

№2 ^{Том 12}
2024

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФВ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 ^{Volume 12}
2024

- ❑ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИЗУЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ОБЪЕМОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА, ПРОШЕДШЕГО ПЕРВУЮ ФАЗУ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- ❑ ОЦЕНКА НАУЧНОГО ВКЛАДА УЧЕНЫХ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ ПРЕДМЕТНОЙ ОБЛАСТИ «ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»
- ❑ СТРАТЕГИЯ ВВОДА В ОБРАЩЕНИЕ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕХОДА К ТРЕБОВАНИЯМ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИЗУЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ОБЪЁМОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА, ПРОШЕДШЕГО ПЕРВУЮ ФАЗУ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2024.1>

Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи

Да ✓

Автор 1: НОВИКОВ Игорь Валерьевич

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Магистрант

+7 916 263 2691

igornov89@mail.ru

SPIN-код: 4011-8285

Проведён обзор клинических рекомендаций, выделены ниши, где новая терапия может быть наиболее востребована, по данным статистики и эпидемиологии рассчитаны количества пациентов для применения «АнтионкоРАН-М»

Автор 2: АЛЕКСЕЕНКО Ирина Васильевна

ООО «Генная Хирургия»

Генеральный директор

+7 926 597 8405

irina.alekseenko@mail.ru

SPIN-код: 6827-4693

Scopus: 54408175400

Описана изучаемая технология – препарат: «АнтионкоРАН-М» (механизм действия, режим введения и данные доклинических исследований).

Автор 3: КОНДРАТЬЕВА София Алексеевна

ООО «Генная Хирургия»

Научный сотрудник

+7 916 950 7591

sofia.a.kondr@gmail.com

SPIN-код: 4663-6141

Orchid: 0000-0002-1354-5275

Scopus: 56422188800

ResearcherID: ABB-3389-2020

Описаны группы пациентов и результаты 1 фазы клинического исследования препарата «АнтионкоРАН-М»

Автор 4: КОКШАРОВ Максим Олегович

ООО «Генная Хирургия»

Научный сотрудник

+7 961 769 7651

m.o.koksharov@gmail.com

Проведена валидация описанных групп пациентов с врачами-онкологами из ведущих федеральных центров

Автор 5: ЯГУДИНА Роза Исмаиловна

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Профессор кафедры организации

лекарственного обеспечения и фармакоэкономики

+7 903 722 3856

yagudina@inbox.ru

SPIN-код: 4110-1389

ORCID: 0000-0002-9080-332X

Scopus ID: 6507032002

Researcher ID: L-3504-2014

Оценка методологии проведения исследования

Цель исследования: определить ниши для изучения препарата российского противоопухолевого препарата «АнтионкоРАН-М» (МНН Стимотимеген кополимерплазмид) в рамках клинических исследований 2 и 3 фазы и дальнейшего применения в медицинской практике.

Материалы и методы: в ходе исследования был проведён обзор клинических рекомендаций МЗ РФ и NCCN по ведению ряда онкологических заболеваний, в лечении которых потенциально может применяться препарат «АнтионкоРАН-М». При дальнейшем анализе были выделены группы пациентов, отличающиеся друг от друга количеством доступных опций терапии, а также уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств для данных опций. Далее, описание выделенных групп пациентов было провалидировано с врачами-онкологами из ведущих федеральных центров и отмечены характеристики пациентов, наиболее остро нуждающихся в новых эффективных опциях терапии. Затем, по данным статистики и эпидемиологии, был спрогнозирован объём популяции в каждой из выделенных групп к предполагаемому моменту выхода препарата на рынок.

Результаты: было установлено, что оптимальными нишами для изучения препарата «АнтионкоРАН-М» в рамках КИ 2 фазы будут неоперабельные стадии следующих злокачественных новообразований: саркома мягких тканей для применения в 3+ линии и, частично, во 2й линии; меланома в комбинации с иммунотерапией (ИТ) во 2+ линии у пациентов с немутированным статусом BRAF и KIT; опухоли головы и шеи (ОГШ) в качестве неоадьювантной терапии при непереносимости препаратов платины; рак шейки матки (РШМ) в рецидиве на локально-распространённой стадии. Прогнозируемое количество пациентов в данных группах, ежегодно нуждающихся в инновационной терапии, может составить суммарно более 1300 для орфанных заболеваний: саркомы и меланомы. В ОГШ и РШМ может насчитываться более 5000 пациентов – потенциальных кандидатов на терапию препаратом «АнтионкоРАН-М».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка потенциала медицинской технологии, объём потребления, генная терапия, саркома, меланома, рак шейки матки, опухоли головы и шеи

ОПИСАНИЕ ОЦЕНИВАЕМОЙ ТЕХНОЛОГИИ

На современном этапе развития биомедицины происходит внедрение в клиническую практику новой терапевтической стратегии – генной терапии. Данный подход основан на доставке регулируемого генетического материала в клетки организма, в результате которой обеспечивается необходимый терапевтический эффект. Генная терапия относится к широкой терапевтической группе, характеризующейся как передовые терапевтические лекарственные средства. Данное направление в лечении заболеваний рассматривается как перспективное, о чем свидетельствует растущий интерес, активность разработок генотерапевтических препаратов и ежегодный рост с 1989 года количества клинических исследований, оценивающих генную терапию [1, 2].

Препарат «АнтионкоРАН-М» является генотерапевтическим противоопухолевым средством. Он содержит плазмидную ДНК HSVtk-hGM-CSF (pTKhGM), которая вводится в опухоль. Плазмидная ДНК заключена в полимерный носитель – блок-сополимер. Терапия препаратом происходит в две стадии: вводится сам препарат, а затем начинается введение пролекарства ганцикловир. Препарат доставляет гены тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSVtk) и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора человека (GM-CSF) в опухолевые клетки, чтобы обеспечить продукцию фермента тимидинкиназы вируса простого герпеса и цитокина гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора человека. Под действием фермента тимидинкиназы происходит фосфорилирование ганцикловира, ганцикловир-трифосфат способен встраиваться в растущую цепь ДНК, ингибировать процессы клеточного деления и приводить к гибели раковых клеток. GM-CSF стимулирует рост и развитие клеток миелоидного ряда и индуцирует противоопухолевый иммунный ответ. В результате действия препарата может происходить разрушение опухоли и контроль роста опухолевых очагов с помощью иммунного надзора. [18-20]

В ходе ДКИ были оценены биологические свойства препаратов, противоопухолевое действие на моделях опухолей, фармакокинетика, общая и иммунотоксичность, а также фармакологическая безопасность. Комбинация препарата «АнтионкоРАН-М» с пролекарством ганцикловир и лучевой терапией показала высокую эффективность в лечении саркомы и опухолей других органов. Результаты исследований на мышах и ксенографтах опухолей человека подтверждают возможность примене-

ния препарата «АнтионкоРАН-М» в комбинации с лучевой терапией для клинических испытаний.

