

Глубокоуважаемые коллеги!

Рабочей группой Российского общества клинической онкологии, представленной ведущими отечественными экспертами, завершена разработка критериев оценки клинической значимости применения противоопухолевой лекарственной терапии.

Это было вызвано необходимостью в условиях постоянного роста затрат на проведение терапии и ограниченного финансирования выделить в Клинических рекомендациях RUSSCO наиболее значимые режимы терапии с точки зрения их клинической пользы и вклада в улучшение результатов лечения пациентов с целью проведения последующего фармако-экономического анализа при формировании КР МЗ.

Российское общество клинической онкологии, осознавая острую необходимость решения вышеуказанной проблемы, поддерживает инициативу Министерства здравоохранения Российской Федерации о разработке методологии анализа эффективности лекарственных противоопухолевых препаратов для объективной оценки вклада инновационных высокозатратных и дорогостоящих лекарственных препаратов в снижение смертности от онкологических заболеваний в нашей стране. Разработка и внедрение в практику данной методологии будет способствовать выделению приоритетных лекарственных подходов с точки зрения их клинической значимости и улучшения результатов лечения пациентов.

Разработанные критерии легли в основу шкалы, которая, по мнению экспертной группы, является наиболее объективной и независимой от мнения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов.

Используемая в настоящее время во многих европейских странах шкала Европейского общества медицинской онкологии (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale), по мнению отечественных экспертов, нуждается в ряде серьезных модификаций с целью более объективной и глубокой оценки клинической пользы зарегистрированных терапевтических опций.

Шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед другими шкалами и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии:

- В шкалу интегрирована система интерпретации подгрупповых анализов, что крайне важно для выделения приоритетных подгрупп пациентов, получающих максимальную пользу от назначения инновационной противоопухолевой терапии

- Установлены более жесткие требования к режимам потенциально излечивающей (нео- и адъювантной) лекарственной терапии, которые предполагают снижение смертности от онкологических заболеваний
- Сделан акцент на приоритетную оценку влияния препаратов на продолжительность жизни онкологических пациентов
- Для интерпретации влияния препарата на результаты лечения используется показатель отношения рисков (HR), в отличие от шкалы ESMO, ориентирующейся на нижнюю границу доверительного интервала.

В соответствии с предлагаемой шкалой все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на следующие категории:

1. Терапия, потенциально излечивающая (класс 0)
2. Терапия не излечивающая, но увеличивающая продолжительность жизни (класс I)
3. Терапия не излечивающая, но увеличивающая только выживаемость без прогрессивания (класс II)
4. Терапия не излечивающая, но увеличивающая только частоту объективных ответов (класс III).

Российское общество клинической онкологии и ведущие эксперты профессионального сообщества, продолжают работу над совершенствованием критериев оценки клинической значимости и уверены, что имплементация вышеуказанных изменений позволит добиться обеспечения права пациентов на доступ к инновационным и высокоэффективным лекарственным препаратам при одновременном сокращении затрат на лекарственное обеспечение.

Председатель рабочей группы по разработке критериев оценки клинической значимости противоопухолевой терапии профессор РАН, доктор медицинских наук

Д.А. Носов

Класс
клинической
значимости 0



Терапия, потенциально излечивающая: нео и/или адъювантная терапия

1. Критерии оценки клинической значимости
Максимальный уровень клинической значимости — уровень А, минимальный — уровень С. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности
 - a. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, составляет < 15%

ИЛИ

 - b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
При отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными выше к уровню (А, В или С) добавляется цифра 1. Соответственно, максимальный уровень клинической значимости с учетом токсичности для каждого уровня — А1, В1 и С1.
3. Правила подгруппового анализа
 - a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии есть достоверное улучшение показателей общей выживаемости в общей популяции (ИТТ), НО это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ИТТ популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
 - b. Если в соответствии с установленными ниже критериями есть достоверное улучшение показателей общей выживаемости (ОВ), НО это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, при этом результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса, И ЕСТЬ биологическое обоснование, то значимость терапии для ИТТ популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

- с. *ЕСЛИ* в соответствии с установленными выше критериями *НЕТ* достоверного улучшения показателей ОВ в общей популяции (одна из конечных точек), *НО* улучшаются показатели ОВ в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), *ТО* значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса А.
4. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы
Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода $< 0,05$) при достаточной мощности исследования ($> 80\%$). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс 0.

Уровень

А–С

Критерии оценки RUSSCO

А	<p>Достоверное увеличение 3-летней (и более) ОВ на $> 5\%$ при медиане наблюдения 3 и более лет</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>HR для ОВ $< 0,5$</p>
В	<p>Улучшение 3-летней ОВ на $\geq 3\%$, $НО \leq 5\%$ при медиане наблюдения не менее 3-х лет</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>HR для ОВ $\geq 0,5$, но $\leq 0,65$</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Достоверное улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с $HR < 0,5$ в исследованиях без зрелых данных о общей выживаемости</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Улучшение только показателя pCR (первичная конечная точка) на $\geq 30\%$ в относительном выражении и на $\geq 15\%$ в абсолютном выражении в исследованиях при отсутствии данных о выживаемости, если данный критерий является стойким валидированным критерием для ОВ по результатам мета-анализа</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Non inferior ОВ или ВБП (в сравнении с контролем) с уменьшением токсичности лечения и/или улучшением QoL (с помощью валидированных шкал)</p>

Класс 0.

