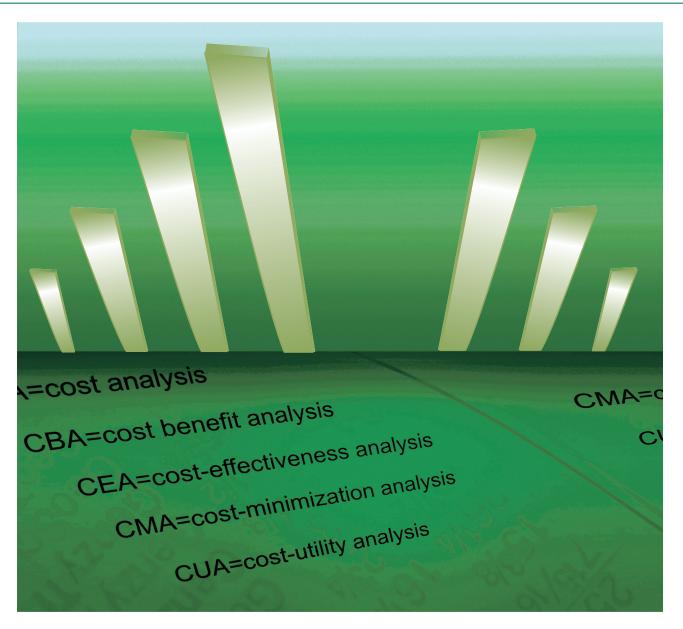
Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology ISSN 2070-4909
2018 Vol. 11 No3 www.pharmacoeconomics.ru

- Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России
- Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются гатъи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

© Коллектив авторов

DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042

ISSN 2070-4909

Насколько оценка безопасности противоопухолевых лекарств влияет на их включение в ограничительные перечни в России?

Колбин А. С.^{1,2}, Курылев А. А.¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская набережная, д. 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия; наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург 190103, Россия)

Резюме

Актуальность. Доля досье лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований, поданных для включения в ограничительные лекарственные перечни в Российской Федерации, в период с 2014 по 2017 г. увеличилась с 15 до 28%. Известно, что для данной группы лекарств характеры тяжелые и серьезные нежелательные явления (НЯ). При этом вопрос о роли фактора безопасности лекарственных препаратов (ЛП) в процессе принятия решений остается открытым. <u>Цель</u> – оценить роль фактора безопасности и итоговую сумму баллов по НЯ противоопухолевых ЛП в процессе принятия решений о включении препаратов в перечни. <u>Материалы и методы.</u> Источником данных для анализа послужили заключения экспертных организаций по досье ЛП, поданных заявителями в 2014 и 2016 гг. В базу данных включали следующую информацию: международное непатентованное название (МНН); год подачи досье; баллы по п 5.3. заключения; результат рассмотрения комиссией предложения о включении (включен или не включен). Параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных применяли для оценки различий средних значений баллов по оценке безопасности ЛП по годам и в группах, включенных и не включенных в перечни. <u>Результаты.</u> Среднее значение баллов по оценке безопасности составило –4,67 (95% ДИ: от –5,04 до –4,29); для ЛП, включенных в лекарственные перечни (-4,05, 95% ДИ: от -4,68 до -3,42) оно было статистически достоверно выше (р=0,01) в сравнении с лекарствами, не включенными в перечень (–5,03; 95% ДИ: от –5,49 до –4,58). Средние значения баллов по годам были ниже в группе ЛП, не включенных в перечни, по сравнению с включенными в перечни. Post-hoc-анализ показал, что эти различия достигают статистической достоверности только в 2015 г. (p=0,01). В основном анализировали НЯ типа А. <u>Выводы.</u> Проведенный анализ показал, что данные по безопасности ЛП играют роль в процессе принятия решений о включении ЛП в лекарственные перечни. Однако суммарное значение по шкале оценки безопасности несопоставимо мало в сравнении с другими критериями. Как правило, анализу подвергаются только лишь НЯ типа А, в то же время данных по D и C крайне недостаточно.

Ключевые слова

Безопасность, ограничительные перечни, фармаконадзор.

Статья поступила: 12.07.2018 г.; в доработанном виде: 22.08.2018 г.; принята к печати: 27.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Колбин А.С., Курылев А.А. Насколько оценка безопасности противоопухолевых лекарств влияет на их включение в ограничительные перечни в России? ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 038-042. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042.

What is the role of antineoplastic drug safety in reimbursement decision making?