Цитотоксическая активность в системе in vitro препарата «АнтионкоРАН-М» в присутствии пролекарства ганцикловир (препарат Цимевен) была отмечена на культурах раковых клеток мыши и человека, в частности на модели саркомы S37, меланомы B16, карциномы шейки матки PSHM5. карциноме легкого Льюис LLC. [21, 22]

В КИ 1 фазы были включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом солидной опухоли и/или ее метастазами (саркома, меланома, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак шейки матки, рак вульвы, рак полового члена, рак анального канала, рак головы и шеи). В ходе исследования изучались безопасность и переносимость различных доз и режимов введения препарата «АнтионкоРАН-М» у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом солидной опухоли и/или ее метастазами. Кроме того, в ходе исследования были изучены фармакокинетические параметры и терапевтическое действие препарата «АнтионкоРАН-М», а также биологические маркеры в крови пациентов и ткани опухоли после применения препарата.

Хотя, оценка эффективности препарата не являлась целью КИ 1 фазы, в исследовании проводилась предварительная оценка терапевтического действия препарата «АнтионкоРАН-М» согласно критериям RECIST 1.1 на 30 и 90 день с начала терапии: с помощью КТ/МРТ изучались опухолевые узлы, в которые вводился и не вводился исследуемый препарат. По полученным данным определялся общий ответ на терапию для каждого пациента.

Для 8 пациентов отмечалась стабилизация заболевания после курса «АнтионкоРАН-М» на День 30, для двух из них в дальнейшем зафиксирован частичный ответ на День 90.

За время проведения КИ у испытуемых не было обнаружено никаких серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата «АнтионкоРАН-М», и не было отмечено ни одного случая дозолимитирующей токсичности. Изученные в ходе 1 фазы КИ переносимые дозы и профиль безопасности препарата позволили сделать вывод о целесообразности проведения КИ 2 фазы для дальнейшего изучения эффективности и безопасности. [20]

ПОИСК НИШ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ОПЦИЙ ЛЕЧЕНИЯ

В рамках КИ 1 фазы невозможно было собрать достаточно данных, для какой группы пациентов препарат будет обладать большей эффективностью, и, кроме того, отсутствует база для анализа закономерностей по данному виду лечения: генотерапевтические препараты пока не применяются в РФ и не получили широкого распространения в мире. Поэтому по промежуточным итогам КИ 1 фазы, доклиники и консультаций с экспертами ведущих федеральных центров (НМИЦ Блохина, НМИЦ Петрова, НМИЦ Кулакова, НМИЦ Алмазова), были отобраны 4 локализации, характеризующиеся как благоприятным прогнозом в отношении терапии «АнтионкоРАН-М», так и высокой потребностью в новых методах терапии ввиду дефицита доступных опций для лечения пациентов в отдельных линиях терапии или при наличии определённого мутационного статуса опухоли: саркомы, меланома, рак головы и шеи и рак шейки матки.

В клинической практике препарат «АнтионкоРАН-М» предполагается вводить интратуморально, поэтому группы пациентов были ограничены опухолями, введение в которые препарата возможно исходя из их расположения, размера и глубины метастазирования (преимущественно рассматривались пациенты 2-3 стадии и 4а стадии без удалённых очагов метастазирования).

Чтобы определить, для каких групп пациентов среди данных локализаций и стадий имеется наименьшее количество доступных опций терапии с учётом уровня убедительности рекомендаций и достоверности доказательств для применения данных опций, был проведён анализ клинических рекомендаций МЗ РФ, рекомендаций NCCN и методических рекомендаций по терапии рака головы и шеи [3-6]

По данным статистики [7] по каждой из этих нозологий было рассчитано количество пациентов, отвечающих критериям для возможности применения «АнтионкоРАН-М». Далее были рассчитаны количества пациентов в разных группах с различными клиническими состояниями, линиями терапии и применяемыми препаратами, в том числе те, где потенциально применение новой опции терапии, в случае получения доказательств её эффективности во 2-3 стадиях КИ, будет наиболее востребованным.

Описание подходов к выбору потенциальных ниш для применения «АнтионкоРАН-М» и расчёт количеств пациентов для каждой локализации представлен в разделах ниже. При этом расчёт размера целевых популяций спрогнозирован на различные периоды (2024-2031): для орфанных заболеваний (саркомы и меланомы) предполагается более раннее появление препарата в обращении, а для РГШ и РШМ можно рассчитывать на получение данных по эффективности и регистрацию показаний уже после выхода препарата на рынок

1. Саркомы

1.1 Общая характеристика заболевания

В недавно проведённом обзоре, саркомы, группа злокачественных опухолей соединительной ткани, названы одной из нозологий с самым высоким уровнем невыполненных медицинских потребностей (unmet need). Это означает, что существующие методы диагностики, лечения и поддержки пациентов с саркомой не полностью удовлетворяют потребности этой категории пациентов. [11]

В России ежегодно выявляется около 3000 новых случаев саркомы, заболеванию присвоен орфанный статус – редкие заболевания, требующие особого внимания и исследований, и имеющие отличные от остальных подходы к лекарственному обеспечению. [9,10]

1.2 Определение потенциальной группы пациентов для применения «АнтионкоРАН-М»

Согласно клиническим рекомендациям (КР), утверждённым научно-практическим советом МЗ РФ, I стадия саркомы обычно поддаётся хирургическому иссечению, так как опухоль ограничена в размерах и не распространяется на другие ткани или органы. II стадия также может быть подходящей для хирургического вмешательства, хотя иногда может потребоваться комбинированное лечение, включающее химиотерапию или лучевую терапию.

