

«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России  
д.м.н., профессор

  
Г.А. Новичкова  
2023 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)**

на основании решения расширенного заседания отделов молекулярной и клинической фармакологии, научного проектирования и контролируемых клинических исследований, лаборатории прикладной и фундаментальной фармакологии, лаборатории проектирования и мониторинга клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с участием сотрудников кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Диссертация «Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Абросимов Андрей Борисович, 1987 года рождения, гражданин России, окончил с отличием федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году прикреплен соискателем для выполнения диссертации без освоения программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №144 от 03 июля 2023 года выдана в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

С 2020 года работает в должности младшего научного сотрудника отдела научного проектирования и контролируемых клинических исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Блинов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной клинической фармакологии в части фармакоэкономического обоснования эффективности применения высокзатратных и наукоемких технологий с помощью применения методов фармакоэкономического анализа и моделирования для определения уровня

затрат и производимых ими социально-экономических эффектов, планирования новых и коррекции текущих источников финансирования оказания медицинской помощи.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) является одним из методов излечения онкогематологических заболеваний у детей. Данная медицинская технология является узкоспециализированной, ресурсоемкой и высокочувствительной. При проведении ТГСК после специальной подготовки осуществляется введение в организм биомедицинского клеточного продукта (БМКП), по своей фармакологической сути являющегося высокотехнологичным лекарственным препаратом.

Учитывая рост объема данного вида высокотехнологичной медицинской помощи в России и в мире, тренд на развитие в России национального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, данные иностранных и отечественных публикаций о необходимых затратах на оказание помощи пациентам, нуждающимся в ТГСК, важно правильно оценивать различные подходы к ее проведению не только клинически, но и экономически, чтобы в условиях ограниченных ресурсов экономики выбирать наилучшие практики для пациентов.

Оценка стоимости процедуры ТГСК в настоящее время является предметом дискуссии в связи с различиями в практике различных клинических центров, выбором периода наблюдения, стоимость которого требуется оценить – 100 дней или 1 год с учетом того, что 75% затрат приходится, как правило, на первые 30 дней госпитализации, выбором режима кондиционирования (предшествующего ТГСК химиолучевого лечения). Дискуссионными являются вопросы учета непрямых расходов при подсчете, включения в расчет предтрансплантационного этапа, подразумевающего под собой дорогостоящее обследование, стоимость лечения осложнений ТГСК. Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленных цели и задач.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимал участие в формулировании цели и задач исследования. Им изучен и проанализирован материал доступных литературных источников по вопросам способов оценки технологий в здравоохранении фармакоэкономическими методами, в частности ТГСК и клеточной терапии. Автором разработан план и дизайн исследования. Автор лично принимал участие в клинической работе центра, создании программы для ЭВМ, которая была использована для накопления, фильтрации и подбора когорты пациентов,

оценивал клинические результаты, осуществил фармакоэкономическое моделирование и фармакоэкономический анализ. Полученные показатели обработаны методами вариационной статистики медико-биологического и фармакоэкономического профилей. Абросимов А.Б. участвовал в апробации результатов исследования на форумах различного уровня, деятельно участвовал в написании научных публикаций по теме диссертационной работы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Исследование проведено в строгом соответствии с этическими принципами. Достоверность полученных результатов в рамках настоящего исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, соответствующих поставленным цели и задачам современными методами исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в тексте диссертации, основаны на фактических данных, приведенных в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации, в том числе с помощью запатентованной автором исследования базы данных, применены актуальные методы статистического анализа в программах Xlstat, MS Excel: непараметрические U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Вилкоксона и тест Фишера, метод Каплана-Майера для оценки выживаемости и кумулятивных рисков, Log-Rank тест.

Для расчета затрат использована модель Маркова и методология расчета затрат для протоколов клинической апробации методов, результаты протестированы с помощью однофакторного детерминированного анализа чувствительности.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в России проведен анализ величины и структуры затрат стоимости использования двух основных методов профилактики РТПХ, используемых на базе одного федерального медицинского центра. Для этого была разработана специальная фармакоэкономическая модель, основанная на модели Маркова, учитывающая медианный объем медицинских услуг, медианные затраты на лекарственные препараты и расходные материалы за 1 год лечения пациента, рассчитанные на основании выведенной усредненной модели пациента в зависимости от рассчитанных данных клинических исходов в обеих группах пациентов. На основании полученных результатов проведена периодизация затрат на два этапа: первый – от начала кондиционирования до 30-х суток после ТГСК, второй – от 31-х суток после ТГСК до 1-го года после ТГСК.

