

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

д.м.н., профессора (3.3.6. , 3.2.3) Омеляновского Виталия Владимировича
на диссертационную работу Абросимова Андрея Борисовича
«Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики
реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами»,
заявленную к защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология»

Актуальность избранной темы

Эффективность системы лекарственного обеспечения во многом определяет качество медицинской помощи и связано с обеспечением возможности внедрения новых медицинских технологий, в том числе с точки зрения совершенствования механизмов распределения финансовых ресурсов в системе здравоохранения.

С целью обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения и формирования политики здравоохранения, начиная с 2000-х годов, в систему здравоохранения Российской Федерации внедрена методика проведения оценки технологий здравоохранения (комплексная оценка лекарственных препаратов), включающая проведение оценки клинической эффективности и клинико-экономической приемлемости новых лекарственных препаратов и технологий.

В контексте здравоохранения оценка технологий здравоохранения предполагает выбор альтернативных подходов, определяющих получение максимальной пользы при имеющемся уровне затрат. Таким образом, этот подход определяет принятие решений о видах услуг, которые система должна оказывать населению (т.е. определение приоритетов), а также, когда и каким образом это нужно делать. С точки зрения развития, оценка медицинских технологий предусматривает структурирование системы таким образом, чтобы использовались новые, прогрессивные методы медицинской

помощи, включая новые методы лечения, процессы и организационные нововведения. Дополнительные требования по формированию решений о приоритетных для населения видах услуг требуют проведения оценки эффективности новых технологий и в условиях реальной клинической практики.

Именно в связи с этим начиная с середины двадцатого века системы здравоохранения развитых стран задаются вопросом выбора наиболее эффективных медицинских технологий для последующего их внедрения в рутинную практику. Помимо клинического результата и профиля безопасности технологий в условиях постоянного роста затрат на здравоохранение все более актуальным становится уход от чисто ценовых характеристик технологий к проведению их клинико-экономической оценки.

Лекарственные препараты для лечения редких (орфанных) заболеваний к которым относятся гемобластозы, и в первую очередь у детей характеризуются высокой неопределённостью в отношении их клинической эффективности и безопасности, а также финансовых последствий их применения. В большей степени это обусловлено малым количеством доступных и убедительных клинических исследований и данных по их эффективности. При этом стоимость орфанных ЛП более чем в 17 раз превышает стоимость неорфанных препаратов, так медиана стоимости новых ЛП, одобренных FDA с 2017 по 2021 год, составила 218 872 доллара США для орфанных препаратов и 12 798 долларов США для неорфанных препаратов (Н. Althobaiti и др., 2023). В свою очередь, клинико-экономическая оценка лекарственных препаратов, используемых для лечения орфанных заболеваний у детей представляется весьма затруднительной вследствие сложности используемых комбинаций лекарственных препаратов, комплексности лечения, редкости применения относительно других нозологических единиц.

Прирост онкогематологической заболеваемости в России составляет около 7-8% в год. По этому показателю рассматриваемая патология является

одной из ведущих по вкладу в общую онкологическую заболеваемость. За последние 30 лет врачи добились существенных успехов в лечении гемобластозов у детей, значительно повысив общую выживаемость с 4% до 90%, в том числе за счет успешной трансляции инноваций в рутинную практику. В настоящее время активное внедрение ресурсоемких и высокотехнологичных методов ставит перед системой здравоохранения необходимость проведения клинико-экономической оценки последствий внедрения дорогостоящих технологий с учетом их привносимой ценности.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является потенциально излечивающим методом, однако имеющим ограничения, связанные с риском развития осложнений в виде реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Согласно международным данным, с одной стороны, именно правильная и рациональная профилактика и лечение РТПХ определяет направление научного поиска по ведению таких больных, с другой стороны, именно РТПХ вносит наибольший вклад в увеличение затрат на лечение таких пациентов.

Все вышесказанное обуславливает актуальность темы диссертационного исследования по сравнительной оценке клинико-экономической эффективности доступных технологий профилактики РТПХ.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

В своей работе Андрей Борисович Абросимов использует специально разработанную фармакоэкономическую модель для оценки стоимости суммарных затрат при использовании двух стратегий профилактики РТПХ – высокотехнологичной TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и лекарственной стратегии с посттрансплантационным использованием высоких доз циклофосфида.

По результатам исследования диссертант впервые оценил стоимость затрат на обе технологии, проанализировав различные составляющие, включая как стоимость самих применяемых технологий, так и затраты на ведение послеоперационных осложнений, связанных с развитием РТПХ.

Проведенный диссертантом клинико-экономический анализ продемонстрировал преимущество высокотехнологичной стратегии профилактики РТПХ – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции по сравнению с лекарственной стратегией в рамках временной перспективы в 1 год лечения гемобластозов у пациентов детского возраста. Проведенный анализ чувствительности позволил подтвердить устойчивость клинико-экономической эффективности метода профилактики РТПХ с использованием TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

Таким образом, необходимо отметить, что в настоящей работе проведена комплексная оценка и сравнение двух медицинских технологий. Это представляется необходимым при принятии решений по выбору оптимальных стратегий для российского здравоохранения и должно служить инструментом принятия решений по внедрению инноваций в практику отечественного здравоохранения.

Практическая значимость

А.Б. Абросимову удалось в своей работе произвести расчеты и оценить затраты на ресурсоемкие и технологичные подходы профилактики развития РТПХ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Практическая значимость работы диссертанта состоит именно в том, что в работе представлены результаты проведенного клинико-экономического анализа для определения оптимальной стратегии профилактики РТПХ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – высокотехнологичной TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и лекарственной стратегии с посттрансплантационным использованием высоких доз циклофосфида.