Таким образом, части пациентов II стадии и пациентам III-IV стадий преимущественно рекомендована лекарственная терапия. Однако для пациентов с глубоким метастазированием (IVc стадия) не ожидается системного эффекта от внутриопухолевого введения препарата, поэтому потенциал для применения терапии отмечается в III и, частично II и IV стадиях.

По последним доступным эпидемиологическим данным (по 2021 год), в 2021 году насчитывалось 3150 пациентов с саркомами [9]. При этом, по международным данным только 11% пациентов получают 3 и более линий терапии, а 57% пациентов получают всего 1 линию терапии [12]. С учётом трендов роста уровня диагностики, было смоделировано количество пациентов на период до 2027 года (предполагаемого срока окончания КИ 2 фазы препарата «АнтионкоРАН-М»). Количество пациентов с локально распространённым раком, являющимся мишенью для лекарственной терапии, было рассчитано в соответствии с рекомендациями экспертов как полная III стадия и 1/2 от II и IV стадий. Смоделированные потенциальные количества пациентов представлены в таблице 1.

1.3 Текущие методы терапии потенциальных групп пациентов и ниша для применения «АнтионкоРАН-М»

Согласно КР «Саркома мягких тканей (C49). 2020г.», рекомендуется проведение химиотерапии как основного метода лечения диссеминиро-

ванного процесса при мягкотканых саркомах. При этом, в первой линии используются режимы, содержащие в монотерапии или в комбинации преимущественно доксорубин, изофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин и др. [3]

Во второй линии рекомендуется назначать таргетный препарат пазопаниб (за исключением липосарком и GIST). [3] Пазопаниб является единственным таргетным препаратом, имеющим зарегистрированное показание к лечению сарком и при этом входящим в ЖНВЛП. [13] При этом, согласно рекомендациям NCCN, применение пазопаниба также допустимо в 1 линии терапии. [7]

Среди других таргетных препаратов, для лечения дерматофибросарком и агрессивного фиброматоза рекомендуется применять иматиниб, а для липосарком – эрибуллин и трабектедин. Для ряда редких сарком применяется ещё несколько таргетных препаратов, не имеющих соответствующего зарегистрированного показания в инструкции по медицинскому применению (офф-лейбл) и средне-низкий уровень доказательности.

В 3+ линиях набор терапевтических опций ограничен. Рекомендуется офф-лейбл применение сорафениба и сунитиба с уровнем убедительности В-С и доказательности 3-4. Эти данные, а также мнение экспертов указывают на фактическое отсутствие специфических лекарственных препаратов, направленных на молекулярные мишени в раковых клетках, для лечения саркомы на данной стадии заболевания.

Поэтому первичной нишей для применения «АнтионкоРАН-М» в саркомах может являться 3+ линия, после перенесённого ХТ и таргетного лечения. В дальнейшем, при формировании доказательной базы об эффективности и накоплении опыта реальной клинической практики, препарат имеет потенциал для пенетрации в более ранние линии.

Схематично пацентопотоки для 2+ линий соответственно, отображены на рисунке 1.

Таким образом, более 150 пациентов ежегодно нуждаются в новых эффективных опциях для терапии сарком мягких тканей в 3 линии. Помимо рутинной химиотерапии, во 2 линии применяется только одна зарегистрированная и включённая в перечень ЖНВЛП опция терапии, поэтому среди более чем 600 нуждающихся в лечении после рецидива пациентов, для значимой доли мог бы быть востребован «АнтионкоРАН-М» при демонстрации значимых значений показателей эффективности в КИ 2 и 3 фазы.

2. Меланома

2.1 Общая характеристика заболевания

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланины. Одна из наиболее опасных злокачественных опухолей, часто рецидивирующая и метастазирующая почти во все органы. Особенностью является слабая реакция организма или её отсутствие, из-за чего меланома зачастую стремительно прогрессирует. [4]

Заболееваемость меланомой кожи неуклонно растёт во всем мире, так, например, в РФ за период с 2001–2021 гг. распространённость меланомы на 100 тыс. населения увеличилась в 1,5 раза. Ежегодно в России с меланомой впервые сталкивается 12 тысяч человек (5 тысяч мужчин и 7 тысяч женщин), что составляет 5-8 человек на 100 000 населения для

Таблица 1. Эпидемиология сарком мягких тканей [9,12,14]

Table 1. Epidemiology of soft tissue sarcomas

Нозология		2021	2022	2023	2027
Заболееваемость саркомы мягких тканей (C47-C49), N		3150	3 197	3 245	3 444
Прогнозируемый годовой прирост, %		1%	2%	2%	2%
Морфологическая верификация, N	97%	3 056	3 101	3 148	3 341
	I	972	996	1 020	1 123
	II	822	831	840	879
Распределение по стадиям, N	III	636	642	648	675
	IV	486	490	494	511
	не выявлено	141	143	145	154
Местнораспространенный/метастатический рак, кол-во пациентов	III+1/2 II и IV стадии	1 383	1 397	1 412	1 472
Пациенты, перешедшие на 2 линию терапии	43%	595	601	607	633
Пациенты на 3 линии терапии	11%	152	154	155	162

