

Критерии оценки клинической значимости противоопухолевой терапии.

Шкала Российского общества клинической
онкологии (RUSSCO) – НМИЦ Онкологии им.

Н.Н.Блохина

Д.А. Носов,

Председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO),

Главный внештатный онколог ГМУ УД Президента РФ

Причины создания шкалы

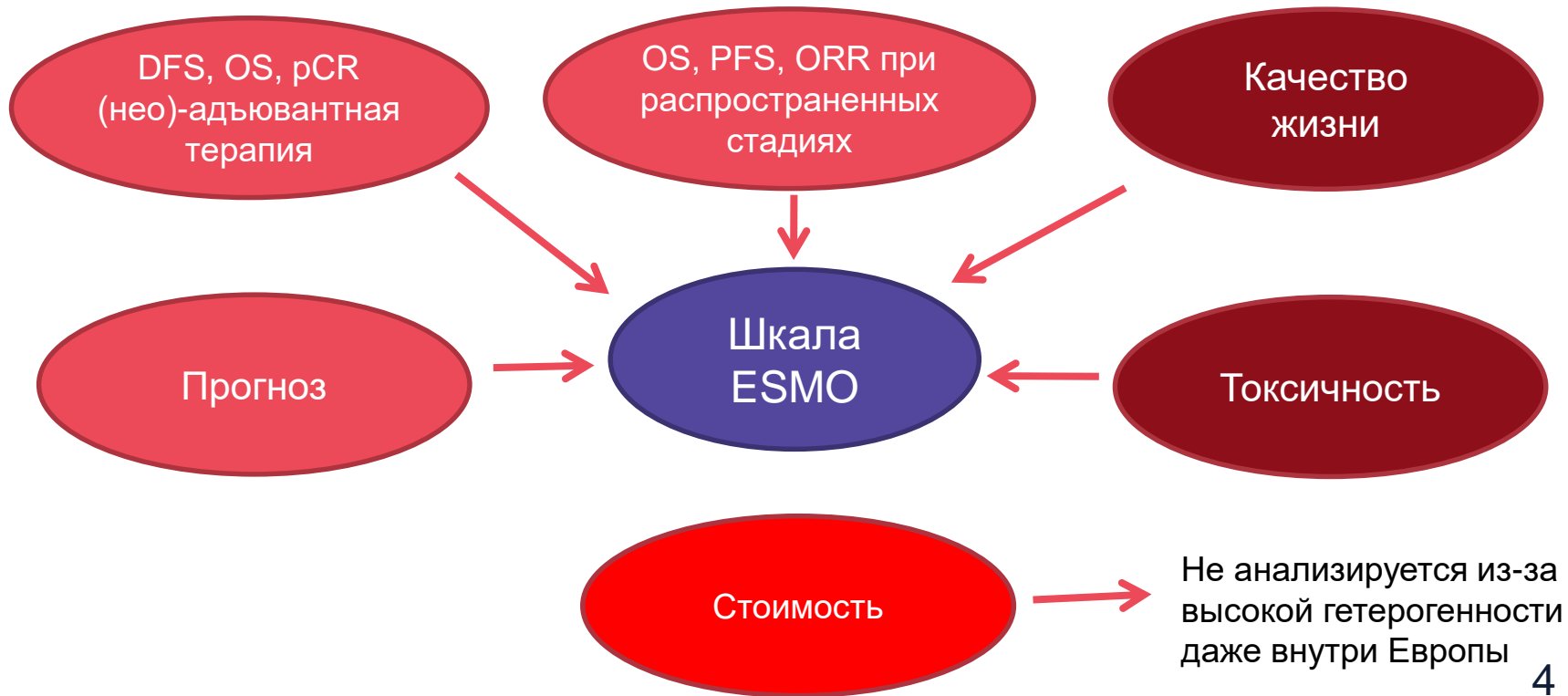
Развитие биотехнологической отрасли и неуклонный рост числа новых противоопухолевых препаратов с оригинальным механизмом действия:

