтических компаний, 13 университетов и 8 больниц по всей Великобритании. За указанный период в базу была внесена информация о 124 806 добровольцах. При этом благодаря данному регистру частота зафиксированных эпизодов злоупотребления участием в исследованиях опустилась ниже 1 % [12].

Эффективность работы системы TOPS была также проанализирована посредством рассылки пользователям регистра вопросников. Заполненные вопросники были получены от 31 пользователя, из которых 90,3 % нашли данную систему быстрой и простой в использовании; 71,0 % отказались от включения добровольца в ис-

следование в результате полученной с помощью TOPS информации; 58,1 % выявили добровольца, который пытался одновременно участвовать в двух и более исследованиях; 64,5 % выявили добровольцев, которые пытались участвовать в исследовании менее, чем через 3 месяца после завершения исследования в другом центре. Кроме того, 25,8 % пользователей считают, что TOPS является сдерживающим фактором для «профессионального» волонтерства [13].

В начале 2013 г. система TOPS, которая зарекомендовала себя как эффективный инструмент профилактики «профессионального» волонтерства, была переведена под контроль Управления медицинских исследований (HRA) Министерства здравоохранения Великобритании [15]. Более того, с этого момента положительное заключение этической экспертизы исследования 1-й фазы, а также аккредитация на право проведения КИ 1-й фазы Управления по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (MHRA), стали вступать в силу при условии постоянного и корректного использования регистра TOPS исследовательскими центрами. Неудивительно, что к 2017 г. в системе зарегистрировалось уже 84 подразделения ранних фаз, что превысило почти в два раза количество пользователей до перехода регистра под государственный контроль. Таким образом, по оценкам экспертов HRA практически все исследовательские центры Великобритании, проводящие исследования 1-й фазы с участием здоровых добровольцев, используют регистр TOPS [14].

Заключение

По мнению авторов, в текущей отечественной практике КИ ранних фаз проблема «профессионального» волонтерства требует особого внимания как со стороны регуляторных органов, так и со стороны фармацевтических компаний. Необходимо актуализировать и детализировать нормативные документы в части требований к периодичности участия здоровых добровольцев в исследованиях, а также дополнить их рекомендациями по профилактике «профессионального» волонтерства для исследовательских центров и КИО.

Исходя из опыта западных стран, действенным решением проблемы может стать создание централизованного (национального или регионального) регистра добровольцев — участников КИ ранних фаз. Регистр позволит не только минимизировать риски, ассоциированные с злоупотреблением участием в КИ, но и сделать рекрутинг добровольцев более результативным, предотвращая ненужные затраты. Особенно актуальным является создание такого регистра для центрального региона нашей страны, где сосредоточено наибольшее количество профильных исследовательских центров. При этом наиболее эффективной представляется государственная модель управления регистром добровольцев, а его использование должно быть обязательным при проведении исследований ранних фаз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой под-

держки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Возжаев Александр Владимирович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Scopus Author ID: 57194398586

SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Vozzhaev Alexander
Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Scopus Author ID: 57194398586

SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Фитилёв Сергей Борисович

Scopus Author ID: 6701762621

SPIN-код: 8287-8456

д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Fitilev Sergey

Scopus Author ID: 6701762621

SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

Шкребнёва Ирина Ивановна

Scopus Author ID: 6505823859

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Shkrebniova Irina

Scopus Author ID: 6505823859

SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Клюев Дмитрий Алексеевич

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Kliuev Dmitriy

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. Tishler CL, Bartholomae S. The recruitment of normal healthy volunteers: a review of the literature on the use of financial incentives. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(4):365–375. <https://doi.org/10.1177/0091270022011409>
2. Research on healthy volunteers. A report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond.* 1986;Oct; 20(4):243–257.
3. Resnik DB, Koski G. A National Registry for Healthy Volunteers in Phase 1 Clinical Trials. *JAMA.* 2011;Mar 23;305(12):1236–1237. DOI:10.1001/jama.2011.354
4. Tishler CL, Bartholomae S. Repeat participation among normal healthy research volunteers: professional guinea pigs in clinical trials? *Perspect Biol Med.* 2003 Fall;46(4):508–520. DOI:10.1353/pbm.2003.0094
5. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).
6. Kupetsky-Rincon EA, Kraft WK. Healthy Volunteer Registries and Ethical Research Principles. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;Jun;91(6):965–968. DOI:10.1038/clpt.2012.32
7. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ. – М.: 2008. [Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie ukazaniya MHSR RF. Moscow: 2008. (In Russ).]
8. Приказ Минздрава РСФСР от 25.08.1992 №235 «Об организации отделений клинических испытаний лекарственных препаратов на здоро-

вых добровольцах». [Prikaz Minzdrava RSFSR ot 25.08.1992 № 235 «Ob organizatsii otdelenii klinicheskikh ispytaniy lekarstvennykh preparatov na zdorovykh dobrovol'tsakh». (In Russ).]

9. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.
10. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No. 996, 2016.
11. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly.* 2005 May 28;135(21-22):315–317. DOI: 2005/21/smw-10956
12. Boyce M, Walther M, Nentwich H, et al. TOPS: an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jul;68(7):1019–1024. DOI:10.1007/s00228-012-1231-8
13. Boyce M, Walther M, Kirk J, et al. Survey of users of TOPS, an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Oct;69(10):1757–1760. DOI:10.1007/s00228-013-1534-4
14. Allen C, Francis G, Martin J, Boyce M. Regulatory experience of TOPS: an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for UK clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Dec;73(12):1551–1555. DOI:10.1007/s00228-017-2329-9
15. The Over-Volunteering Prevention System. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/the-over-volunteering-prevention-system/>

Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А., Вдовина А.А., Мясникова Л.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. В данной статье обсуждается один из самых спорных вопросов отечественной практики проведения клинических исследований с участием здоровых добровольцев: согласно регуляторным требованиям не допускается интерпретация незначительных отклонений от референтных значений лабораторных показателей на основании оценки врачом их клинической значимости. Основываясь на зарубежной и отечественной нормативной базе клинических исследований ранних фаз, а также на собственном практическом опыте работы с добровольцами, авторы подвергли анализу данные требования. Важным этапом работы стал ретроспективный анализ результатов стандартного перечня лабораторных анализов здоровых добровольцев на примере нескольких исследований ранних фаз с целью выявления частоты клинически незначимых отклонений от референтных интервалов изучаемых показателей. Исходя из полученных данных, было отмечено, что у добровольцев, соответствовавших диагнозу «здоров» по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования, с достаточно высокой частотой регистрировались клинически незначимые отклонения ряда параметров от референтных значений. Авторы обращают внимание на отсутствие у разработчиков протоколов исследований ранних фаз единого подхода в плане составления перечня необходимых лабораторных тестов и методам их оценки. Также затронуты этические и финансовые аспекты обсуждаемой проблемы. В заключении авторы предлагают собственную шкалу оценки клинической значимости отклонений от референтных интервалов показателей лабораторных исследований, как один из инструментов, направленных на оптимизацию существующих регуляторных требований.

Ключевые слова: клинические исследования ранних фаз; биоэквивалентность; здоровые добровольцы; референтный интервал; лабораторные показатели

Для цитирования:

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А., Вдовина А.А., Мясникова Л.А. Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:64–72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10046.

The role of reference intervals of laboratory tests in early phase clinical research in healthy volunteers

Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A., Vdovina A.A., Miasnikova L.A.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. This article discusses one of the most disputable issues in national clinical research practice in healthy volunteers. Regulatory requirements forbid to assess even minor deviations of laboratory parameters from reference intervals as not clinically significant. Authors made analysis of such requirements from positions of foreign and national guidelines of early phase clinical research and with regard to their own experience in the field. As an important part of this work, retrospective analysis of the laboratory test results data of healthy volunteers taken from several clinical trials was conducted. The aim of this analysis was to establish the rate of not clinically significant deviations from reference intervals. The results of the analysis revealed rather high rate of not clinically significant deviations of some laboratory parameters from reference intervals in volunteers with confirmed status “healthy”. Authors noted that developers of clinical trial protocols have no unified approach to generate list of necessary laboratory tests and methods of assessment of the results. Ethical and financial aspects of the problem under discussion are also touched in this article. In conclusion, authors suggest the scale of clinical significance assessment of deviations of basic laboratory parameters from reference intervals as one of the possible options of optimizing current regulatory requirements.

Keywords: early phase clinical trials; bioequivalence; healthy volunteers; reference interval; laboratory parameters

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Vdovina AA, Miasnikova LA. The role of reference intervals of laboratory tests in early phase clinical research in healthy volunteers. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. (In Russ). 2018;2:64–72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10046.

Введение

Одной из основных целей Стратегии «Фарма 2020» является гармонизация нормативных правовых актов РФ с международными стандартами в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), направленная на повышение качества и безопасности фармацевтической продукции [1]. Отрасль клинических исследований (КИ), как важнейший этап разработки инновационных и воспроизведённых лекарственных препаратов (ЛП), также требует создания единой нормативной базы с учётом международного и отечественного опыта в данной сфере.

Исторически одним из слабых мест регуляторной практики КИ в нашей стране являются условия и правила проведения исследований ЛП ранних фаз на здоровых добровольцах. Достаточно сказать, что условия проведения КИ на здоровых добровольцах и порядок организации соответствующих профильных клинических отделений регулируются только одним приказом 1992 года [2], который по мнению многих экспертов в настоящее время носит лишь рекомендательный характер и требует актуализации, а правила проведения описаны исключительно для исследований биоэквивалентности (БЭ) ЛС в виде методических рекомендаций. Не вызывает сомнения необходимость гармонизации международных требований к КИ ранних фаз с используемыми на практике требованиями национальной регуляторной системы.

Одним из самых спорных вопросов за последние годы в отечественной практике КИ на здоровых добровольцах являются принятые в настоящее время критерии здоровья добровольцев в том числе на основании строгого соответствия результатов лабораторных исследований референтным интервалам (РИ), то есть не допускаются даже минимальные отклонения всех изучаемых параметров от референтных (нормальных) значений. Подобный подход уже несколько лет вызывает вопросы у сообщества исследователей, так как общеизвестно, что РИ являются статистическими данными 95 % популяции, при этом у 5 % здоровых лиц обнаруживают «ненормальные» лабораторные показатели, поэтому не все значения, выходящие за область нормальных значений, являются патологическими [3]. В то же время, в референтную группу (группа лиц, при обследовании которой был рассчитан РИ), всегда входит часть «не нормальных» людей, то есть существует вероятность того, что пациент с результатами, не выходящими за РИ, может быть нездоров [4].