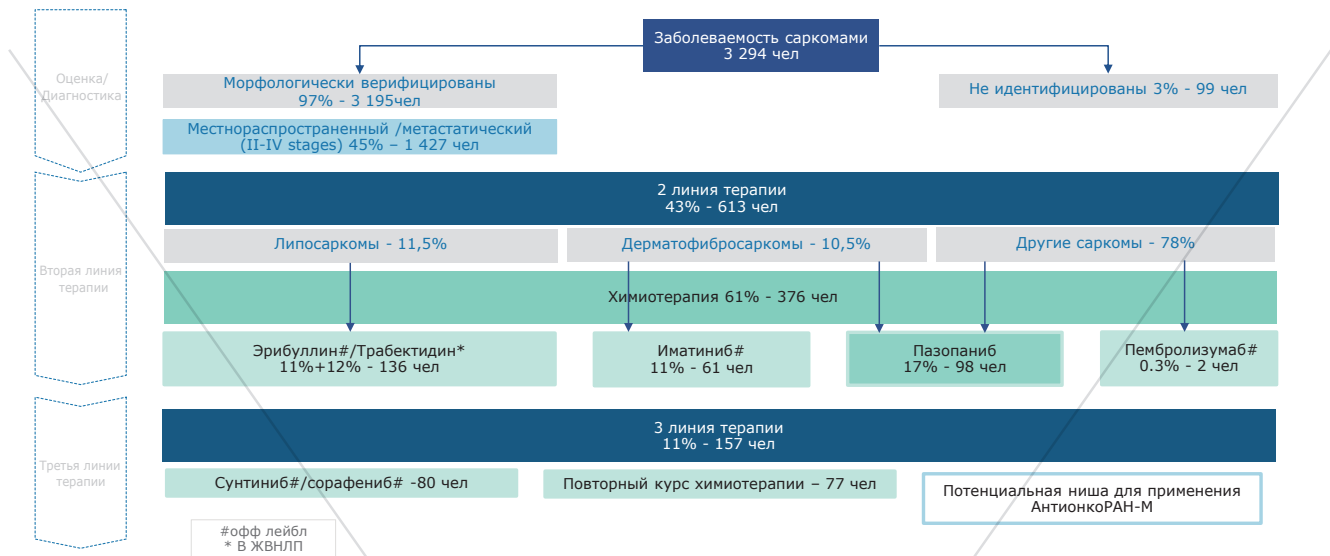


Рисунок 1. Прогноз пациентопотока 2+ линии терапии сарком в РФ в 2024 году [3,9,12,13]
Figure 1. Forecast of patient flow of 2+ lines of therapy for sarcomas in the Russian Federation in 2024

обоих полов. [9]

Меланома характеризуется генетической нестабильностью, что приводит к высокой частоте мутаций и молекулярной разрозненности. Наиболее часто встречаются мутации в генах BRAF (~50%), NRAS (~20%), KIT (~2%). У около 28% пациентов мутационный статус отсутствует. Результаты молекулярно-генетических исследований ложатся в основу определения тактики лечения пациентов. [4,8,15]

2.2 Определение потенциальной группы пациентов для применения «АнтионкоРАН-М» и текущие методы терапии

Согласно клиническим рекомендациям по терапии меланомы кожи и слизистых оболочек, 2020 года следует рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов меланомой кожи 0–III стадии. В связи с чем основной популяцией пациентов выбраны пациенты с метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная – IV), а также пациенты III A/B с высоким и промежуточным риском прогрессирования.

Всем пациентам с III стадией рекомендуется проведение МГИ на предмет мутаций в генах для определения тактики лечения. Стандартом терапии для мутаций BRAF в первой линии является монотерапия/комбинация ингибиторов протеинкиназы (дабрафениб/вемурафениб) или иммунотерапии (ниволумаб/ипилимумаб). Для мутаций в генах KIT стандартом первой линии является также монотерапия или комбинация ИТ. [4,8] В 1-3 линиях лечения пациентов с мутациями в

генах BRAF/KIT показали свою эффективность и широко используются ИПК ингибиторы, ИТ и стандартные методы химиотерапии, поэтому «АнтионкоРАН-М» для таких пациентов может быть апробирован либо в комбинации с ИТ, либо в 4 и более поздних линиях.

Пациенты с мутацией NRAS и пациенты, у которых не обнаружены мутации в генах вариантами терапии являются либо цитотоксическая химиотерапия, либо ИТ. Соответственно нишей для «АнтионкоРАН-М» может являться как пациенты потерявшие ответ (2+ линия), так и непредлеченные пациенты в первой линии в комбинации с ИТ. Как видно, у этой группы меньше возможных терапевтических альтернатив, поэтому она выглядит предпочтительной для начала изучения и применения препарата.

Схематично методы лечения пациентов в зависимости от мутационного статуса во 2+ линии при с местнораспространенной, метастатической и нерезектабельной меланомой кожи представлено на рисунке 2.

Таким образом потенциальным сегментом для применения препарата «АнтионкоРАН-М» может быть метастатическая (IIIC/D нерезектабельная – IV), а также местнораспространенная (III A/B) с высоким и промежуточным риском прогрессирования меланома кожи после хотя бы одной линии ИТ и/или химиотерапии у пациентов с NRAS или невыявленными мутациями в виде монотерапии или в комбинации с ИТ (2+ линия). В год около 600 новых пациентов в РФ соответствуют характеристикам описанной группы и могут нуждаться в дополнительных опциях терапии.

Таблица 2. Эпидемиология меланомы кожи и слизистых оболочек
Table 2. Epidemiology of melanoma of the skin and mucous membranes

Нозология		2021	2022	2023	2027
Заболелаемость меланома (C43), N		11 283	11 621	11 970	13 472
Прирост, %		13%	3%	3%	3%
Морфологически верифицировано, N		11 181	11 517	11 862	13 351
Распределение по стадиям, N	I	4 025	4 135	4 247	4 726
	II	4 864	5 021	5 184	5 888
	III	1 230	1 273	1 311	1 475
	IV	950	979	1 008	1 135
	Не выявлено	101	104	107	120
Местнораспространенный/метастатический рак, кол-во пациентов	III и IV стадии	2 281	2 355	2 426	2 730
Наличие мутации в гене BRAF	50%	1 141	1 178	1 213	1 365
Наличие мутации в гене NRAS	20%	456	471	485	546
Наличие мутации в гене KIT	2%	46	47	49	55
Без мутаций в генах BRAF, KIT и NRAS	28%	639	659	679	764