Kolbin A. S.^{1,2}, Kurylev A. A.¹

- 1 Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)
- ² Saint-Petersburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia; 154 riv. Fontanka Emb., Sankt-Peterburg 190103, Russia)

Summary

Rationale. From 2014 to 2017, the portion of antineoplastic drugs dossiers submitted to reimbursement in Russia has grown from 15% to 28%. This group of drugs is characterized by severe adverse events (AEs). The question whether drug safety is taken into consideration by decision makers is still open. Aim: To evaluate the role of drug safety in making the decision on reimbursement. Materials and methods. The data were taken from the reports of expert committees concerning the dossiers submitted between 2014 and 2016. The year of submission, the international drug name, the total safety score and the final decision of the committee were entered into our database. Parametric and non-parametric statistics were used to calculate the difference between the mean safety scores plotted by years and by inclusion/non-inclusion into VED lists. Results. The mean safety score for all drugs of this group was -4,67 (95% CI from -5,04 to -4,29); for the drugs included into VED lists it was -4,05 (95% CI from -4,68 to -3,42), that was significantly higher (p = 0,01) compared to the non-included medications (-5,03; 95% CI from -5,49 to -4,58). The mean safety scores year-by-year for the non-included drugs were lower than those for the VED-included drugs, but the difference reached significance only in 2015 (p = 0,01). The safety scores were mainly based on AEs of type A. Conclusion. Our analysis shows that the drug safety data play a role in the decision making on reimbursement and inclusion/non-inclusion into VED lists. Yet the total safety score contributes much less than other criteria in the decision making process. The safety analysis is usually based on AEs of type A, whereas the data on AEs of types C and D are insufficient.

Key words

Drug safety, reimbursement, pharmacovigilance.

Received: 12.07.2018; in the revised form: 22.08.2018; accepted: 27.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kolbin A.S., Kurylev A.A. What is the role of antineoplastic drug safety in reimbursement decision making? FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 11 (3): 038-042 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A.S.).

Актуальность

В лечении пациентов с онкологическими заболеваниями во всем мире достигнут значимый прогресс [1]. Благодаря современным противоопухолевым лекарствам, иммунофармакологическим средствам при целом ряде опухолей повысились как общая выживаемость, так безрецидивная выживаемость, качество жизни, частота ответа на опухоль и тд. [2]. В то же время крайне высокая утилитарная стоимость этих лекарств является ограничением для получения их всем нуждающимся пациентам. Целью системы реимберсмента (reimbursement – возмещение государством в полной мере или частично затрат пациента на оказанную медицинскую помощь) является повышение доступности инновационных лекарственных препаратов [3]. Одной из частей этой системы (медицинское страхование; возмещение затрат пациентов государством; проведение переговоров с поставщиком с целью поиска взаимоприемлемых цен на лекарственные препараты (ЛП); оценка медицинских технологий и др.) являются ограничительные списки. В 2014 г. Правительство РФ приняло Постановление №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения...» [4]. Принципиально новым стал формализированный и структурированный подход оценки предложений, а также введение баллов по нескольким оценочным шкалам [5]. За период с 2014 по 2017 г. доля предложений к включению в ограничительные перечни ЛП для лечения злокачественных новообразований увеличилась с 15 до 28% [6]. Это увеличение обусловлено в первую очередь представлением к включению современных лекарств, относящихся к биологическим. Вместе с тем биологические препараты по своему профилю безопасности отличаются от малых молекул прежде всего тем, что среди них доля инфекций и вторичных опухолей выше [7,8]. Конечно, и сами малые молекулы, относящиеся к группе противоопухолевых, имеют широкий спектр серьезных и тяжелых нежелательных явлений неинфекционной природы. В связи с этим

представляется крайне актуальным вопрос: насколько оценка безопасности применения ЛП в соответствии с Постановлением №871 влияет на принятие решений о включении лекарств в ограничительные перечни?

Цель исследования - оценить роль фактора безопасности противоопухолевых лекарств в процессе принятия решений о включении их в ограничительные перечни.

Материалы и методы

Источником данных для анализа были заключения экспертных организаций по поданным заявителями досье ЛП в 2014-2016 гг. Критерии включения: заключения экспертных организаций по досье ЛП, поданные в 2014 и 2016 гг. под кодами АТХ (анатомо-терапевтически химической): L01... противоопухолевые препараты и L02... противоопухолевые гормональные препараты. Критерии исключения: 1) досье ЛП, поданные в 2017 г.; 2) отсутствие проведенной по п 5.3. Постановления Правительства РФ №871 оценки — отсутствуют баллы по шкале оценки безопасности применения ЛП.