Основываясь на собственном десятилетнем опыте проведения КИ на здоровых добровольцах, а также на отечественных и зарубежных методических указаниях, авторы подвергли анализу требования национальной регуляторной системы к критериям «невключения» здоровых добровольцев в КИ, заключающиеся в отсутствии отклонений от норм показателей клинических лабораторных тестов, и рассмотрели возможность их

оптимизации с учётом сложившегося международного опыта. При этом авторы исходили прежде всего из необходимости выполнения основных положений догмата международных правил проведения КИ (ICH GCP):

- обеспечение истинных и достоверных результатов КИ;
- соблюдение прав, безопасности и благополучия участников КИ [5].

Материал и методы

Методологически работа включала 3 этапа. В рамках первого этапа был выполнен аналитический обзор отечественных нормативных документов в части требований к оценке результатов лабораторных исследований при отборе добровольцев в практике проведения КИ ранних фаз. Дополнительно с этой же целью был изучен ряд зарубежных руководств по проведению исследований 1-ой фазы и БЭ.

Вторым этапом был проведён анализ частоты отклонений от РИ лабораторных параметров у добровольцев, соответствовавших диагнозу «здоров» по результатам клинического и лабораторно-инструментальных обследований, на примере нескольких КИ ранних фаз. Ретроспективно были проанализированы данные результатов лабораторных исследований — общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи — выполненных в рамках 304 скрининговых визитов добровольцев в исследовательский центр. Набор показателей (прежде всего биохимических) мог отличаться в каждом из исследований, так как это регламентировано протоколом. В качестве клинической лаборатории выступали ведущие независимые лаборатории, имеющие все необходимые разрешительные документы и сертификаты качества, а также опыт регулярного участия в клинических исследованиях с участием добровольцев.

В специально разработанную с использованием MS Excel электронную базу данных переносили следующую информацию из амбулаторных карт добровольцев:

- демографические характеристики: пол и возраст;
- антропометрические параметры: рост, вес и индекс массы тела (ИМТ);
- результаты общего анализа крови: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- результаты биохимического анализа крови: общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), креатинфосфокиназа (КФК), натрий, калий, хлор, общий холестерин (ОХС), триглицериды;
- результаты общего анализа мочи: относительная плотность, pH, белок, глюкоза, кровь, кетоновые тела, билирубин, нитриты; с микроскопией осадка (лейкоциты, эритроциты, бактерии, грибы, слизь, эпителий, цилиндры и кристаллы).

Результаты по количественным параметрам представлялись как среднее значение ($\bar{X}$) и стандартное отклонение (SD), по качественным — как частота отрицательных или положительных результатов теста.

Частотный анализ отклонений от РИ показателей лабораторных исследований проводили на основании утверждённого согласно стандартной практики КИ перечня референтных значений, предоставленного лабораториями в исследовательский центр.

На третьем этапе работы авторами была разработана и предложена для обсуждения собственная шкала оценки клинической значимости отклонений основных лабораторных параметров в контексте верификации диагноза «здоров» при отборе добровольцев для участия в КИ ранних фаз.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы были проанализированы доступные в настоящее время в отечественной практике КИ ранних фаз нормативные документы, регламентирующие процедуры отбора здоровых добровольцев для исследования в части требований к перечню и трактованию результатов лабораторных тестов. Особенно интересным представлялось проследить трансформацию данных требований за последние годы, а также сравнить с предписаниями международных нормативных актов.

Следует сразу отметить, что единственным документом в РФ, который описывает порядок включения добровольцев в исследование, а именно процедуры верификации диагноза «здоров», являются методические рекомендации по оценке БЭ лекарственных препаратов. Впервые, данные рекомендации были изданы в 1995 году — «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств», и далее периодически пересматривались под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития (МЗСР) РФ в 1998, 2001, 2004 и 2008 годах. При этом во всех версиях вплоть до 2008 года перечень критериев включения и исключения практически не менялся [6–10]. Так, в методических указаниях 2008 года прописано, что лица, привлекаемые к участию в исследовании в качестве добровольцев, должны иметь верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В соответствующем разделе также представлен перечень процедур и лабораторных тестов, выполняемых в рамках скринингового обследования. Соответственно по результатам данного обследования врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к исследованию [10].

И наконец, появляется вариант методических рекомендаций «по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов» 2011 года, который по всей видимости не имеет подтверждённого официального статуса (так и не был утверждён), где как «гром среди ясного неба» в дополненном несколькими пунктами перечне

критериев «невключения» возникает следующая формулировка: «выявленные на скрининге отклонения от норм показателей клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования» [11]. Таким образом, по непонятным причинам и без достаточного серьёзного обоснования было принято решение отказаться от интерпретации незначительных отклонений лабораторных показателей на основании оценки врачом их клинической значимости. Более того, реальная практика экспертизы протоколов КИ ранних фаз, прежде всего исследований БЭ, последних лет показывает, что действительно эксперты Регулятора зачастую «рекомендуют» внесение корректировок в критерии включения/невключения протокола КИ, заключающиеся в требовании об отсутствии даже незначительных отклонений от норм параметров лабораторных тестов. При этом в Руководстве по экспертизе ЛС, а именно в главе 7, посвящённой описанию требований к дизайну, проведению и оценке исследований БЭ воспроизведённых ЛС, данный вопрос вообще не упоминается [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае Правил проведения исследований БЭ Евразийского экономического союза [13].