На основе проведения комплексного фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» с использованием в качестве конечных точек показателей общей, бессобытийной выживаемости и выживаемости без РТПХ и

рецидива дана клинико-экономическая характеристика двух методов профилактики РТПХ и проведена сравнительная экономическая эффективность двух методов.

На основании полученных данных выполнен прогноз социально-экономических изменений и клинико-экономический прогноз динамики затрат при использовании обоих методов профилактики РТПХ с учетом социально-экономических и медико-демографических тенденций в России.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Значимость настоящего исследования заключается в успешном опыте использования фармакоэкономического моделирования и построения модели Маркова для фармакоэкономической оценки таких технологически сложных и многокомпонентных, длительных по сроку медицинских технологий, как ТГСК с учетом различных стратегий профилактики основного лимитирующего данную технологию осложнения – реакции «трансплантат против хозяина», активно применяемых в современной онкогематологии и вызывающих дискуссию относительно несоответствия реальной и предполагаемой структуры, а также объемов финансовых затрат.

Помимо этого, успешный опыт применения фармакоэкономического моделирования, в частности модели Маркова, позволяет транслировать его на другие высокотехнологичные, ресурсоемкие и высокочрезвычайные области здравоохранения для объективизации затрат, прогнозирования социально-экономических эффектов от их применения, выбора наилучших методов оказания медицинской помощи в практическом здравоохранении.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Заключается в том, что автором исследования предложен вариант расчета затрат для многокомпонентной, высокотехнологичной, а от того и высокочрезвычайной медицинской технологии на основе клинических показателей, использованных в качестве суррогатных и конечных клинических точек при фармакоэкономическом моделировании и фармакоэкономическом анализе. Продемонстрирована гибкость метода и его превосходство над другими методами анализа затрат. Полученные автором результаты позволяют выбирать наилучшую клиническую практику на основании полноценной оценки медицинской технологии, прогнозировать затраты на нее и оценивать будущие социально-экономические эффекты. Основные положения и результаты диссертации полно отражены в 9 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Scopus.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**  
Важнейшие положения диссертационной работы внедрены в работу

отделения ТГСК №1 и отдела научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и используются при оценке текущих и внедряемых медицинских технологий, в том числе используемых для клинической апробации, написания финансово-экономического обоснования методов лечения, диагностики и реабилитации для формирования новых и коррекции имеющихся источников оказания медицинской помощи.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)** Исследование в рамках диссертационной работы «Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами» (исполнитель – Абросимов Андрей Борисович) одобрено на заседании Независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, протокол заседания № 2э/4-23 от 21.03.2023 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология по п. 19 «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

**Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / ВАК при Минобрнауки России:**

- 1) Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра / Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, М.А. Масчан,

А.Б. Абросимов // Acta Medica Eurasica. 2023. №. 1. С. 1-10.

**Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:**

1) Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T lymphocyte and CD19 cell depletion in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using the immune-ablative conditioning and “peritransplant” therapy with eculizumab / Shasheleva D.A., Maschan A.A., Shelikhova L.N., Petrova U.N., Ilyushina M.A., Shekhovtsova Z.B., Blagov S.L., Gutovskaya E.I., Kurnikova E.E., Illarionova O.I, Boyakova E.V., Novichkova G.A., Maschan M.A., Abrosimov A.B. // Cellular Therapy and Transplantation. 2018. Vol. 7. №. 3. P. 111-114.

2) Posttransplant lymphoproliferative disorder in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience and literature review/ Skvortsova Y.V., Balashov D.N., Shelikhova L.N., Skorobogatova E.V., Krivolapov Y.A., Shipitsina I.P., Gutovskaya E.I., Bajdildina D.D., Kalinina I.I., Petrova U.N., Kozlovskaya S.N., Maschan M.A., Konovalov D.M., Abramov D.S., Tereshenko G.V., Rummyantsev A.G., Samochatova E.V., Novichkova G.A., Maschan A.A., Abrosimov A.B. // Cellular therapy and transplantation. Vol. 6. №2 (19). 2017. P. 8-25.