Нежелательные явления. Под нежелательным явлением (НЯ) понимали непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, возможно, связанную с использованием ЛП [9]. Тип НЯ определяли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 1).

По каждому из заключений экспертных организаций оценивали и вносили в базу данных следующие параметры: международное непатентованное название (МНН); год подачи досье; баллы по п. 5.3 заключения; результат рассмотрения комиссией предложения о включении (включен или не включен). Включение или невключение в перечни определяли: для досье, поданных в 2014 г., по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р; для досье, поданных в 2015 г., – по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановле-

Таблица 1. Классификация нежелательных явлений ВОЗ.

Table 1. WHO classification of adverse events.

Тип	Характеристика
А	- обусловлены механизмом действия ЛП (фармакологическими свойствами); - зависят от дозы; - встречаются часто; - низкая летальность; - предсказуемы
В	обусловлены иммуноаллергическими механизмами; не зависят от дозы; встречаются редко; часто носят серьезный характер; непредсказуемы
С	 возникают на фоне длительного приема ЛП; не зависят от дозы; частота встречаемости трудно оценима; носят серьезный характер (развитие «спонтанного» заболевания, например инфекции); предсказуемы
D	отсроченные реакции (тератогенность, канцерогенез, нарушение репродуктивных функций); не зависят от дозы; частота встречаемости трудно оценима; носят серьезный характер; непредсказуемы (возникают через месяцы или годы после терапии)

Таблица 2. Распределение количества заключений экспертных организаций по годам.

Table 2. Number of expert decisions year by year.

Год	Количество заключений
2014	27
2015	34
2016	38
2017	35
Итого	134

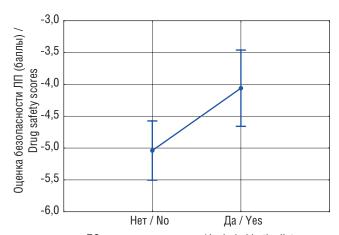
нием Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р; для досье, поданных в 2016 г. – по результатам рассмотрения комиссией в 2016 г., для досье, поданных в 2017 г. – по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р. В случае подачи заявления о включении ЛП в несколько лекарственных перечней ЛП рассматривали как включенный в случае положительного решения комиссии по включению хотя бы в один из лекарственных перечней.

Различия средних значений баллов оценивали с помощью параметрических (ANOVA) и непараметрических критериев (ANOVA Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-test). Обработку данных проводили в ППП Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты

Всего в анализ было включено 134 заключения экспертных организаций за период подачи досье с 2014 по 2016 г. Распределение количества заключений по годам приведено в **таблице 2**.

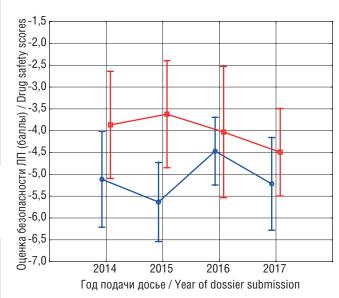
Как видно из данных, представленных в таблице 2, количество анализируемых заключений по годам существенно не различается, что устраняет фактор неравнозначности выборок при анализе данных отдельно по годам. Среднее значение баллов по оценке



ЛС включен в перечень / Included in the list

Рисунок 1. Средние баллы оценки безопасности по группам включения/не включения в перечни.

Figure 1. Average safety scores plotted by VED list inclusion / non-inclusion.



Включен в перечень / Included in VED list

垂 Не включен в перечень / Not included in VED list

Рисунок 2. Средние баллы оценки безопасности по группам включения/не включения в перечни по годам.

Figure 2. Average safety scores for the included and non-included drugs plotted by years

безопасности ЛП составило —4,67 (95% ДИ: от —5,04 до —4,29). Средние значения баллов оценки безопасности лекарственных средств (ЛС) для всех 134 заключений приведены на **рисунке 1**.

Исходя из данных, представленных на рисунке 1, ЛС, среднее значение баллов для лекарств, включенных в ограничительные перечни (-4,05,95% ДИ: от -4,68 до -3,42), статистически достоверно было выше (p=0,01) в сравнении с не включенными в перечень (-5,03;95% ДИ: от -5,49 до -4,58). Средние значения баллов оценки безопасности ЛС по годам приведены на **рисунке 2**.

Исходя из данных, представленных на рисунке 2, средние значения баллов по оценке безопасности по годам ниже в группе не включенных в перечни по сравнению с ЛП, включенными в перечни. Post-hoc-анализ показал, что эти различия достигают статистической достоверности только в 2015 г. (p=0,01). При этом различий средних значений баллов по оценке безопасности отдельно в группах, включенных и не включенных ЛП, не наблюдали (ANOVA Kruskal-Wallis, p>0,05).