Следует отметить, что в зарубежных руководствах, посвящённых КИ с участием здоровых добровольцев, подобные требования также отсутствуют. Авторами были проанализированы стандарты проведения исследований БЭ Европейского медицинского агентства [14], Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [15] и Всемирной организации здравоохранения [16], а также руководство по 1-ой фазе Британской ассоциации фармацевтической промышленности [17]. Данные нормативные акты не содержат требований (или даже рекомендаций) по оценке критериев здоровья добровольцев на основании результатов лабораторных тестов или данных клинического осмотра и инструментальных исследований. В своей практике авторы также не сталкивались с протоколами исследований ранних фаз, разработанными зарубежными специалистами, которые бы не предусматривали возможность оценки незначительных отклонений параметров лабораторных тестов как клинически незначимых. Подход западных коллег, который заключается в том, что вопрос о верификации статуса «здоров» в практике зарубежных КИ отдаётся на откуп врачам-исследователям и зачастую регулируется стандартными процедурами клинических центров, представляется вполне логичным и целесообразным.

В рамках второго этапа работы в первую очередь была описана популяция здоровых добровольцев и выделен портрет среднестатистического добровольца с точки зрения демографических и антропометрических характеристик. В общей популяции волонтеров ($n = 304$) незначительно преобладал женский пол — 51,6 %. Полученное распределение по гендерному признаку не является случайным, так как во время набора добровольцев в исследования в соответствии с требованиями

протоколов необходимо было соблюдать приблизительно равное соотношение мужчин и женщин.

Средний возраст в общей популяции составил $30,8 \pm 7,1$ лет ($n = 304$), среди мужчин — $30,1 \pm 6,7$ лет ($n = 147$), среди женщин — $31,5 \pm 7,6$ лет ($n = 157$). При анализе распределения по возрастным группам (18–25 лет, 25–35 лет, 35–45 лет), наибольшее количество добровольцев оказалось в возрасте от 25 до 35 лет — 48,4 % ($n = 147$). Интересно, что доля добровольцев, относящихся к более молодой возрастной группе, оказалась практически равной доле волонтеров в возрасте 35–45 лет и составила 25,7 % ($n = 78$).

В мужской популяции добровольцев средний рост был равен $1,79 \pm 0,07$ м, вес — $77,62 \pm 10,29$ кг, ИМТ — $24,31 \pm 2,83$ кг/м². Среди женщин данные антропометрические параметры были следующими: рост — $1,66 \pm 0,07$ м, вес — $62,35 \pm 9,69$ кг, ИМТ — $22,49 \pm 3,10$ кг/м². Примечательно, что согласно полученным данным по ИМТ среди добровольцев было выделено 34 женщины и 61 мужчина с превышением значения 25,0 кг/м². Классически значения ИМТ выше 25,0 кг/м² трактуются как наличие избыточной массы тела. Однако, на самом деле могут быть объяснены избыточностью мышечной массы. Исходя из этого, можно рекомендовать избегать установления такого критерия невключения в исследование, как ИМТ больше 25 кг/м², что иногда можно наблюдать в протоколах исследований с участием здоровых добровольцев.

Далее популяция добровольцев была охарактеризована с точки зрения результатов лабораторных исследований, которые выполнялись в рамках процедур скрининга участников КИ. При рассмотрении результатов общего анализа крови, которые представлены в табл. 1, можно отметить вполне ожидаемые более низкие средние значения таких параметров, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты и более высокая средняя СОЭ у добровольцев женского пола. В то же время вызывает вопросы тот факт, что не во всех анализируемых КИ показатели гематокрит и СОЭ входили в обязательный перечень изучаемых параметров клинического анализа крови.

При анализе частоты клинически незначимых отклонений от РИ среди показателей общего анализа крови изучаемой популяции здоровых добровольцев (табл. 2) отмечается высокая доля отклонений по гемоглобину у женщин — 23,6 %. При этом наименьшая доля отклонений (менее 10 %) наблюдается по таким параметрам, как лейкоциты, тромбоциты и СОЭ — 7,9; 6,6 и 0,5 % соответственно в общей популяции. Анализ частоты отклонений от РИ показателей лейкоцитарной формулы (табл. 2) выявил, что наибольший процент отклонений во всей популяции наблюдается по лимфоцитам и эозинофилам — 27,3 и 22,7 % соответственно. Другие параметры лейкоформулы также имеют довольно высокую частоту клинически незначимых отклонений от установленных нормальных значений – не менее 10 %.