**Материалы конференций по теме диссертационного исследования:**

1) Опыт применения фармакоэкономического моделирования для расчета затрат на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гемобластомами / Блинов Д.С., Блинова Е.В., Масчан М.А., Абросимов А.Б. // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – М, 2023 – Вып. 22 (2) – С. 15-16.

2) Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластомами: опыт одного центра/ Блинов Д.С., Блинова Е.В., Масчан М.А., Абросимов А.Б. // Материалы международной научно-практической конференции «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященный 30-летию онкогематологической службы в РК – Алматы, 2023 – Вып. 1 – С. 9-11.

3) Improvement of GvHD-control among pediatric leukemia patients after TCR alpha beta+/CD19+-depletion of transplant from matched unrelated and haploidentical family donors: a single-center retrospective analysis of two GVHD-prophylaxis regimens / Shekhovtsova Z., Shelikhova L., Balashov D., Kurnikova E., Muzalevsky I., Kazachenok A., Skvortsova J., Ilyushina M., Shipitsina I., Shasheleva

D., Khismatullina R., Abrosimov A. // In Bone marrow transplantation – Лондон, 2016 – Вып. 51 – С. 371-372.

4) Post-transplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematologic malignancies transplanted from haploidentical and matched unrelated donors/ Shelikhova L., Shekhovtsova Z., Skvortsova J., Muzalevsky I., Kazachenok A., Ilushina M., Shipitsina I., Shasheleva D., Khismatullina R., Blagov S., Abrosimov. A. // In Bone marrow transplantation – Лондон, 2016 – Вып. 51 – С. 460.

5) Post-transplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis (GvHD) in pediatric patients with acute lymphoid leukemia (ALL) transplanted from haploidentical and matched unrelated donors/ Shelikhova L., Shekhovtsova Z., Starichkova J., Balashov D., Kurnikova E., Ilyushina M., Shipitsina I., Shasheleva D., Khismatullina R., Gutovskaya E., Blagov S., Bogoyavlenskaya A., Alyabieva M, Radygina S., Kozlovskaya S., Mitrakov K., Myakova N., Litvinov D., Novichkova G., Maschan M., Maschan A., Abrosimov A.// In Bone marrow transplantation – Лондон, 2017 – Вып. 52 – С. 374

6) Infusion of memory T cell (CD45RA-depleted) DLI improves CMV-specific immune response early after  $\alpha\beta$ T cell-depleted HSCT: First results of a prospective randomized trial / Shekhovtsova Z., Dunaykina M., Shelikhova L., Balashov D., Kurnikova E., Muzalevsky Y., Kazachenok A., Osipova E., Kiseleva V., Pershin D., Shasheleva D., Abrosimov A.// In bone marrow transplantation – Лондон, 2019 – Вып. 54 – С. 40-41.

**Патенты и изобретения, свидетельства на базы данных, программы для ЭВМ:**

1) Никонов Р.О., Старичкова Ю.В., Шеховцова Ж.Б., Илюшина М.А., Масчан М.А., Масчан А.А., Абросимов А.Б.; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Управление клиническими данными трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (Moscow CDM HSCT). Свидетельство № 2015616430 РФ, Пр.ЭВМ; Заявл.10.04.15; Опубл. 20.07.15, Бюл. №12.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Международная научно-практическая конференция «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященный 30-летию онкогематологической службы в Республике Казахстан (Республика Казахстан, г. Алматы, 2023).



2) Всероссийский конгресс с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (г. Москва, 2023);

3) XVII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (г. Санкт-Петербург, 2023);

4) 45th Annual Meeting of the EBMT (г. Франкфурт-на-Майне, Германия, 2019);

5) 43th Annual Meeting of the EBMT (г. Лисабон, Португалия, 2017);

6) 42th Annual Meeting of the EBMT (г. Валенсия, Испания, 2016).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Абросимова Андрея Борисовича «Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на расширенном заседании отделов молекулярной и клинической фармакологии, научного проектирования и контролируемых клинических исследований, лаборатории прикладной и фундаментальной фармакологии, лаборатории проектирования и мониторинга клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с участием сотрудников кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».


Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от 16 ноября 2023 г.

### Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,  
доцент, заместитель генерального директора  
директор Института молекулярной и  
экспериментальной медицины  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России



  
Михаил Александрович Масчан