




«16» июля 2019 г.

УТВЕРЖДАЮ:  С.Л. Плавинский

Главный исследователь: д.м.н., профессор,

Заведующий кафедрой педагогики,

философии и права,

Начальник учебного управления

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Минздрава России.

## отчет о научно-исследовательской работе

**Клинико-экономическая эффективность интерферона - гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи.**

### Сведения об авторах:

С.Л. Плавинский<sup>1</sup>; П.И. Шабалкин<sup>2</sup>

1 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, Email: s.plavinskij@gmail.com

2 – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш. д. 24, Email: p.shabalkin@gmail.com

2019 г.

## Резюме

Меланома кожи занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости в России. Лекарственная терапия является основным методом лечения диссеминированных форм заболевания, и включает химио-, таргетную и иммунотерапию. Для анализа клинико-экономической эффективности включения в схему лечения рекомбинантного человеческого интерферона гамма была использована марковская модель, состоящая из трех состояний – заболевание без прогрессирования, прогрессирование заболевания и смерть. Результаты моделирования продемонстрировали высокую клиническую и экономическую эффективность интерферона-гамма, при добавлении его к химиотерапии диссеминированной меланомы кожи. Количество добавленных QALY составило 0,402 при включении интерферона-гамма в химиотерапию и сопровождалось сохранением дополнительно 7,2 месяцев жизни и 4,8 месяцев в состоянии без прогрессирования. Анализ влияния на бюджет показал незначительное увеличение расходов бюджета при включении интерферона-гамма в химиотерапию диссеминированной меланомы кожи.

**Ключевые слова:** меланома кожи, рекомбинантный человеческий интерферон-гамма, QALY, влияние на бюджет.

## Введение

Новообразования кожи лидируют в общей структуре онкологической заболеваемости в России (12,6%, с меланомой – 14,4%) [1]. В 2018 г. в России было выявлено более 11 тыс. новых случаев заболевания меланомой кожи, грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 7,13 на 100 000 населения, стандартизованный — 4,45 на 100 000 населения (4,7 и 4,3 у женщин и мужчин соответственно). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2018 г. составила 1,5 % у мужчин и 2 % у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 3,07 % у мужчин и 3,54 % у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,0 года (оба пола), 60,5 (мужчины), 61,4 (женщины) [1].

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланины. Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи относится к злокачественным опухолям кожи. Преимущественно локализуется в коже, реже – сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, носа, влагалище, прямая кишка). Это одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, часто

рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путем почти во все органы. Особенностью меланомы является слабая ответная реакция организма или её отсутствие, из-за чего болезнь зачастую стремительно прогрессирует и метастазирует в другие органы.

Хирургический метод лечения является основным в терапии меланомы кожи, в случае выявления заболевания на поздних стадиях применяется комплексное лечение, включая химио- таргетную и иммунотерапию [2]. Лекарственная терапия является основным методом лечения диссеминированных форм заболевания. Клиническое исследование [3] с включением рекомбинантного человеческого интерферона гамма (Ингарон® - далее ИФН-Г) в химиотерапию диссеминированной меланомы кожи продемонстрировало достоверное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости в группе с интерфероном-гамма, по сравнению с контрольной группой. Медиана времени до прогрессирования у пациентов (N=43), получивших только химиотерапию, составила 5,8 мес. против 9,2 мес. при проведении химиотерапии с включением ИФН-Г (N=41) при  $p = 0,03$ , частота достижения объективного эффекта (полный + частичный эффект) 33,3% против 20,9%, так и лечебного (полный + частичный эффект + стабилизация болезни) была выше у больных, получавших ИФН-Г [3].

Целью данного исследования явилось изучение клинико-экономической эффективности рекомбинантного человеческого интерферона гамма при добавлении его к химиотерапии с дакарбазином, для которого в рамках клинического испытания был продемонстрирован благоприятный эффект с точки зрения влияния на время до прогрессирования и общую выживаемость пациентов.

### **Материал и методы**

Для анализа была использована марковская модель, состоящая из трех состояний – заболевание без прогрессирования, прогрессирование заболевания и смерть. Для ее использования было сделано предположение, что распределение времени дожития как в состоянии без прогрессирования, так и общая выживаемость подчиняются экспоненциальному закону. Данные о медианном времени до прогрессирования и общей выживаемости были взяты из отчета о клиническом исследовании применения ИФН-Г в лечении метастатической меланомы кожи [3].