В результатах биохимического анализа крови (табл. 3) наблюдаются более высокие средние значения ферментов, мочевой кислоты и креатинина в мужской популяции. При этом обращает на себя внимание высокое среднее значение КФК (161,19 ЕД/л) у добровольцев мужского пола, почти вдвое превышающее значение данного показателя у женщин. Кроме того, представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что только 7 биохимических параметров из 18 изучались во всех анализируемых КИ. Стоит отметить, что отечественные методические указания по оценке биоэквивалентности ЛС рекомендуют стандартный перечень из 8 показателей биохимического анализа крови: общий белок, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, глюкоза (холестерин был исключён из перечня в рекомендациях 2011 года) [11]. Согласно нашим данным из рекомендуемого перечня только показатель общий белок присутствовал не во всех исследованиях. С другой стороны, во многих протоколах также требовалось изучение значительно большего количества параметров, чем отражено в методическом руководстве.

В процессе составления протокола КИ в раздел, регламентирующий набор лабораторных тестов, зачастую авторы включают больше показателей, чем реко-

Таблица 1

Значения показателей общего анализа крови обследованных здоровых добровольцев

Показатель		Общая популяция		Женщины		Мужчины	
		n	Хср. $\pm$ SD	n	Хср. $\pm$ SD	n	Хср. $\pm$ SD
Гемоглобин, г/дл		304	$13,61 \pm 1,54$	157	$12,74 \pm 1,15$	147	$14,52 \pm 1,38$
Гематокрит, %		219	$41,25 \pm 4,05$	114	$39,11 \pm 3,28$	105	$43,55 \pm 3,51$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$		304	$4,73 \pm 0,50$	157	$4,41 \pm 0,35$	147	$5,08 \pm 0,71$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$		304	$6,40 \pm 1,69$	157	$6,52 \pm 1,81$	147	$6,28 \pm 1,54$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$		304	$260,37 \pm 57,08$	157	$265,68 \pm 52,66$	147	$254,71 \pm 55,17$
СОЭ, мм/ч		187	$4,81 \pm 3,64$	98	$5,95 \pm 5,87$	89	$3,56 \pm 2,44$
Лейко-формула, %	Нейтрофилы	304	$59,47 \pm 28,77$	157	$59,44 \pm 8,16$	147	$59,55 \pm 29,64$
	Базофилы	304	$0,64 \pm 0,66$	157	$0,72 \pm 1,72$	147	$0,55 \pm 0,48$
	Эозинофилы	304	$2,62 \pm 1,88$	157	$2,59 \pm 1,71$	147	$2,66 \pm 1,87$
	Моноциты	304	$8,17 \pm 2,29$	157	$7,90 \pm 2,24$	147	$8,47 \pm 2,09$
	Лимфоциты	304	$30,04 \pm 8,40$	157	$29,26 \pm 7,78$	147	$30,87 \pm 7,88$

Таблица 2

Частота отклонений от референтных значений показателей клинического анализа крови в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Гемоглобин	304	60	19,7	157	37	23,6	147	23	15,6
Гематокрит	219	28	12,8	114	16	14,0	105	12	11,4
Эритроциты	304	46	15,1	157	21	13,4	147	25	17,0
Лейкоциты	304	24	7,9	157	15	9,6	147	9	6,1
Тромбоциты	304	20	6,6	157	10	6,4	147	10	6,8
СОЭ, мм/ч	187	1	0,5	98	1	1,0	89	0	0,0
Нейтрофилы	304	44	14,5	157	22	14,01	147	22	14,5
Базофилы	304	47	15,5	157	28	17,83	147	19	15,5
Эозинофилы	304	69	22,7	157	37	23,57	147	32	22,7
Моноциты	304	52	17,1	157	24	15,29	147	28	17,1
Лимфоциты	304	83	27,3	157	40	25,48	147	43	27,3

Таблица 3

Значения показателей биохимического анализа крови обследованных здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция		Женщины		Мужчины	
	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD
Общий белок, г/л	189	72,06 ± 6,32	93	71,90 ± 4,44	96	72,21 ± 6,08
Глюкоза, ммоль/л	304	5,11 ± 0,52	157	4,98 ± 0,57	147	5,14 ± 0,49
АЛТ, ед/л	304	17,95 ± 9,36	157	14,81 ± 7,40	147	21,31 ± 10,03
АСТ, ед/л	304	21,73 ± 7,46	157	19,98 ± 6,38	147	24,31 ± 7,84
ЩФ, ед/л	304	63,43 ± 19,10	157	56,63 ± 15,59	147	69,88 ± 18,82
Общий билирубин, мкмоль/л	304	12,37 ± 7,80	157	11,02 ± 5,72	147	13,81 ± 8,03
Прямой билирубин, мкмоль/л	29	1,65 ± 0,58	20	1,50 ± 0,71	9	1,99 ± 0,58
Креатинин, мкмоль/л	304	82,23 ± 16,99	157	73,47 ± 11,53	147	90,54 ± 13,26
Мочевина, ммоль/л	253	4,53 ± 2,30	131	4,15 ± 0,95	122	4,89 ± 2,40
Мочевая кислота, мкмоль/л	71	305,12 ± 73,21	34	266,24 ± 54,46	37	341,84 ± 70,11
ЛДГ, ед/л	101	279,45 ± 58,79	54	267,92 ± 41,23	47	292,72 ± 53,50
ГГТ, ед/л	68	15,11 ± 8,40	34	12,03 ± 3,90	34	18,10 ± 10,38
КФК, ед/л	70	125,83 ± 68,20	34	88,39 ± 35,51	36	161,19 ± 73,02
Натрий, ммоль/л	226	139,29 ± 2,40	112	139,21 ± 13,42	114	139,37 ± 2,49
Калий, ммоль/л	255	4,47 ± 2,35	132	4,30 ± 0,42	123	4,65 ± 3,32
Хлор, ммоль/л	68	103,00 ± 2,51	31	103,05 ± 2,02	37	102,97 ± 2,17
ОХС, ммоль/л	304	4,80 ± 0,99	157	4,91 ± 0,96	147	4,68 ± 1,01
Триглицериды, ммоль/л	67	0,99 ± 0,53	33	0,83 ± 0,33	34	1,14 ± 0,55