Уровень

A–C

Критерии оценки RUSSCO

C	<p>Достоверное улучшение ОВ на < 3% при наблюдении в течение ≥ 3 лет при незрелых данных или отсутствие улучшения при зрелости данных</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с $HR > 0,5$ в исследованиях без зрелых или со зрелыми данными по ОВ</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Улучшение только показателя pCR (первичная конечная точка) на $\geq 30\%$ в относительном выражении и на $\geq 15\%$ в абсолютном выражении в исследованиях без зрелых данных о выживаемости или при отсутствии валидации данного критерия для ОВ</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>HR для ОВ $> 0,65$.</p>
---	---

Класс
клинической
значимости I

Терапия, не излечивающая, но увеличивающая продолжительность жизни (класс I)

Примечание. Терапия, которая улучшает только ВБП, будет относиться к классу II. Соответственно, будет четкое понимание приоритетности режимов для «неизлечивающей» терапии.

1. Критерии оценки клинической значимости
Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс I) — уровень А, минимальная степень — уровень D. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности
 - a. Частота отмены терапии из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составляет < 15 %
ИЛИ
 - b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными выше, к уровню А, В, С или D, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальной степенью клинической значимости с учетом токсичности для каждого уровня будут: I-A1, I-B1, I-C1 и I-D1, а минимальной степенью — I-A, I-B, I-C и I-D соответственно.
3. Правила подгруппового анализа
 - a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение показателей ОВ в общей популяции (ITT), но это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
 - b. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение показателей ОВ, но это преимущество реализуется за счет

определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, И ПРИ ЭТОМ результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса И ЕСТЬ биологическое обоснование, то значимость терапии для ИТТ популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

- с. Если в соответствии с установленными выше критериями НЕТ достоверного улучшения показателей ОВ в общей популяции (одна из конечных точек), но улучшаются показатели ОВ в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса I.
4. Влияние перехода пациентов из контрольной группы в изучаемую группу в процессе исследования («кросс-овер» пациентов). При наличии кросс-овера > 60% в контрольной группе, который может повлиять на преимущество ОВ в экспериментальной группе, степень клинической значимости повышается на 1 уровень (для групп В, С или D).
5. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы

Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода < 0,05) при достаточной мощности исследования (> 80%). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс I.

Уровень

A–D

Критерии RUSSCO

Если медиана ОВ при стандартном лечении составляет ≤ 12 мес.¹

A

HR $\leq 0,65$ И увеличение медианы ОВ ≥ 3 мес.
(если медиана ОВ не достигнута в одной из групп, то увеличение 2-летней ОВ должно быть > 10%)

ИЛИ

Улучшение 2-летней ОВ $\geq 10\%$ (при медиане наблюдения > 24 мес.)

ИЛИ

Если кривая ОВ выходит на плато² и сохраняется преимущество в ОВ > 10% в течение 3 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 3 лет)

Класс I.**Уровень****A–D Критерии RUSSCO**

B	HR ≤ 0,65 И увеличение медианы ОВ ≥ 2,0 мес. — < 3 мес.
C	HR ≤ 0,65 И увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес. — < 2,0 мес. HR > 0,65 – < 0,70 И увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес.
D	HR > 0,70 <i>ИЛИ</i> Увеличение медианы ОВ < 1,5 мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 12 мес., но ≤ 24 мес.	
A	HR ≤ 0,70 И увеличение мОВ ≥ 6 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп, то увеличение 3-летней ОВ должно быть > 10%) <i>ИЛИ</i> Увеличение медианы ОВ > 9 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение 3-летней ОВ ≥ 10% при медиане наблюдения > 36 мес. <i>ИЛИ</i> Если ОВ выходит на плато ² и сохраняется преимущество в ОВ > 10% в течение 4 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 4 лет)
B	HR ≤ 0,70 И увеличение медианы ОВ от 3 до 6 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 6 мес., но < 9 мес.
C	HR ≤ 0,70 И увеличение медианы ОВ от 1,5 до 3 мес. HR > 0,70 – < 0,75 И увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес.
D	HR > 0,75 <i>ИЛИ</i> увеличение медианы ОВ < 1,5 мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 24 мес.	
A	HR ≤ 0,70 И увеличение мОВ ≥ 9 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть > 10%) <i>ИЛИ</i> Увеличение 5-летней ОВ ≥ 10% при медиане наблюдения > 48 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 12 мес. <i>ИЛИ</i> Если кривая ОВ выходит на плато ² и сохраняется преимущество в ОВ > 20% в течение 5 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 5 лет)

**Класс I.
Уровень**

A–D	Критерии RUSSCO
B	HR \leq 0,70 И увеличение мОВ \geq 6 мес., но < 9 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть от 5 до 10%) <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 9 мес., но < 12 мес.
C	HR \leq 0,75 И увеличение мОВ \geq 4 мес. – < 6 мес. <i>ИЛИ</i> HR > 0,75 И прибавка \geq 6 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть от 5 до 10%)
D	HR > 0,75 И прибавка < 6 мес. HR < 0,75 И прибавка < 4 мес.