- С 2019 - 2023 г.г. FDA одобрило для использования 244 противоопухолевых препарата – новые препараты или расширение показаний для ранее зарегистрированных,
- В 2023 г. зарегистрировано 13 новых оригинальных препаратов и расширены показания для использования 28 ранее зарегистрированных препаратов для лечения солидных опухолей,
- Средняя стоимость лечения этими препаратами составила ~ 20 000 USD / 1 месяц¹,
- Высокая финансовая нагрузка и отсутствие четкого понимания критериев клинической пользы для использования уже зарегистрированных препаратов
- Программа госгарантий не может обеспечить в полном объеме выполнение клинические рекомендаций по противоопухолевой терапии

Причины создания шкалы

- Необходим инструмент для принятия решения о выборе терапии с учетом баланса между ее стоимостью и возможной клинической пользой на основе объективной интерпретации данных клинических исследований;
- Стандартизованный подход для стратификации выигрыша от применения противоопухолевой терапии (прежде всего, новых дорогостоящих препаратов),
 - Критерии оценки клинической значимости противоопухолевой терапии
- Впервые критерии были разработаны и предложены Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO) в виде шкалы в 2015 г.

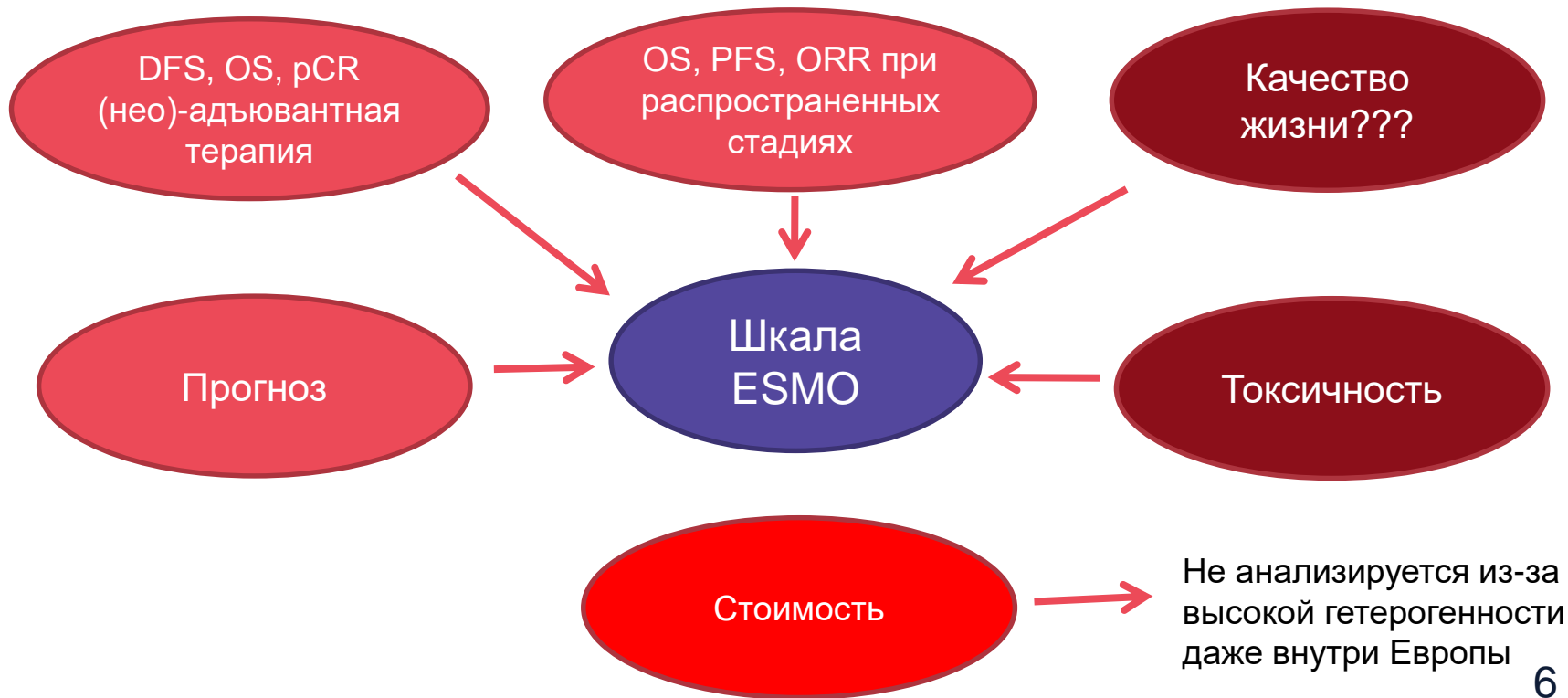
Факторы, учитываемые при разработке шкалы ESMO