Качество жизни в каждой группе определялось отдельно для группы без прогрессирования и у тех, у кого заболевание начало прогрессировать. Для этого были использованы данные регрессионного уравнения, предложенного Lloyd и соавт. [4]. Задачей этого исследования было получить информацию о качестве жизни пациентов с распространенной и метастатической меланомой кожи и влиянием на нее прогрессирования заболевания и различных

побочных эффектов терапии. На основании данных Veusterien и соавт. [5] о том, что для метастической меланомы в стадии стабильного заболевания коэффициенты для расчета QALY составляют 0,8, а в стадии ответа на терапию 0,88, было установлено, что качество жизни на химиотерапии с применением ИФН-Г составляет 0,836, а в случае одной химиотерапии – 0,827. В соответствии с данными указанных выше авторов было сделано предположение, что после прогрессирования заболевания качество жизни составляет 0,46.

Кроме того, необходимо было учесть снижение качества жизни в результате наступления НЯ на фоне лечения. Для этого также были использованы весовые коэффициенты из работы Lloyd и соавт. [4], а также данные клинического испытания ИФН-Г. По тем НЯ, которые не анализировались в работе Lloyd и соавт. [4] коэффициент снижения качества жизни принимался равным усредненному для тех шести, что рассматривались в работе (фебрильная нейтропения, слабость, стоматит, тошнота и диарея, выпадение волос и ладонно-подошвенный синдром (пальмарно-плантарная эритродизестезия)). Расчеты делались отдельно для стабильного заболевания и случая улучшения на терапии. Далее суммарный показатель рассчитывался как средневзвешенная величина, как и в случае качества жизни, ассоциированного с временем до прогрессирования. Суммарный показатель понижения качества жизни составил -0,165 для группы, получавшей ИФН-Г и -0,113 для группы не получавшей дополнительное лечение. Поскольку НЯ не были перманентными, то снижение качества жизни от них было ограничено одним циклом в начале терапии (учитывались только НЯ 3 и 4 степени).

Предполагалось, что в период до прогрессирования пациенты получают 7000 МЕ препарата за один цикл продолжительностью 5 недель. Стоимость ИФН-Г (Ингарон<sup>®</sup>) была определена по стоимости в Перечне ЖНВЛП и увеличена на размер НДС (10%).

Предполагалось, что после прогрессирования на изучаемой терапии, пациенты будут получать химиотерапию по другой схеме. Стоимость такой терапии была взята из Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу на 2019 год (код 371260 «Меланома кожи злокачественная») [6].

Стоимость терапии в конце жизни складывалась из стоимости паллиативной помощи (предполагалось, что пациенты потребуют паллиативной помощи в течение месяца до смерти) и стоимости химиотерапии. Стоимость паллиативной помощи была оценена на основании стоимости одного койко-

дня согласно Закону Санкт-Петербурга «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» № 880-159 и составила 1822 рубля 97 копеек за койко-день [7]. Предполагалось, что не все пациенты потребуют терапию в конце жизни, их доля была определена как численность получавших терапию в исследовании Accordino и соавт. [8].

Горизонт моделирования составил 5 лет, поскольку моделирование на больший период не учитывало бы появление новых препаратов и их комбинаций. Все анализируемые стоимостные показатели были дисконтированы под 3% годовых, включая данные по QALY, года жизни без прогрессирования не дисконтировались и продолжительность жизни не дисконтировались.

Для анализа чувствительности был использован унивариантный детерминистский анализ.

Этот анализ базировался на базовом сценарии с варьированием таких показателей, как стоимость ИФН-Г (от 75% нынешней цены до 125%, ставки дисконтирования (от 0 до 5%), ставки дисконтирования полезностей (качества жизни: от 0 до 5%), процента лиц, получающих терапию в конце жизни (от 20% до 90%), полезностей состояний с терапией ИФГ (от 0,8 до 0,9) и полезностей контрольной терапии (в том же диапазоне).

Марковская модель была реализована с помощью пакета heemod [9] в системе R для Windows (версия 3.3). С его же помощью был проведен анализ чувствительности.

## Результаты

Результаты анализа базовой модели приведены в Таблице 1

Таблица 1. Результаты анализа базового сценария дополнения химиотерапии введением ИФН-Г

Показатель	Терапия	
	Химиотерапия + ИФН-Г	Контроль
Ожидаемая продолжительности жизни, лет	1.787	1.094
Время до прогрессирования, мес.	13.13	8.37
Количество лет жизни, откорректированных на качество	1.174	0.773

(QALY)		
Суммарные расходы, руб.	153254	91647
Стоимость одного добавленного года жизни в сравнении с терапией без ИФН-Г	41793.2	
Стоимость одного добавленного месяца жизни без прогрессирования в сравнении с терапией без ИФН-Г	52528	
Стоимость одного добавленного года качественной жизни (QALY) в сравнении с терапией без ИФН-Г	622600	

Как видно из таблицы 1, показатели эффективности были выше у терапии комбинацией химиотерапии и ИФН-Г, тогда как отказ от использования ИФН-Г давал меньшие расходы. При этом применение первой комбинации приводило к сохранению дополнительно 7.2 месяцев жизни и 4,8 месяцев в состоянии без прогрессирования. Количество добавленных QALY составило 0,402. Необходимо отметить, что в исследовании А. С. Колбина и соавт. [10], для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов (анализ досье 2014-2015 годов), медиана увеличения QALY составила 0,66, но здесь речь шла, в большинстве случаев о сравнении с плацебо, а не с эффективной терапией.