Представленный опыт обладает высоким трансляционным потенциалом для реальной клинической практики при оценке технологий здравоохранения и проведении клинико-экономических исследований, что может быть использовано для обучения клинических фармакологов, организаторов здравоохранения и клиницистов по программам дополнительного профессионального образования.

*Степень обоснованности и достоверность научных положений, заключений
и выводов*

При подготовке диссертации А.Б. Абросимовым использован большой массив научной литературы, как зарубежной, так и отечественной, послужившей научной базой для исследования.

Применение автором необходимого арсенала клинико-экономических методов, тщательность при сборе и статистической обработке данных, репрезентативный объем клинического материала не вызывает сомнений в научной достоверности исследования и полученных результатов.

Диссертантом были проанализированы подобранные с использованием анализа сопоставимых пар и достаточные по объему группы пациентов.

Диссертант продемонстрировал умение использовать современные инструменты клинико-экономического анализа, включая методы экономического моделирования. Все использованные программы статистической обработки данных имели официальную лицензию.

По итогам работы сформулированы соответствующие целям и задачам выводы.

Оценка объема, структуры и содержания работы

Автором убедительно обоснована актуальность темы диссертационного исследования, были сформулированы ясные и понятные цель и задачи исследования, по результатам работы получены убедительные ответы. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 131 странице машинописного текста и представлена введением, обзором литературы, 2 главами, в одной из которых описаны материалы и методы исследования, а вторая посвящена описанию результатов исследования, заключения, раздела, посвященного обоснованию направления дальнейших исследований, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 19

рисунками и графиками.

Обзор литературы посвящен современным представлениям о стратегиях профилактики РТПХ при проведении ТГСК. Для понимания структуры и последовательности диссертационной работы важными оказываются материалы, освещающие важность учета клинических данных, результатов лечения для проведения фармакоэкономического моделирования. Отдельно автор останавливается на уже имеющемся международном и отечественном опыте оценки многокомпонентных и ресурсоемких технологий в области лечения гемобластозов, в частности, ТГСК.

В главе «материалы и методы исследования» представлены исчерпывающие сведения о дизайне исследования, соблюдении этических и деонтологических норм. Детально автор останавливается на обосновании формирования выборки, приводит детальную характеристику групп пациентов, описывает фармакологические особенности используемых лекарственных препаратов. В работе подробно обоснован выбор модели для фармакоэкономического моделирования и использованные методы статистической обработки данных.

В третьей главе диссертант приводит описание полученных результатов исследования, включая характеристику клинических конечных точек для моделирования, данные расчета затрат по методам, демонстрирует результаты фармакоэкономического анализа. Автором показано, что клинико-экономически более эффективной является высокотехнологичная платформа TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции на отрезке 1 года лечения пациента по сравнению с профилактикой РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфида. Полученные результаты автор тестирует с использованием детерминированного однофакторного анализа чувствительности, подтверждающего существенную экономическую устойчивость высокотехнологичной стратегии профилактики РТПХ.

Четвертая глава посвящена заключению и обсуждению результатов. В данной главе приводится обоснование итогов работы, полученных вследствие системной работы с литературой, клиническими данными и применением фармакоэкономических методов для оценки медицинских технологий. Следует отметить умение автора систематизировать материал в виде информативных таблиц и рисунков.

Сформулированные выводы построены на результатах, полученных автором, в краткой форме отражают содержание диссертационного исследования Абросимова Андрея Борисовича и отвечают на сформулированные в начале работы задачи исследования. Сомнений в достоверности и обоснованности выводов у меня не возникло.

Автореферат построен по традиционному плану, полностью соответствует основному содержанию диссертации, в нем дается общая характеристика работы с обоснованием актуальности выбранной темы, формулированием цели и задач диссертации, ее научной новизны, научно-практической значимости, изложением сведений о внедрении результатов исследования, положений, выносимых на защиту, сведений об апробации работы, объеме и структуре диссертации.

Научные публикации по теме диссертационного исследования А.Б. Абросимова отражают основное содержание работы. По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, из них: 1 научная статья издана в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК Минобрнауки России; 2 статьи опубликованы в изданиях, индексируемых в международной наукометрической системе цитирования Scopus; диссертантом получено в соавторстве 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 5 тезисов опубликованы в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

Замечания и вопросы: имеющиеся в диссертационном исследовании незначительные технические недочеты не снижают общего положительного

впечатления о работе и не оказали влияния на полученные результаты. В ходе ознакомления с диссертацией у меня возникли следующие вопросы:

1. Ответьте, пожалуйста, какова вероятность, что внедрение в рутинную практику современных иммунодепрессивных препаратов из группы моноклональных антител или иных лекарственных препаратов позволит улучшить показатели клинической эффективности лекарственного метода профилактики РТПХ, а возможно и повлиять на их клинико-экономическую приемлемость?

2. Какие пути для снижения стоимости затрат на обе стратегии профилактики Вы видите?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Абросимова Андрея Борисовича на тему «Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами» является самостоятельно выполненным завершённым научным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи клинической фармакологии по использованию фармакоэкономических инструментов оценки инновационных медицинских технологий в ресурсоемких и наукоемких областях медицинской науки. По объёму проведенных исследований, их актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости полученных в работе результатов диссертация соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Андрей Борисович Абросимов, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология».

Официальный оппонент

Генеральный директор ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом ОТЗ ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Виталий Владимирович Омеляновский

Адрес: 109028, г. Москва, Хохловский пер., 10, строение 5

Телефон 8 (495) 783 19 05

E-mail: office@rosmedex.ru

29.03.2024г.