Основные принципы шкалы ESMO-MCBS

1. Излечение пациента **ВАЖНЕЕ** отсрочки смерти,
2. **Конечные точные результаты («endpoints»):** *общая выживаемость (ОВ)* **ВАЖНЕЕ**, чем *суррогатные: выживаемость без прогрессирования (БПВ) или частота объективных ответов (ЧОО)*;
3. Снижение частоты рецидивов и увеличение времени до прогрессирования (БПВ) при излечимых ситуациях (пред- или послеоперационная терапия при ранних стадиях) **ВАЖНЕЕ**, чем БПВ (или ЧОО) при инкурабельных поздних стадиях;
4. Интерпретация доказательств в отношении суррогатных endpoints (БПВ) может зависеть от других вторичных критериев эффективности

Факторы, учитываемые при разработке шкалы RUSSCO



Основные принципы шкалы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Приоритетность клинической значимости (классы в порядке убывания значимости)

- 1.Терапия с целью излечения. Нео- и/или адъювантная (пред- или послеоперационная) терапия или другие излечивающие опции. **Класс 0**
- 2.Терапия, которая не является «излечивающей», но улучшает увеличивает продолжительность жизни (общую выживаемость, ОВ). **Класс I**
- 3.Терапия, которая не является «излечивающей», НО увеличивает только время до прогрессирования (безпрогрессивную выживаемость, БПВ). **Класс II**
- 4.Терапия, которая не улучшает общую выживаемость и безпрогрессивную выживаемость, НО увеличивает только частоту объективных ответов. **Класс III**

Основные принципы шкалы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Приоритетность клинической значимости

- 1.Терапия с целью излечения. Нео- и/или адъювантная (пред- или послеоперационная) терапия или другие излечивающие опции. **Класс 0**
- 2.Терапия, которая не является «излечивающей», НО увеличивает только время до прогрессирования. **Класс II**

Пример с препаратом олапариб (PARP ингибитор) при BRCA мутациях при различных заболеваниях и стадиях:

1. Послеоперационная (поддерживающая терапия) при операбельном раке молочной железы => снижает риск рецидива болезни в течение 4-х лет на **7.3%** и риск смерти на **3.4%** => **Класс 0**
2. Поддерживающая терапия при раке поджелудочной железы IV ст.=> увеличивает время до прогрессирования на **3.6 мес.** и продолжительность жизни на **0.2 мес.** => **Класс II**

**Излечение
ВОЗМОЖНО**

Излечение маловероятно

Класс 0

Класс I

Класс II

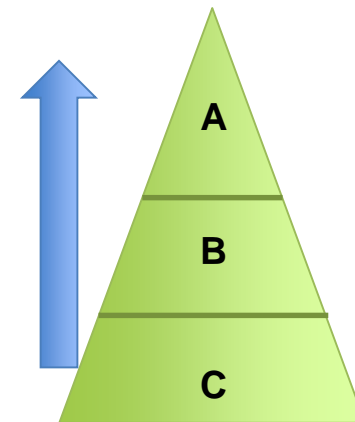
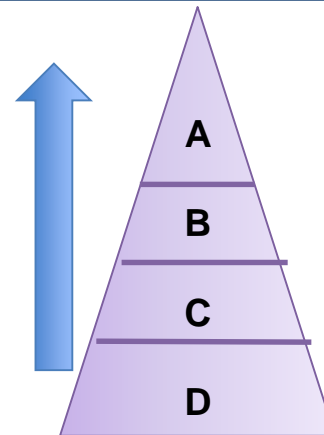
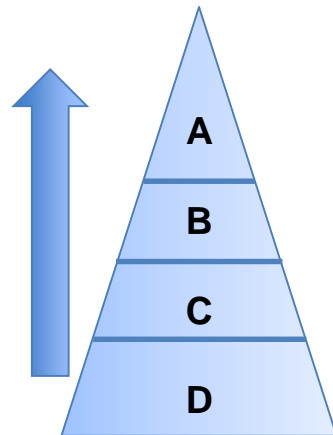
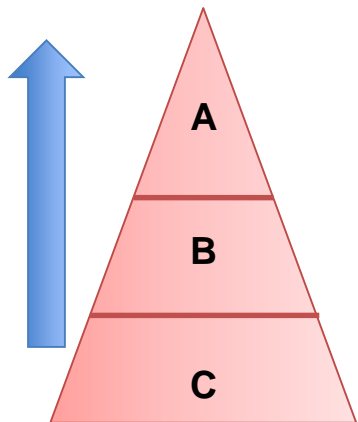
Класс III