Согласно классификации ВОЗ в основном НЯ относили к типу А. Это были несерьезные НЯ и, как правило, по тяжести — легкие (обычно транзиторные, не требующие отмены ЛП) и средние (требуют специального лечения).

Обсуждение

Впервые в России проведена оценка роли безопасности противоопухолевых ЛП в процессе принятия решения о включении в ограничительные перечни. Для данного класса лекарственных средств характерна высокая частота НЯ [10]. Наиболее часто в формах заключений экспертных организаций на досье лекарственных препаратов поданные в 2014-2016 гг. под кодами АТХ: L01... противоопухолевые препараты и L02... противоопухолевые гормональные препараты анализировались НЯ типа А. Именно их и регистрируют при проведении клинических исследований, их же и включает держатель регистрационного удостоверения в Досье. В то же время в группе противоопухолевых лекарств существенное место занимают биологические лекарственные препараты, а точнее их разновидность - биотехнологические лекарственные препараты. Это лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в т.ч. ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих); гибридомного метода; метода моноклональных антител [9]. Зачастую эти средства являются типичными представителями иммунофармакологии - дисциплине, изучающей влияние ЛС на иммунную систему [10]. Именно для этой группы лекарств характерны НЯ типа D и C [7,8,11]. Так, авторы метаанализа, опубликованного в 2011 г., заключили, что в краткосрочной перспективе биотехнологические лекарственные препараты будут связаны со статистически значимо более высокими показателями серьезных инфекций, реактивацией туберкулеза [11]. Необходимо также отметить, что противоопухолевые препараты в Европе и США чаще других лекарств регистрируют по так называемой «ускоренной процедуре» (или ее разновидности), основанной на анализе суррогатных критериев эффективности [12,13]. Применение «ускоренных» процедур регистрации ЛП, горизонт наблюдения в которых ограничен, предъявляет особенные требования к системе мониторинга НЯ и ко всей системе фармаконадзора. Так, согласно данным FDA (Food and Drug Administration), за 1997-2016 гг. в США было одобрено 382 новых лекарства, из которых 135 (35%) в виде ускоренного одобрения. Для ЛП с ускоренным одобрением темпы изменений в инструкциях по противопоказаниям и безопасности были на 48% более высокие, чем для лекарств с традиционным одобрением (1,48; 95% ДИ 1,07-2,06) [14]. В ходе настоящего исследования было показано, что средние баллы по оценке безопасности составляют –4,67, что по модулю сопоставимо с такими характеристиками дополнительной терапевтической ценности как: сокращение кратности приема (+2 балла), новый механизм действия (+2 балла) [4]. Необходимо также отметить, что включенные в перечни ЛП характеризовались более высокими оценками безопасности в сравнении с не включенными в перечни, что свидетельствует о положительном влиянии фактора безопасности ЛП при принятии решений.

Выводы

- 1. Проведенный анализ показал, что данные по безопасности «онкопрепаратов» играют действительно определенную роль в процессе принятия решений о включении в ограничительные перечни. Однако итоговая сумма по шкале оценки безопасности несопоставимо мала в сравнении с другими критериями.
- 2. В основном анализу подвергаются только лишь НЯ типа А, как правило полученные в ходе проведения клинических исследований, в то же время данных по D и C крайне недостаточно.

Рекомендации

Необходимо переработать шкалу оценки безопасности ЛП с целью повышения влияния фактора безопасности ЛП в процессе принятия решений. Профиль безопасности лекарств должен быть сопоставим по весу с клиническими и фармакоэкономическими критериями. Для выявления НЯ типа D и C данных клинических исследований абсолютно недостаточно. При этом неинформативным является и метод спонтанных сообщений. Необходим активный мониторинг, источником которого являются национальные и международные реестры. Именно они являются релевантными источниками для предоставления дополнительных доказательств относительно краткосрочной и долгосрочной безопасности биологических препаратов.

Ограничения исследования

При проведении настоящего анализа мы основывались на оценках безопасности противоопухолевых ЛП, приведенных в заключениях экспертных организаций, и не пересматривали их. Известно, что субъективный фактор оценки экспертом тех или иных данных по безопасности ЛП вносит определенный вклад в итоговую оценку. Тем не менее, учитывая большой объем данных, полученные результаты достаточно валидны.