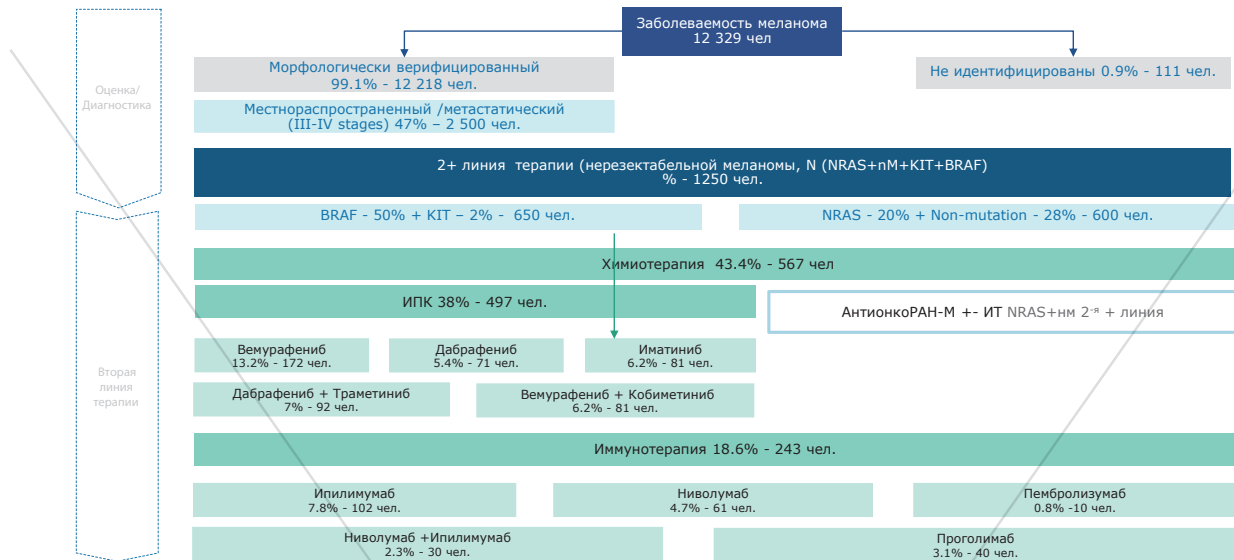


Рисунок 2. Прогноз пациентопотока 2+ линии терапии меланомы в РФ в 2024 году [4, 9, 15, 16]
Figure 2. Forecast of patient flow of 2+ lines of melanoma therapy in the Russian Federation in 2024

3. Опухоли головы и шеи (ОГШ)

3.1 Общая характеристика заболевания

В совокупности ОГШ являются одним из наиболее распространенных видов рака, который затрагивает ткани и органы в области головы и шеи. Этот вид рака может включать различные типы опухолей, таких как рак гортани, рак носоглотки, рак щитовидной железы и другие. [6]

Ежегодно в РФ выявляются более 21000 новых случаев ОГШ, что превышает количество случаев рака почки, мочевого пузыря и других значимых заболеваний. Это свидетельствует о серьезности проблемы и необходимости уделить особое внимание диагностике, профилактике и лечению данного заболевания. [9]

Патерны лечения ОГШ могут варьироваться в зависимости от стадии заболевания, его локализации и характеристик опухоли. Однако основными методами терапии являются хирургическое удаление опухоли, радиотерапия и химиотерапия. В некоторых случаях может быть применена комбинированная терапия для достижения наилучших результатов. [6]

3.2 Определение потенциальной группы пациентов для применения «АнтиОнкоРАН-М» и текущие методы терапии

Потенциал для применения «АнтионкоРАН-М» в ОГШ в первую очередь можно отметить у пациентов, которым показана лекарственная терапия, но при этом имеется дефицит возможных опций лечения.

Несмотря на то, что 1 и 2 стадии поддаются хирургической резекции опухоли, около половины пациентов в 2 стадии нуждаются в неoadъю-

вантной терапии (индукции).

В неoadъювантной терапии рака головы и шеи, наряду с другими методами лечения, согласно клиническим рекомендациям, используется комбинация химиотерапии (ХТ) и цисплатина. Эта стратегия лечения позволяет достичь более эффективного контроля над опухолью перед проведением оперативного вмешательства. [6]

Однако порядка 33% пациентов имеют противопоказания к препаратам платины. Поэтому терапия в качестве индукции при хирургической терапии является потенциальной нишей для применения препарата у части пациентов «АнтионкоРАН-М» на 2 стадии ОГШ. [17]

В распространенных III и IVa-b стадиях рака головы и шеи применяются различные методы лечения, включая химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (РТ). Одним из наиболее часто используемых режимов является комбинация ХТ и РТ с использованием платиносодержащих препаратов, реже ИТ.

Лекарства на основе платины, такие как цисплатин и карбоплатин, являются стандартным лечением для этого типа рака. Однако некоторые пациенты могут испытывать серьезные побочные эффекты от этих препаратов или иметь противопоказания к их использованию. Пациенты, у которых невозможно применение лекарств на основе платины для лечения рака головы и шеи, сталкиваются с ограниченным выбором терапии. [6]

На IVc стадии для пациентов с ОГШ широко применяется ИТ в качестве монотерапии или в комбинации с другими методами лечения.

На III и IVab стадиях – доступных опций меньше. Пациенты в течение нескольких линий терапии получают преимущественно различные схе-

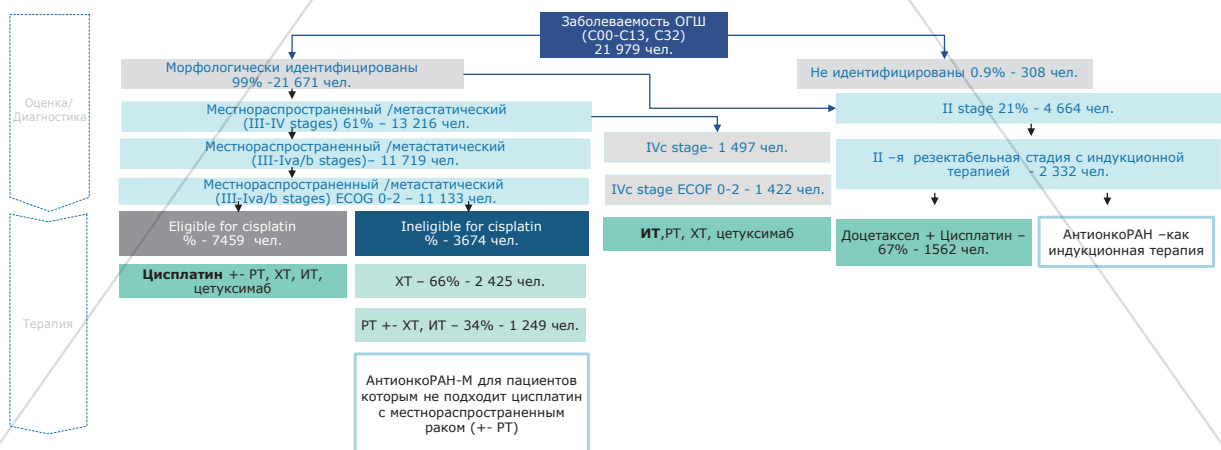


Рисунок 3. Прогноз пациентопотока 2+ линии терапии ОГШ в РФ в 2024 году [6, 9, 17]
Figure 3. Forecast of patient flow of 2+ lines of therapy for HS in the Russian Federation in 2024

мы ХТ с или без РТ. Реже – ИТ. Схематично это представлено на рисунке 3.