Терапия, потенциально
излечивающая: нео
и/или адъювантная
терапия

Терапия, не
излечивающая, но
увеличивающая
продолжительность жизни

Терапия не излечивающая,
но увеличивающая только
выживаемость без
прогрессирования

Терапия не излечивающая,
но увеличивающая только
частоту объективных
ответов

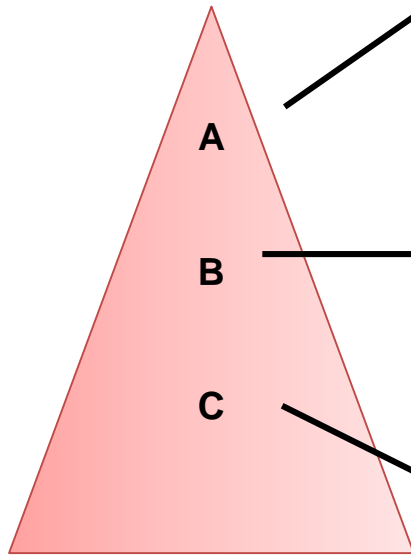


При отсутствии клинически значимой токсичности добавляется цифра 1, при наличии – цифра не добавляется

Максимальный балл - 0-A1 > Максимальный балл – I-A1 > Максимальный балл – II-A1 > Максимальный балл – III-A1

Класс 0. Нео- или адъювантная терапия или потенциально «излечивающая» терапия

Терапия «излечения»



Достоверное улучшение 3-летней ОВ на $>5\%$ при медиане наблюдения >3 -х лет
ИЛИ
Относительный риск смерти (Hazard Ratio, HR) для ОВ <0.5

Улучшение 3-летней ОВ на $\geq 3\%$ **НО** $\leq 5\%$ при медиане наблюдения >3 -х лет
ИЛИ
HR для ОВ ≥ 0.5 но ≤ 0.65 (достоверное)
ИЛИ
Улучшение только показателя DFS (первичная цель) с HR <0.5 **без** зрелых данных ОВ
ИЛИ
Улучшение только pCR (первичная конечная точка) на $\geq 30\%$ (**при его валидации с ОВ**)

Улучшение 3-летней ОВ на $<3\%$
ИЛИ
HR для ОВ ≥ 0.5 но ≤ 0.65 (достоверное)
ИЛИ
Улучшение только показателя DFS (первичная цель) с HR >0.5
ИЛИ
Улучшение только pCR (первичная конечная точка) на $\geq 30\%$ (**без его валидации с ОВ**)

Основные критерии оценки клинической значимости шкалы RUSSCO

- **Критерии оценки клинической значимости:**

- Для каждого класса клинической значимости (0, I, II, III) максимальный уровень значимости – уровень А, минимальный – уровень С или D.

- **Критерии отсутствия клинически значимой токсичности:**

- Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, составляет $\leq 15\%$,

или

- Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет $\leq 20\%$ случаев

При отсутствии клинически значимой токсичности к уровню (А, В, С или D) добавляется цифра 1.

Соответственно, максимальный уровень клинической значимости в пределах каждого класса с учетом токсичности для каждого уровня – **A1, B1, C1 или D1.**

Основные критерии оценки клинической значимости шкалы RUSSCO

Правило подгруппового анализа и оценка влияния «кросс-овера» пациентов:

- Значимость терапии для всей популяции может меняться
 - Если преимущество реализуется **ТОЛЬКО** за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам **запланированного анализа**.
 - При **незапланированном подгрупповом анализе** результаты для подгруппы должны **воспроизводиться** в других исследованиях с препаратом того же класса **И ДОЛЖНО БЫТЬ** биологическое обоснование механизма противоопухолевой эффективности для данной подгруппы.
- Влияние перехода пациентов из контрольной группы в изучаемую группу:
 - При наличии «кросс-овера» > 60% в контрольной группе, который может повлиять на разницу результатах, степень клинической значимости повышается на 1 уровень.