мендовано методическими указаниями. В ряде случаев это обусловлено особенностями фармакологического действия исследуемого препарата и понятным желанием разработчиков обеспечить максимально полный контроль за безопасностью применения нового препарата. Однако, зачастую, включение ряда параметров в перечень обязательных к выполнению лабораторных исследований в конкретном протоколе КИ происходит без должного обоснования. Данный факт в сочетании с отказом от интерпретации незначительных отклонений от референтных значений на основании оценки врачом их клинической значимости, существенно затрудняет

проведение исследования, в том числе повышая финансовые затраты на скрининговый этап.

В работе также рассмотрена частота клинически незначимых отклонений от РИ по показателям биохимического анализа крови (табл. 4). В отличие от общего анализа крови по биохимическим параметрам доля отклонений от референтных значений практически не превышала 10 % в общей популяции. Однако ни одного отклонения не зафиксировано только по двум параметрам — ЛДГ и прямой билирубин. В качестве исключения следует выделить показатель КФК — 36,8 % отклонений среди мужчин, что согласуется с высокими

Таблица 4

Частота отклонений от референтных значений показателей биохимического анализа крови в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Общий белок	189	3	1,6	93	2	2,2	96	1	1,0
Глюкоза	304	31	8,9	157	19	9,5	147	12	8,2
АЛТ	304	25	8,2	157	14	8,9	147	11	7,5
АСТ	304	18	5,9	157	8	5,1	147	10	6,8
ЩФ	304	4	1,3	157	2	1,3	147	2	1,4
Общий билирубин	304	28	9,2	157	8	5,1	147	20	13,6
Прямой билирубин	29	0	0,0	20	0	0,0	9	0	0,0
Креатинин	304	25	8,2	157	4	2,6	147	21	14,3
Мочевина	253	19	7,5	131	6	4,6	122	13	10,7
Мочевая кислота	71	7	9,9	34	2	5,9	37	5	13,5
ЛДГ	101	0	0,0	54	0	0,0	47	0	0,0
ГГТ	68	2	2,9	34	1	2,9	34	1	2,9
КФК	70	15	21,4	34	3	8,8	36	12	33,3
Натрий	226	17	7,5	112	10	8,9	114	7	6,1
Калий	255	8	3,1	132	3	2,3	123	5	4,1
Хлор	68	2	2,9	31	1	3,2	37	1	2,7
ОХС	304	47	11,3	157	28	10,4	147	19	12,9
Триглицериды	67	3	4,5	33	2	6,1	34	1	2,9

средними цифрами параметра и большим разбросом значений (см. табл. 3). При этом у женщин доля отклонений по КФК составляет только 8,8 %. Данный факт может быть обусловлен даже минимальной физической активностью здоровых добровольцев мужского пола, наличие которой вполне естественно в данной популяции. В виду высокой вариабельности и малой информативности данного параметра, следует не включать его в обязательный перечень изучаемых биохимических показателей в рамках КИ без крайней необходимости.

Среди результатов общего анализа мочи следует отметить среднее значение рН мочи, которое составило

в общей популяции добровольцев $5,59 \pm 0,74$ ($n = 219$). Относительная плотность была зафиксирована на уровне $1,020 \pm 0,010$ ($n = 219$). Отличий между мужчинами и женщинами по данным показателям не наблюдалось. При анализе частоты отклонений от РИ данных параметров (табл. 5) следует отметить, что значительную долю отклонений имел показатель рН — 44,3 %. Исходя из приведённых выше данных по среднему значению параметра, в основном наблюдалось смещение рН мочи в сторону кислой среды. По другим качественным параметрам отклонения зарегистрированы в единичных случаях. Представляется целесообразным свести к ин-

Таблица 5

Частота отклонений от референтных значений показателей общего анализа мочи в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Отн. плотность	219	0	0,0	114	0	0,0	105	0	0,0
рН	219	97	44,3	114	50	43,9	105	47	44,8
Белок	304	19	6,3	157	12	7,6	147	7	4,8
Глюкоза	304	0	0,0	157	0	0,0	147	0	0,0
Кровь	304	18	5,9	157	13	8,3	147	5	3,4
Кетоновые тела	219	4	1,8	114	2	1,8	105	2	1,9
Билирубин	217	3	1,4	113	1	0,9	104	2	1,9
Нитриты	218	2	0,9	113	2	1,8	105	0	0,0

формационно достаточному объёму набор анализируемых показателей общего анализа мочи. Оптимальный перечень: относительная плотность, pH мочи, белок, глюкоза, кровь, билирубин, кетоновые тела.