Анализ вышеизложенного и консультации с экспертами в области лечения ОГШ, позволили сформулировать потенциальные области применения для «АнтионкоРАН-М»:

Локально распространённый неоперабельный рак, III-IVaB стадии, ECOG 0-2, при невозможности применения препаратов платины, в том числе в комбинации с РТ. При старте назначений по данному показанию в качестве терапии во 2+ линии «АнтионкоРАН-М» в монотерапии или в комбинации с РТ будет являться альтернативой ХТ для более чем 2400 пациентов.

Неoadьювантная терапия при невозможности применения препаратов платины: потенциал – более 750 пациентов с ОГШ на II стадии.

4. Рак шейки матки (РШМ)

4.1 Общая характеристика заболевания

Заболеваемость РШМ в РФ составляет более 15 тысяч случаев ежегодно, что превышает значение аналогичного показателя у женщин по раку пищевода, печени, яичников и многих других значимых нозологий.

По эпидемиологическим данным, среди всех ЗНО, РШМ занимает пятое место в РФ по заболеваемости у женщин (4,9% в 2022 году).

Ежегодно от РШМ умирает более 5,5 тыс человек, что входит в 10 самых распространённых причин смертности от ЗНО у женщин. [9]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ «АНТИОНКОРАН-М» И ТЕКУЩИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Согласно клиническим рекомендациям и результатам консультаций с экспертами-онкологами выявлено, что релевантной клинической картиной для применения «АнтионкоРАН-М» во 2+ линии будут характеризоваться пациенты с невозможностью хирургического лечения, но при этом с отсутствием обширного метастазирования, то есть пациенты с IIb-IVaе стадиями по FIGO. [5]

Для расчёта количественных характеристик популяции пациентов с РШМ, был проведено соответствие стадийности по FIGO к классификации TNM, на которой основан расчёт популяции. Таким образом, для расчёта объёма потенциальной группы была пациенты III стадии и частично II и IV стадии, что соответствует переводу стадий по FIGO в классическую стадийность. В 2021 году в РФ было диагностировано более 6000 таких пациентов [9, 23]. На 2024, согласно трендам заболеваемости РШМ, прогнозируется сравнимое количество пациентов.

При прогрессировании заболевания у пациенток с РШМ на фоне проведения 1-й линии ХТ или менее, чем через 6 месяцев после последнего курса платиносодержащей ХТ рекомендовано проведение 2-й линии ХТ. Из таргетных препаратов в данной ситуации рекомендован только бевацизумаб офф-лейбл, в том числе в сочетании с платиной и ХТ до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности. [9]

Соответственно, потенциальной областью применения препарата «АнтионкоРАН-М» при РШМ может являться 2+ линия лечения локально-распространённого рака (более 4000 пациентов в 2024), в которой существует дефицит доступных опций терапии, которые могли бы являться альтернативой повторному курсу ХТ, имея преимущества в эффективности и/или в безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор нозологии, групп пациентов и этапности их изучения в рамках 2 фазы КИ напрямую влияют на сроки доступа пациентов к терапии, дальнейшей востребованности препарата рынке. Поэтому, при отсутствии однозначных указаний на то, что новый вид терапии будет в большей степени эффективен или безопасен при одном виде опухолей, чем при другом, имеет смысл ориентироваться на существующие виды лечения разных когорт пациентов и их эпидемиологические характеристики.

При проведении настоящей работы было установлено, что оптимальными нишами для изучения препарата «АнтионкоРАН-М» в рамках КИ 2 фазы будут неоперабельные стадии следующих злокачественных новообразований: саркома мягких тканей для применения в 3+ линии и, частично, во 2й линии; меланома в комбинации с иммунотерапией (ИТ) во 2+ линии у пациентов с немутированным статусом BRAF и KIT; опухоли головы и шеи (ОГШ) в качестве неoadьювантной терапии при непереносимости препаратов платины; рак шейки матки (РШМ) в рецидиве на локально-распространённой стадии.

При этом приоритетными для изучения являются орфанные заболевания: саркома и меланома. Для отмеченных в настоящей публикации групп пациентов в клинических рекомендациях обозначен минимальный набор возможных опций терапии, а уровень убедительности рекомендаций и достоверности доказательств для этих опций зачастую является низким. Поэтому, в случае демонстрации убедительных данных по эффективности в рамках 2 фазы КИ и получения регистрации с условием, препарат мог бы уже апробироваться в практике.

После получения успешного опыта применения в данных нозологиях, «АнтионкоРАН-М» целесообразно изучить среди более обширных когорт пациентов у которых также наблюдается дефицит доступных терапевтических альтернатив в поздних линиях либо в рамках неoadьювантной терапии: ОГШ и РШМ.

Прогнозируемое количество пациентов в данных группах, ежегодно нуждающихся в дополнительных терапевтических альтернативах с отличным от существующих действием, может составить суммарно более 1300 для орфанных заболеваний: саркомы и меланомы. В ОГШ и РШМ может насчитываться более 5000 пациентов – потенциальных кандидатов на терапию препаратом «АнтионкоРАН-М». В настоящей публикации приведён прогноз количества пациентов каждой потенциальной для применения «АнтионкоРАН-М» группы на 2024 год, при этом авторы предполагают сравнимую эпидемиологическую картину в годах возможного начала использования препарата в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beltinger C., Fulda S., Kammertoens T., Meyer E., Uckert W., Debatin K.M. Herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir-induced apoptosis involves ligand-independent death receptor aggregation and activation of caspases. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999; 96: 8699-8704.
2. Cerullo V, Pesonen S, Diaconu I, Escutenaire S, Arstila PT, Ugolini M, Nokisalmi P, Raki M, Laasonen L, Särkioja M, Rajеcki M, Kangasniemi L, Guse K, Helminen A, Ahtiainen L, Ristimäki A,

ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ

Что уже известно об этой теме?