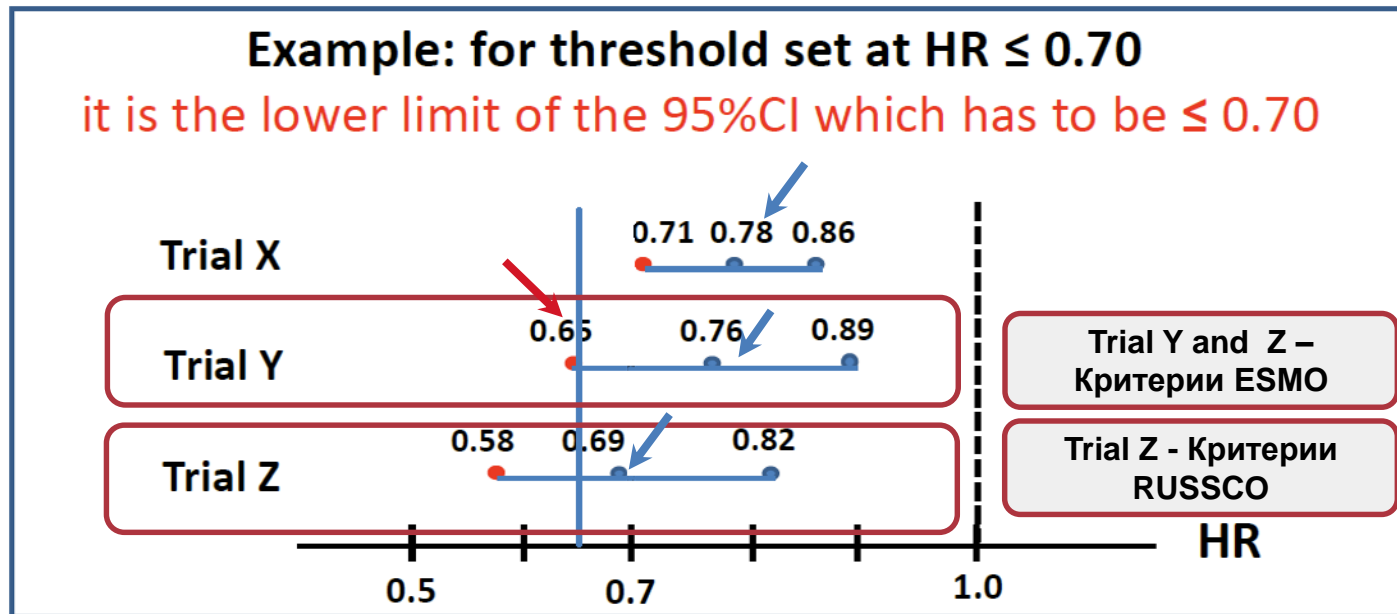
Основные преимущества шкалы RUSSCO перед ESMO



- Установлены более жесткие требования к режимам потенциально излечивающей терапии (снижение риска смерти и риска прогрессирования)
- Интегрирована система интерпретации подгрупповых анализов и более детально рассматривается влияние «кросс-овер» пациентов,
- Сделан акцент на приоритетную оценку влияния препаратов на продолжительность жизни онкологических пациентов при неизлечивающих опциях,
- Используется точный показатель отношения рисков (HR) вместо нижней границы доверительного интервала.

Основные критерии оценки клинической значимости шкалы RUSSCO

Оценка показателя HR (отношение рисков события) в результатах клинических исследований:



Как это работает?

OS HR	0.90 (0.75- 1.09) Immature, NS
DFS Control	5-year: 76.0%
DFS Gain	5-year: 7.6%
DFS HR	0.68 (0.60-0.77)

Пример:

Абемациклиб в адъювантной терапии РМЖ

(Клиническое исследование 3 фазы «Monarch»)

ESMO- MCBS v.1.1

Уровень А (максимальный)

RUSSCO

Уровень С-1 (минимальный)

GRADE A

>5% improvement of survival at ≥ 3 years follow-up

Improvements in DFS alone (primary endpoint) (HR <0.65) in studies without mature survival data

Grade – C

Улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с HR > 0.5 в исследованиях без зрелых или со зрелыми данными по ОВ.