¹ Медиана ОВ при стандартном лечении определяется по медиане ОВ, достигнутой в контрольной группе.

² Критерии плато — колебания до 5% в течение 1,5–2-х последних лет.

Класс
клинической
значимости II

Терапия не излечивающая, но увеличивающая только выживаемость без прогрессирования (класс II)

1. Критерии оценки клинической значимости.
Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс II) — уровень А, минимальная степень — уровень D. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными ниже, к уровню А, В, С или D, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальная степень клинической значимости для каждого уровня будет: II-A1, II-B1, II-C1 и II-D1, а минимальная степень — II-A, II-B, II-C и II-D соответственно. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности:
 - a. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, составляет < 15 %

ИЛИ

 - b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
3. Правило подгруппового анализа
 - a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение показателей ВБП в общей популяции (ITT), но это преимущество реализуется ТОЛЬКО за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
 - b. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение показателей ВБП, но это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, ПРИ ЭТОМ результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса И есть биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

- с. Если в соответствии с установленными выше критериями нет достоверного улучшения показателей ВБП в общей популяции (одна из конечных точек), НО улучшаются показатели ВБП в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса II.
4. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы
Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода $< 0,05$) при достаточной мощности исследования ($> 80\%$). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс II.
Уровень
A–D

Критерии RUSSCO

Если медиана ВБП при стандартном лечении составляет ≤ 6 мес. ¹	
A	HR $\leq 0,65$ И улучшение 2-летней ВБП $> 30\%$ при медиане наблюдения $> 2,0$ лет <i>ИЛИ</i> HR (для ВБП) $\leq 0,65$ при отсутствии улучшения показателей ОВ вследствие кросс-овера $> 60\%$ <i>ИЛИ</i> HR (для ВБП) $\leq 0,65$ И тенденция ($p < 0,05^2$) к улучшению ОВ при отсутствии формальной статистической достоверности
B	HR $\leq 0,65$ И увеличение медианы ВБП $\geq 1,5$ мес.
C	HR $\leq 0,65$ НО увеличение медианы ВБП $< 1,5$ мес.
D	HR $> 0,65$
Если медиана ВБП при стандартном лечении составляет > 6 мес.	
A	HR $\leq 0,65$ И улучшение 3-х летней ВБП $> 30\%$ при медиане наблюдения > 3 -х лет <i>ИЛИ</i> HR (для ВБП) $\leq 0,65$ при отсутствии улучшения показателей ОВ вследствие кросс-овера $> 60\%$ <i>ИЛИ</i> HR (для ВБП) $\leq 0,65$ И тенденция ($p < 0,05^2$) к улучшению ОВ при отсутствии формальной статистической достоверности

Класс II.**Уровень****A–D Критерии RUSSCO**

B	HR \leq 0,65 И прибавка \geq 3 мес.
---	---

C	HR \leq 0,65 И прибавка < 3 мес.
---	------------------------------------

D	HR > 0,65.
---	------------

¹ Медиана ВВП при стандартном лечении определяется по медиане ВВП, достигнутой в контрольной группе.

² Если в статистической гипотезе вероятность ошибки первого рода была запланирована < 0,025.

Класс
клинической
значимости III



Терапия не излечивающая, но увеличивающая только частоту объективных ответов (класс III)

1. Критерии оценки клинической значимости.
Критерием оценки клинической значимости является частота объективных ответов (ЧОО). Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс III) — уровень А, минимальная степень — уровень С. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными ниже, к уровню А, В или С, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальная степень клинической значимости для каждого уровня будет: III-A1, III-B1 и III-C1, а минимальная степень — III-A, III-B и III-C соответственно. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности:
 - а. Частота отмены терапии из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составляет < 15%

ИЛИ

 - б. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
3. Правило подгруппового анализа
 - а. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение ЧОО в общей популяции (ITT), но это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
 - б. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение ЧОО, но это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, при этом результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того

же класса II есть биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

- с. Если в соответствии с установленными выше критериями нет достоверного улучшения ЧОО в общей популяции (одна из конечных точек), но улучшаются показатели ЧОО в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса III.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс III.

Уровень

A–C Критерии RUSSCO

Уровень	Критерии RUSSCO
A–C	Увеличение частоты объективных ответов в сравнении со стандартным лечением ¹
A	Увеличение ЧОО > 30%
B	Увеличение ЧОО > 20%, но < 30%
C	Увеличение < 20%.

¹ ЧОО при стандартном лечении определяется по ЧОО, достигнутой в контрольной группе.