Инкрементные показатели стоимости-эффективности составили 417793 рублей за один дополнительный год жизни и 52528 рублей за дополнительный месяц без прогрессирования. Инкрементный показатель стоимости-полезности составил 622600 млн. рублей за один QALY.

Обычно в том случае, если расходы на новую медицинскую технологию увеличиваются их принято сравнивать с порогом готовности заплатить. В российской литературе чаще всего предлагается использовать критерий тройного ВВП на душу населения [11, 12]. По данным Росстата<sup>1</sup>, в 2018 году ВВП на душу населения в Российской Федерации составил 705903 рубля. Соответственно, утроенный ВВП на душу населения составляет 2,12 млн. рублей и стоимость одного года добавленной качественной жизни при терапии ИФН-Г оказывается ниже порога готовности заплатить. Суммарная

<sup>1</sup> <http://www.gks.ru/> (доступ осуществлен 27/06/2019)

денежная выгода (net monetary benefit) составила 1,87 млн. рублей на одного пациента.

В уже упоминавшемся исследовании А. С. Колбина и соавт. [10], для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов, медиана инкрементного коэффициента стоимости-эффективности составила 2,5 млн. рублей за QALY, достигая в одном случае более, чем 10 млн. рублей за QALY.

Далее был выполнен детерминистский анализ чувствительности. Его результаты приведены на рисунке 1.

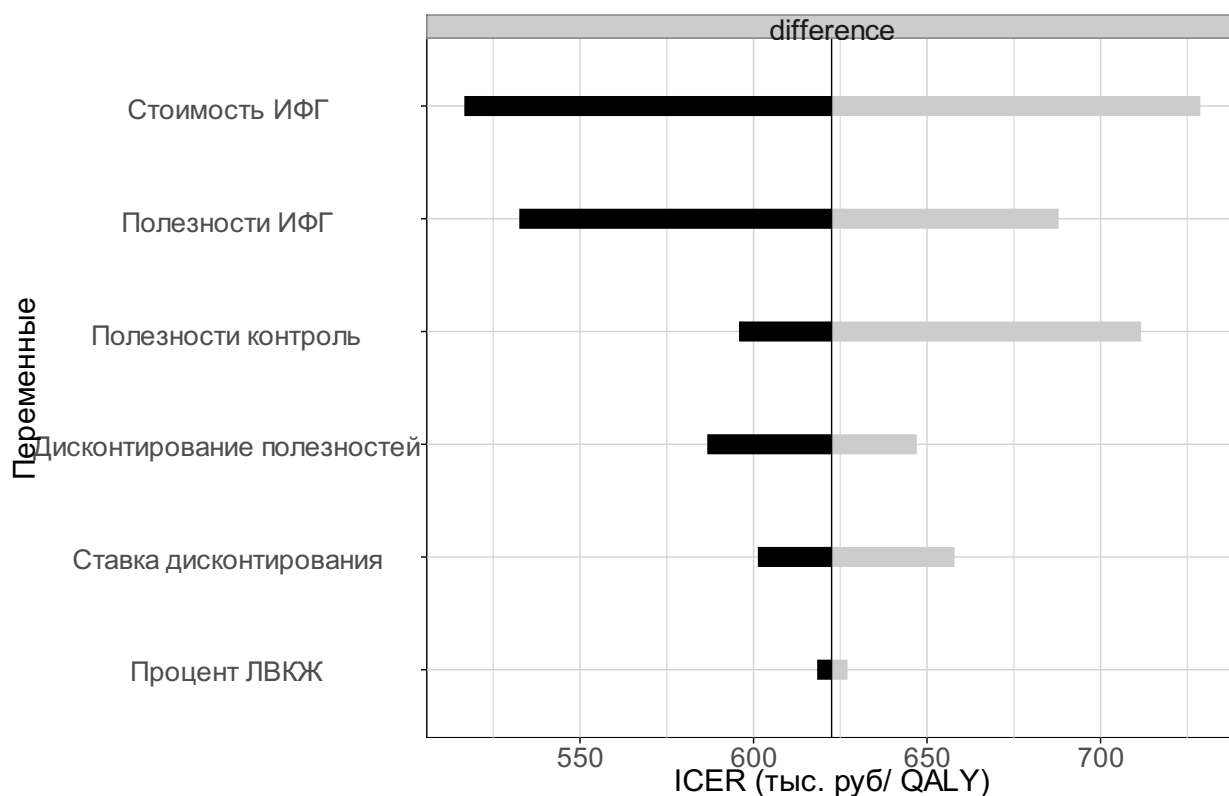


Рисунок 1. Детерминистский анализ чувствительности к изменениям основных параметров модели.