Как это работает?

PFS Control	16.6 months
PFS Gain	8.2 months
PFS HR	0.66 (0.54-0.81)
OS Control	34.7 months
OS Gain	7.4 months
OS HR	0.81 (0.67-1.00) Not significant

ESMO- MCBS v.1.1

Рекомендована EAU для всей популяции.
Уровень 2 (средний).

GRADE 3	HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months
GRADE 2	HR ≤ 0.65 BUT gain < 3 months
GRADE 1	HR > 0.65

Пример:

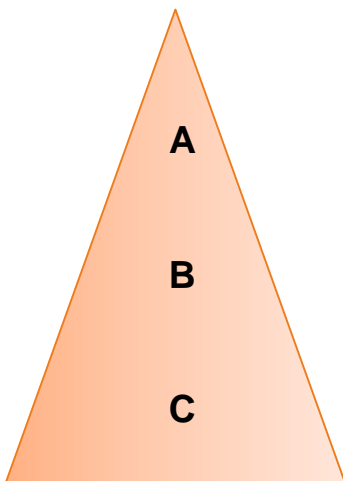
Абиратерон + олапариб в терапии

метастатический кастратрезистентный рак

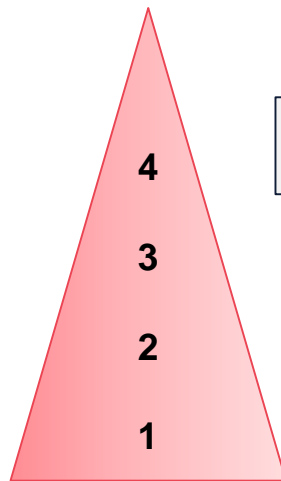
предстательной железы (исследование 3 фазы
«PROPEL»).

Шкала ESMO-MCBS v.1.1

Терапия
«излечения»

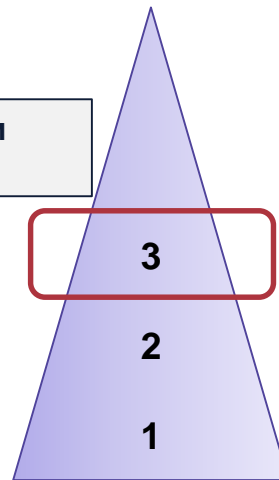


Излечение маловероятно



ОВ

Для всей популяции
больных



PFS

Как это работает?

PFS Control	16.6 months
PFS Gain	8.2 months
PFS HR	0.66 (0.54-0.81)
OS Control	34.7 months
OS Gain	7.4 months
OS HR	0.81 (0.67-1.00) Not significant

ESMO- MCBS v.1.1

Рекомендована EAU: для всей популяции.
Уровень 3.

GRADE 3	HR \leq 0.65 AND gain \geq 3 months
GRADE 2	HR \leq 0.65 BUT gain $<$ 3 months
GRADE 1	HR $>$ 0.65

Пример:

Абиратерон + олапариб в терапии мКРРПЖ
(исследование 3 фазы «PROPEL»).

RUSSCO

Рекомендовано (RUSSCO): только для пациентов с HRR генетическими нарушениями и мутациями BRCA.

Уровень II-D для всей популяции. Улучшение **только** времени до прогрессирования с HR=0.66 (0.54-0.81).

Уровень I-B для HRR популяции. Улучшение ОВ (незапланированный подгрупповой анализ) с HR=0.66 (0.45-95).

Уровень I-A для популяции с mtBRCA
OS HR=0.29 (0.14-0.56).