Литература:

- 1. Cao B., Bray F., Beltrán-Sánchez H. *et al.* Benchmarking life expectancy and cancer mortality: *global comparison with* cardiov ascular disease 1981-2010. BMJ. *2017*; 357: j2765.
- 2. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2017; Интернет портал российского общества клинической онкологии [электорнный ресурс] https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/. Дата обращения: 10.07.2018.
- 3. *Власов В. В., Плавинский* С.Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. М. 2013
- 4. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
- 5. Прасолов А.В., Колбин А.С., Максимкина Е.А., Голант З.М., Курылев А.А., Вилюм И.А., Балыкина Ю.Е., Полушин Ю.С. Моделиро-

- вание включения лекарственных средств в ограничительные перечни (пример ЖНВЛП). Анализ данных 2014 года. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015; 4: 58-64.
- 6. Колбин А.С., Курылев А.А. Определение референтного значения инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в России в онкологии. Качественная клиническая практика. 2017; 4: 38-44.
- 7. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. Drug Saf. 2010; 33 (10): 865-78.
- 8. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. BioDrugs. 2013; 27 (2): 167-74. DOI: 10.1007/s40259-013-0012-y.
- 9. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). Консультатнт плюс [электорнный ресурс] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Дата обращения: 10.07.18.

- 10. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М. 2014; 976 с. (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-2810-8.
- 11. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16; (2): CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- 12. Boucaud-Maitre D., Altman J.J. Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic
- added value? 2006-2015: a cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72 (10): 1275-1281.
- 13. Nagai S., Ozawa K. Drug approval based on randomized phase 3 trials for relapsed malignancy: analysis of oncologic drugs granted accelerated approval, publications and clinical trial databases. Invest New Drugs. 2018; 36 (3): 487-495.
- 14. Mostaghim S.R. *et al.* Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. BMJ. *2017*; 358: j3837.

References:

- 1. Cao B., Bray F., Beltrán-Sánchez H. et al. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiov ascular disease 1981-2010. *BMJ*. 2017; 357: j2765.
- 2. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology [*Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu zlokachestvennyh opuholey Rossiyskogo obschestva klinicheskoy onkologii* (in Russian)]. 2017; [electronic resource]. https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/. Accessed: 10.07.18.
- 3. Vlasov V.V., Plavinskiy S.L. Options for drug provision in Russia: lessons from countries in Europe and around the world [Varianty lekarstvennogo obespecheniya dlya Rossii: uroki stran Evropy i vsego mira (in Russian)]. Moscow. 2013.
- 4. Decree of the Government of the Russian Federation of August 28, 2014 N 871 "On approval of the Rules for the formation of lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicines required for the provision of medical care" [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennyh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya meditsinskoy pomoschi" (in Russian)].
- 5. Prasolov A.V., Kolbin A.S., Maksimkina E.A., Golant Z.M., Kurylev A.A., Vilyum I.A., Balykina Yu.E., Polushin Yu.S. *Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhnike* (in Russian). 2015; 4: 58-64.
- 6. Kolbin A.S., Kurylev A.A. *Kachestvennaya klinicheskaya* praktika. 2017; 4: 38-44.
- 7. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf.* 2010; 33 (10): 865-78.

- 8. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs*. 2013; 27 (2): 167-74. DOI: 10.1007/s40259-013-0012-y.
- 9. Federal Law "On circulation of medicines" of 12.04.2010 N 61-FZ (last version) [Federal'nyy zakon "Ob obraschenii lekarstvennyh sredstv" ot 12.04.2010 N 61-FZ (poslednyaya redaktsiya) (in Russian)]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Accessed: 10.07.18.
- 10. Clinical pharmacology: national leadership / ed. Yu.B. Belousova, V.G. Kukes, V.K. Lepakhin, V.I. Petrov. (Series "National guidelines") [Klinicheskaya farmakologiya: natsional noe rukovodstvo / pod red. Yu. B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova. (Seriya "Natsional nye rukovodstva") (in Russian)]. Moscow. 2014; 976 sec. ISBN 978-5-9704-2810-8.
- 11. Singh J. A., Wells G. A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16; (2): CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- 12. Boucaud-Maitre D., Altman J. J. Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic added value? 2006-2015: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (10): 1275-1281.
- 13. Nagai S., Ozawa K. Drug approval based on randomized phase 3 trials for relapsed malignancy: analysis of oncologic drugs granted accelerated approval, publications and clinical trial databases. *Invest New Drugs*. 2018; 36 (3): 487-495.
- 14. Mostaghim S.R. et al. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017; 358: j3837.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: +78123386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Курылев Алексей Александрович — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач клинический фармаколог СПБ ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

About the authors:

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First Pavlov State Medical University; Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – Assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First Pavlov State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.