1. Российский противоопухолевый генный препарат «АнтионкоРАН-М» (МНН Сти-мотиммаген кополимерплазмида), пройдя доклинические испытания продемонстрировал противоопухолевую активность в отношении ряда солидных опухолей.
2. В клинических рекомендациях по ведению ряда злокачественных новообразований описаны группы пациентов, в поздних линиях терапии которых имеется дефицит доступных опций. Ввиду предлеченности или мутационного статуса опухолей для таких пациентов отсутствуют данные высокой убедительности/доказательности по эффективности имеющихся методов терапии.

Что нового дает статья?

1. Был проведён обзор клинических рекомендаций МЗ РФ и NCCN и выделены группы пациентов, имеющие наименьшее число доступных опций терапии с высоким уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств, у которых также потенциально «АнтионкоРАН-М» с учётом режима применения препарата.
2. Прогнозируемое количество пациентов в рассмотренных группах, ежегодно нуждающихся в инновационной терапии, может составить суммарно более 1300 для орфанных заболеваний: саркомы и меланомы. В опухолях головы и шеи и РШМ может насчитываться более 5000 пациентов – потенциальных кандидатов на терапию препаратом «АнтионкоРАН-М».

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

1. Описаны группы пациентов, для которых наиболее целесообразно изучать препарат в рамках КИ 2 и 3 фазы для ускорения появления дополнительной терапевтической альтернативы у пациентов, наиболее остро нуждающихся в дополнительных опциях лечения.
2. Рассчитанные количества пациентов – потенциальных кандидатов для будущего применения «АнтионкоРАН-М» в клинической практике позволит планировать инвестиции и производство препарата, что может ускорить доступ пациентов к новой терапии.

HIGHLIGHTS

What is already known about this subject?

1. Russian innovative drug stimotimagen copolymerplasmide has shown antitumor activity in preclinical studies.
2. There is a lack of available options in late lines of therapy of some solid tumors in accordance with clinical guidelines.

What are the new findings?

1. Russian and NCCN guidelines review were provided and patient groups with high unmet need were highlighted for further research of stimotimagen copolymerplasmide usage.
2. Annual number of patients with high unmet need was forecasted: over 1300 in orphan diseases (sarcomas and melanomas) and over 5000 for 2+ lines of head&neck and cervical cancer.

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

1. Described groups of patients with high unmet need could be prioritized for Phase II and III pf clinical studies.
2. Calculated number of patients in highlighted groups allows to plan investments and development of drug to accelerate access of patients with high unmet need to innovative therapy.

3. Клинические рекомендации по саркомам мягких тканей 2020 года. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/76_1. Дата обращения: 23.03.2024 г./ Klinicheskie rekomendacii po sarkomam myagkih tkanej 2020 goda. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/76_1. Data obrashcheniya: 23.03.2024
4. Клинические рекомендации по меланоме 2023 года. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3. Дата обращения: 23.03.2024 г./ Klinicheskie rekomendacii po melanome 2023 goda. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3. Data obrashcheniya: 23.03.2024
5. Клинические рекомендации по раку шейки матки 2020 года. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1. Дата обращения: 23.03.2024 г./ Klinicheskie rekomendacii po raku shejki матки 2020 goda. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1. Data obrashcheniya: 23.03.2024
6. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):93-108. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06> / Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu zlokachestvennyh opuholej golovy i shei. Zlokachestvennye opuholi. 2020;10(3s2-1):93-108. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06>
7. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>
8. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021 DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0018>
9. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 2022./ Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod redakciej A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. 2022.
10. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> Дата обращения: 23.03.2024
11. Albrecht B, Alfano S, Keane H, Yang G. Delivering innovation: 2020 oncology market outlook. September 2020. Accessed June 1, 2023. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/delivering-innovation-2020-oncology-market-outlook>
12. Saurabh P. Nagar, Daniel S. Mytelka, Sean D. Candrilli. Treatment Patterns and Survival among Adult Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Medical Record Review in the United Kingdom, Spain, Germany, and France. 2018.
13. <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>, Дата обращения: 23.03.2024
14. Eric K. Singhi, MD, Donald C. Moore, PharmD. Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review Of Treatment and New Pharmacotherapies. P T. 2018
15. Sandro Pasquali 1, Andreas V Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018
16. I. Márquez-Rodas, A. Arance, A. Berrocal. A retrospective chart review study describing metastatic melanoma patients profile and treatment patterns in Spain. Clinical and Translational Oncology. 2019
17. Fatemeh Atashi, Nafiseh Vahed, Parya Emamverzizadeh, Drug resistance against 5-fluorouracil and cisplatin in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2021
18. И. В. Алексеенко, В. В. Плешкан, А. И. Кузьмич. Ген-иммунная терапия рака. Подходы и проблемы. Генетика, 2022, Т. 58, № 5, стр. 491-508/ I. V. Alekseenko, V. V. Pleshkan, A. I. Kuz'mich. Gen-immunnaya terapiya raka. Podhody i problemy. Genetika, 2022, T. 58, № 5, str. 491-508
19. Irina V Alekseenko, Eugene V Snezhkov, Igor P Chernov. Therapeutic properties of a vector carrying the HSV thymidine kinase and GM-CSF genes and delivered as a complex with a cationic copolymer. Journal of Translational Medicine, 2015, 13:78
20. Протокол NT1GSA. Открытое многоцентровое исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики различных доз препарата АнтионкоРАН-М на фоне инфузий препарата Цимевен® (ганцикловир) у пациентов с солидными опухолями поздних стадий. 612 04.10.202/ Protokol NT1GSA. Otkrytoe mnogocentrovoye issledovanie bezopasnosti, perenosimosti i farmakokinetyki razlichnykh doz preparata AntionkoRAN-M na fone infuziy preparata Cimeven® (ganciklovir) u pacientov s solidnymi opuholyami pozdnykh stadij. 612 04.10.2021
21. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.В., Алексеенко И.В.. Экспериментальная генная суицидная противоопухолевая терапия: разработка эффективной схемы лечения на модели саркомы мыши. Biofarmaceuticheskiy zhurnal. Tom 8, № 2 (2016)/ Bezborodova O.A., Nemcova E.R., Venediktova Yu.V., Alekseenko I.V.. Eksperimental'naya gennaya suicidnaya protivopuholevaya terapiya: razrabotka effektivnoy skhemy lecheniya na modeli sarkomy myshi. Biofarmaceuticheskiy zhurnal. Tom 8, № 2 (2016)
22. Алексеенко И.В. Терапевтический эффект совместной экспрессии генов тимидинкиназы вируса простого герпеса и гм-к-сф в опухолях.: автореф. дис. кан. биол. наук. – М.: 2013. – 27 с./ Alekseenko I.V. Terapevticheskiy effekt sovmestnoy ekspressii genov timidinkinazy virusa prostogo gerpesa i gm-ksf v opuholyah.: avtoref. dis. kan. biol. nauk. – М.: 2013. – 27 s.
23. Milagros Otero, Alicia Mesa-Álvarez, Olivera Nikolic. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. Insights into Imaging, 2019. 10:19.