При рассмотрении результатов исследования «микроскопия осадка мочи» необходимо выделить крайне высокий процент клинически незначимых отклонений по показателю эпителий — 90,4 % ($n = 104$) во всей популяции добровольцев. Также наблюдается высокая доля отклонений по показателю слизь — 46,2 % ($n = 104$) и кристаллы — 19,2 % ($n = 104$). По остальным параметрам микроскопии осадка мочи отклонений от норм практически не было. Следует отметить, что исследование микроскопии проводилось не во всех анализируемых КИ, либо согласно протоколу, выполнялось только в случае обнаружения отклонений по ряду показателей общего анализа мочи. Такой подход представляется более рациональным.

Резюмируя полученные результаты по лабораторным исследованиям в популяции здоровых добровольцев можно сделать вывод, что у разработчиков протоколов КИ ранних фаз отсутствует единый подход к составлению раздела протокола, содержащего требования к выполнению лабораторных исследований, их перечню и методам оценки. Логическим следствием приведённых данных по частоте отклонений от РИ является прогнозируемый отсев (screen failure rate) добровольцев на этапе скрининга в КИ в пределах 40–50 %, а также необходимость проведения многочисленных повторных анализов (ре-тестов), число которых зачастую ограничено протоколом исследования. Отсутствие такой практики в клиническом центре, как правило, ставит под сомнение корректность проводимых лабораторных измерений.

Необходимо обратить внимание и на важный этический аспект интерпретации полученных результатов анализов как признака «нездоровья» добровольца и основания для его неучастия в КИ, что наносит психологическую травму практически здоровому человеку.

На третьем этапе работы авторы предложили собственную шкалу оценки клинической значимости отклонений от РИ показателей лабораторных исследований (табл. 6).

Во-первых, в рамках данной шкалы рекомендовано придерживаться предложенного Регулятором минимального перечня лабораторных исследований, обязательного для включения в протокол КИ с участием здоровых добровольцев. Прежде всего рекомендация касается набора параметров биохимического анализа крови. Разумеется, данный перечень может быть расширен с учётом особенностей фармакологического действия изучаемых препаратов.

Во-вторых, для каждого лабораторного показателя предлагается допустимое отклонение от РИ, в пределах которого врач-исследователь самостоятельно принимает решение о клинической значимости выявленного отклонения. В основу определения величины предлагаемых

Таблица 6

Шкала оценки клинической значимости отклонений от референтных интервалов показателей лабораторных исследований

Показатель	Допустимое отклонение
<i>Общий анализ крови</i>	
Гемоглобин	< 0,9 НГРИ
Гематокрит	< 0,9 НГРИ
Эритроциты	< 0,9 НГРИ
Тромбоциты	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Лейкоциты	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общие нейтрофилы (абс.)	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Эозинофилы (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Базофилы (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Лимфоциты (абс.)	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Моноциты (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Скорость оседания эритроцитов	> 1,1 ВГРИ
<i>Биохимический анализ крови</i>	
Общий белок	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общий билирубин	> 1,3 х ВГРИ
Креатинин	< 1,1 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Аспартатаминотрансфераза	> 2,0 ВГРИ
Аланинаминотрансфераза	> 2,0 ВГРИ
Щелочная фосфатаза	> 2,0 ВГРИ
Глюкоза	< 0,6 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общий холестерин	< 0,9 НГРИ или > 1,1 ВГРИ
<i>Анализ мочи</i>	
pH	< 0,9 НГРИ или > 1,1 ВГРИ
Относительная плотность	< 0,95 НГРИ или > 1,05 ВГРИ
<i>Примечания:</i> НГРИ — нижняя граница референтного интервала; ВГРИ — верхняя граница референтного интервала.	

допустимых отклонений были положены представления о «клинической значимости/информативности» и «пороге клинического решения» ГОСТ Р 53022.3–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований» каждого из обязательных параметров клинического и биохимического исследования [18]. При этом согласно стандартной практике при принятии решения о клинической значимости тех или иных отклонений от РИ врачу необходимо учитывать количество отклонений и их взаимосвязанность у конкретного добровольца, наличие каких-либо клинических проявлений, необходимости дополнительного обследования или лечения.

Предлагаемая шкала может быть использована в том числе для разработки клиническими центрами ранних фаз собственных стандартных процедур, посвящённых оценке критериев здоровья добровольцев.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Возжаев Александр Владимирович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Scopus Author ID: 57194398586

SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Vozzhaev Alexander
Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Scopus Author ID: 57194398586

SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Фитилёв Сергей Борисович

Scopus Author ID: 6701762621

SPIN-код: 8287-8456

д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Fitilev Sergey

Scopus Author ID: 6701762621

SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

Шкребнёва Ирина Ивановна

Scopus Author ID: 6505823859

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Shkrebniova Irina

Scopus Author ID: 6505823859

SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Клюев Дмитрий Алексеевич

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Kliuev Dmitriy

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Вдовина Александра Андреевна

студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Vdovina Alexandra

student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Мясникова Любовь Александровна

студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Miasnikova Liubov

student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. [Gosudarstvennaya programma Rossijskoj Federacii «Razvitie farmacevticheskoi i medicinskoj promyshlennosti» na 2013–2020 gody. (In Russ).]
2. Приказ Минздрава РСФСР от 25.08.1992 №235 «Об организации отделений клинических испытаний лекарственных препаратов на здоровых добровольцах». [Prikaz Minzdrava RSFSR ot 25 08 1992 235 «Ob organizacii otdelenij klinicheskikh ispytaniy lekarstvennykh preparatov na zdorovykh dobrovolcakh». (In Russ).]
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.; 2008. [Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. Moscow: 2008. (In Russ).]
4. Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения //

Клиническая лабораторная диагностика. 2012;6:43–49. [Kazakova M.S., Lugovskaya S.A., Dolgov V.V. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;6:43–49 (in Russ).]

5. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).

6. Фирсов А.А., Страчунский Л.С., Рудаков А.П. и др. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств. – М.: 1995. [Firsov A.A., Strachunskij L.S., Rudakov A.P., et al. *Pravila provedeniya issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv*. Moscow: 1995 (In Russ).]

7. Конюшкова А.Н., Савченко А.Ю., Давыдова К.С. и др. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA // *Ремедиум*. 2011;5:54–56. [Konyushkova A.N., Savchenko A.Y., Davydova K.S., et al. Generic bioequivalence test requirements. *FDA guidelines. Remedium*. 2011;5:54–56. (In Russ).]

8. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. – М.:

МЗСР РФ, 2001. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu kachestvennykh klinicheskikh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. Moscow: MHSD RF, 2001. (In Russ).]

9. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ от 10.08.2004 г. – М.: 2004. [Provedenie kachestvennykh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv Metodicheskie ukazaniya MHSD RF ot 10.08.2004 g. Moscow: 2004 (In Russ).]

10. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ. – М.: 2008. [Ocenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv Metodicheskie ukazaniya MHSD RF. Moscow: 2008. (In Russ).]

11. Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. Методические рекомендации МЗСР РФ. 2011. [Ocenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov Metodicheskie rekomendacii MHSD RF. 2011. (In Russ).]

12. Миронов А.Н., Меркулов В.А. и др. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. [Mironov A.N., Merkulov V.A., et al. *Rukovodstvo po ehkspertize lekarstvennykh sredstv*. Tom I. – Moscow: Grif i K, 2013. (In Russ).]

13. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85). [Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkah Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza utverzhdeny Resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. No. 85 (In Russ).]

14. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010, EMEA.

15. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations, 2014, FDA.

16. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996, 2016.

17. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.

18. ГОСТ Р 53022-3–2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. – М.: 2008. [GOST R53022-3-2008. Tekhnologii laboratornye i klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu laboratornykh issledovaniy. Pravila ocenki klinicheskoy ehffektivnosti laboratornykh testov. Moscow: 2008. (In Russ).]



Издательство ОКИ

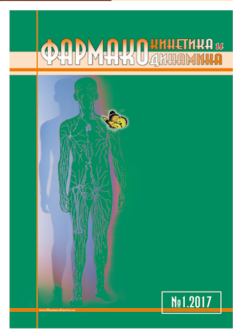
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru



Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®

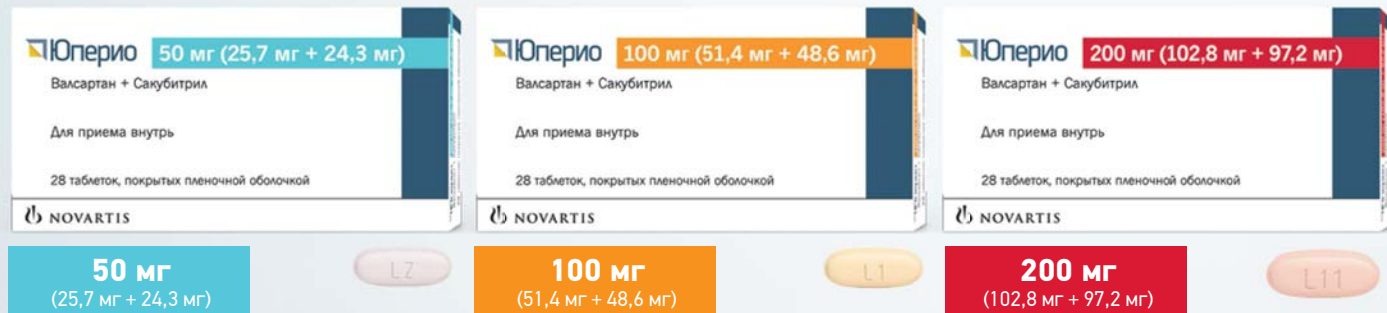


- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®
Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО

Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-0003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (сСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (сСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (сСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (сСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Одновременное применение с препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить дефицит. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреоз, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты нетренированной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о сохранном репродуктивном потенциале у возможных последствий применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гипотензия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астенция, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, одновременное с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушениями функции почек (сСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сиклифеном, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, римфампином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизна ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

*** По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности**

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

ООО «Новартис Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

994054/UPE/All/0718/0