**Излечение
ВОЗМОЖНО**

Излечение маловероятно

Класс 0

Класс I

Класс II

Класс III

Терапия, потенциально
излечивающая: нео
и/или адъювантная
терапия

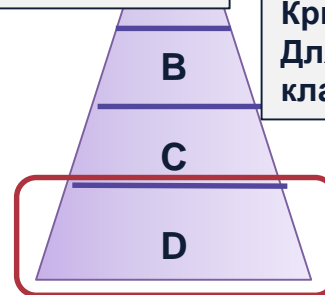
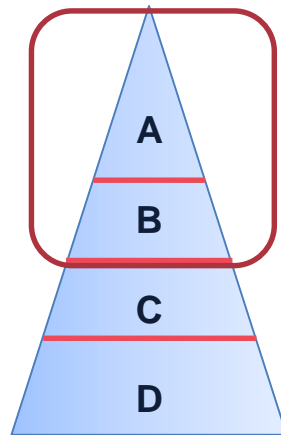
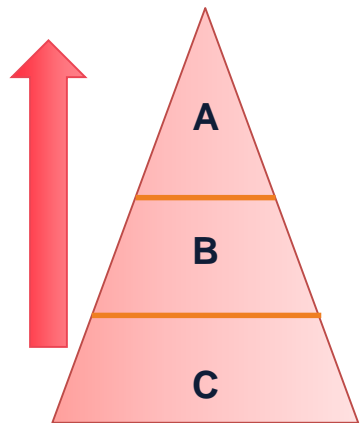
Терапия, не
излечивающая, но
увеличивающая
продолжительность жизни

Терапия не излечивающая,
но увеличивающая только
выживаемость без
прогрессирования

Терапия не излечивающая,
но увеличивающая только
частоту объективных
ответов

Критерии RUSSCO:
Для HRR и mtBRCA
популяции класс I-A
или I-B

Критерии RUSSCO:
Для всей популяции
класс II-D



При отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями добавляется цифра 1, при наличии – цифра не добавляется

Максимальный балл - A1 > Максимальный балл - IA1 > Максимальный балл - IIA1 > Максимальный балл - IIIA1

Как это отражено в рекомендациях?

3.3.2.3. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных или соматических мутаций в генах репарции ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) или наличием микросателлитной нестабильности

Вероятность выявления герминальных или соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации при КРППЖ может достигать 25–30%. Наиболее часто встречаемыми HRR мутациями являются мутации в генах BRCA2 (до 5,3% всех случаев мКРППЖ), CHEK2 (1,9%), ATM (1,6%), BRCA1 (1%). Частота выявления нарушений в других HRR генах (BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) не превышает 1%.

У пациентов с первичным метастатическим КРППЖ комбинация олапариба (300 мг × 2 раза в сутки) + абиратерона ацетат (1000 мг в сутки) с преднизолоном (10 мг в сутки) увеличивает ОВ у больных с наличием HRR нарушений.

Данная комбинация рекомендуется к клиническому использованию при первичном мКРППЖ с наличием патогенных мутаций HRR у пациентов, ранее не получавших ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения (МКЗ I-B). У больных с наличием патогенных мутаций в генах BRCA выигрыш в ОВ является наиболее значимым (МКЗ I-A)

МКЗ – магнитуда клинической значимости

Предложения Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

- Шкала оценки клинической значимости является наиболее объективной, строгой и независимой от мнения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки клинической значимости терапии.
- В связи с высокой социальной значимостью обсуждаемой проблемы Российское Общество Клинической Онкологии предлагает:
 - Использовать шкалу и критерии в качестве наиболее объективного инструмента для оценки клинической значимости противоопухолевых терапевтических опций и медицинских технологий при проведении фармакоэкономического анализа при формировании КР МЗ РФ;
 - Учитывать результаты оценки препарата с использованием специализированной шкалы при регистрации препарата (или показания к применению – для уже зарегистрированных препаратов) на территории Российской Федерации, а также при решении вопроса о включении в перечень ЖНВЛП.

Экспертная группа по разработке критериев оценки клинической значимости противоопухолевой терапии

Д.А. Носов (Председатель экспертной группы, ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» УД Президента РФ)

А.А. Румянцев (НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ»)

А.А.Трякин (НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ»)

М.Ю. Федянин (ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ)

И.А. Покатаев («Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ)

А.В. Петровский (НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ»)

Е.В. Глазкова (ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ)

Ф.В. Моисеенко (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,

Т.Ю. Семиглазова (НМИЦ «Онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава РФ»)

Л.Г. Жукова («МКНЦ им. А.С.Логинова» ДЗМ)

Л.В. Болотина («МНИОИ им. П.А.Герцена», филиал ФГБУ НМИЦ Радиологии Минздрава РФ)

Г.Г. Макиев (координатор, НМИЦ «Онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ»)

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