ASSESSING THE POSSIBILITIES OF STUDYING THE THERAPEUTIC POTENTIAL AND POTENTIAL VOLUMES OF CONSUMPTION OF AN INNOVATIVE GENE ANTITUMOR DRUG THAT HAS PASSED THE FIRST PHASE OF CLINICAL TRIALS

All authors have read and approved the final version of the manuscript
Yes ✓

Author 1: NOVIKOV Igor Valerievich
First Moscow State Medical University
named after. I. M. Sechenov. Master's student

+7 916 263 2691
igornov89@mail.ru
SPIN code: 4011-8285
Russian and NCCN guidelines review were provided and number of patients
with high unmet need in sarcomas, melanoma, head&neck and cervical
cancer.

Author 2: ALEKSEENKO Irina Vasilievna

Genetic Surgery LLC
General Director
+7 926 597 8405
irina.alekseenko@mail.ru
SPIN code: 6827-4693
Scopus ID: 54408175400
Mechanism of action, regimen of treatment and preclinical data of stimotima-
gen copolymerplasmide were described.

Author 3: KONDRATYEVA Sofia Alekseevna

Genetic Surgery LLC
Researcher
+7 916 950 7591
sofia.a.kondr@gmail.com
SPIN code: 4663-6141
ORCID: 0000-0002-1354-5275
Scopus ID: 56422188800
Researcher ID: ABB-3389-2020
Patient characteristics and results of Phase I clinical study were provided.

Author 4: KOKSHAROV Maxim Olegovich

Genetic Surgery LLC
Researcher
+7 961 769 7651
m.o.koksharov@gmail.com
Patient groups were validated with key opinion leaders from oncologists.

Author 5: YAGUDINA Rosa Ismailovna

Sechenov University, Moscow, Russia
Professor, Head of Department of organization
of medical provision and pharmacoeconomics
+7 903 722 3856
yagudina@inbox.ru
SPIN code: 4110-1389
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Scopus ID: 6507032002
Researcher ID: L-3504-2014
Evaluation of the research methodology

Goals and objectives: to identify niches for studying the Russian antitumor drug "AntionkoRAN-M" (INN Stimothimagen copolymerplasmid) within the framework of phase 2 and 3 clinical studies and further use in medical practice.

*Materials and methods: during the study, a review of the clinical recommenda-
tions of the Ministry of Health of the Russian Federation and NCCN for the man-
agement of a number of oncological diseases in the treatment of which the drug
"AntionkoRAN-M" could potentially be used was carried out. Further analysis
identified groups of patients that differed from each other in the number of avail-
able treatment options, as well as the level of strength of recommendations and
the reliability of evidence for these options. Further, the description of the selected
groups of patients was validated with oncologists from leading federal centers and
the characteristics of patients most in dire need of new effective treatment options
were noted. Then, according to statistics and epidemiology, the population size
in each of the selected groups was predicted by the expected time of the drug
entering the market.*

*Results: it was found that the optimal niches for studying the drug "Antionko-
RAN-M" within the framework of a phase 2 clinical trial will be the inoperable
stages of the following malignant neoplasms: soft tissue sarcoma for use in the 3+
line and, partially, in the 2nd line; melanoma in combination with immunotherapy
(IT) in 2+ lines in patients with unmutated BRAF and KIT status; head and neck tu-
mors (HNT) as neoadjuvant therapy for platinum intolerance; cervical cancer (CC)
in relapse at a locally advanced stage. The predicted number of patients in these
groups who annually require innovative therapy may total more than 1,300 for
orphan diseases: sarcoma and melanoma. There may be more than 5,000 patients
in the general hospital and cervical cancer - potential candidates for therapy with
the drug "AntionkoRAN-M".*

KEYWORDS: assessment of the potential of medical technology, consumption vol-
ume, gene therapy, sarcoma, melanoma, cervical cancer, head and neck tumors

Финансирование нет ✓
Ограничения нет ✓
Благодарности нет ✓
Конфликт интересов нет ✓
Согласие пациентов на публикацию (только для клинических исследований) Не требуется ✓
Одобрение этического комитета Не требуется ✓
Происхождение статьи и рецензирование
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование
Дата получения статьи редакцией журнала 27.03.24
Дата получения рецензий от двух рецензентов 16.04.2024
Дата получения исправленного варианта 17.05.2024
Дата принятия в печать статьи 12.06.2024

Funding no ✓
Restrictions (if any) no ✓
Acknowledgements no ✓
Conflict of interests no ✓
Patient consent for publication
Not required ✓
Ethics approval Not required ✓
Provenance and peer review
Not commissioned; externally peer reviewed
Date of receipt of the article by the editors of the journal 27.03.24
Date of receipt of reviews from two reviewers 16.04.2024
Date of receipt of the corrected version 17.05.2024
Date of acceptance for publication of the article 12.06.2024