Как видно из этого рисунка, наибольшее влияние на результат оказывала стоимость терапии ИФН-Г. Однако даже при увеличении стоимости на 25% инкрементный показатель стоимости-эффективности (полезности)

оказывался приближенным к нижней границе, которая признается ВОЗ как границы высокой эффективности (один ВВП на душу населения). На втором месте шли значения полезностей, ассоциированных с терапией ИФН-Г, что не является удивительным, поскольку зависимой величиной являлось стоимость за QALY. По этой же причине на третьем месте оказались полезности, ассоциированные с применением химиотерапии без включения в нее ИФН-Г. Показатели дисконтирования мало влияли на получаемые результаты, так же как и процент лиц, которым понадобится в конце жизни более агрессивная терапия (химиотерапия и паллиативная помощь).

### **Анализ влияния на бюджет**

Меланома является довольно часто встречающимся злокачественным новообразованием кожи (ЗНО). Согласно данным А. Д. Каприна и соавт. [1], заболеваемость этим видом ЗНО растет с 42,7 на 100 тыс. населения в 2008 году до 64,1 на 100 тысяч населения в 2018. При этом, немного снижается число случаев, которые выявляются на стадиях III и IV – с 29,2 в 2008 до 19,1 в 2018. В 2018 году на учете стояли 11258 человек со злокачественной меланомой, из них 10,5% находились на стадии III и 8,6% - на стадии IV. Причем, как видно из приведенных выше данных, терапия ИФН-Г приводила к увеличению продолжительности жизни, но лишь на несколько месяцев (с 4,5 месяцев до 6,2 месяцев). По этой причине при расчете влияния на бюджет Российской Федерации решения о включении терапии ИФН-Г в схему химиотерапии с дакарбазином не учитывалось накопление контингента. Согласно данным, приведенным в указанном выше источнике, из 11258 пациентов с меланомой стадий III и IV будет 2150 человек и им будет показана химиотерапия с дополнением ИФН-Г. Продолжительность жизни пациентов, находящихся на терапии с ИФН-Г составляет 26,9 недель (округленно 27 недель) и, принимая во внимание длительность цикла в 5 недель, это будет равно 6 циклам. На один цикл требуется введение 7000 МЕ ИФН-Г или 14 упаковок по 500 МЕ. Стоимость терапии тогда составляет 80232 руб 77 коп. Данные по необходимым затратам в зависимости от того, какой процент пациентов, которым показана комплексная терапия будут ее получать представлена в таблице 2.

Таблица 2. Влияние на бюджет решения об использовании ИФГ в комплексной терапии с дакарбазином

Доля, получающая ИФГ	Количество пациентов	Расходы, тыс. руб
0,1	215	17250
0,3	645	51750
0,6	1290	103500



0,8	1720	138000
-----	------	--------

Как видно из этой таблице, даже при решении использовать ИФН-Г у практически всех пациентов (80%) расходы бюджета вырастут на 138 млн. рублей. При включении в схему у одной трети пациентов расходы увеличатся всего лишь на 51,7 миллиона рублей. Таким образом, можно утверждать, что дополнение схемы химиотерапии ИФН-Г будет приводить к относительно небольшому влиянию на бюджет здравоохранения.

### **Выводы.**

Добавление ИФН-Г в схему химиотерапевтического лечения диссеминированной меланомы приводит к улучшению качества жизни, при этом прирост расходов бюджета является небольшим, составляя менее двух миллионов рублей при широком использовании ИФН-Г, на одного пациента, что находится ниже порога готовности платить принятого в Российской Федерации. Выигрыш в QALY обходится системе здравоохранения менее, чем одно ВВП на душу населения. Полученные выводы устойчивы относительно варьирования исходных показателей и демонстрируют, что стратегия добавления ИФН-Г к химиотерапии является высокоэффективным вмешательством по классификации ВОЗ.

### **Литература**

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Петровой Г. В. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2019. – С. 236.
2. Федеральные клинические рекомендации по лечению меланомы кожи и слизистых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766> 2018г. Доступ 10.07.2019.
3. М.Р. Личиницер. Отчет о клиническом исследовании. Клиническое изучение Ингарона (гамма - интерферона) в сочетании с химиотерапией: Ломустин + Дакарбазин + Цисплатин при диссеминированной меланоме кожи. Москва, 2009г. [www.pharmaclon.ru](http://www.pharmaclon.ru) Доступ 10.07.2019.
4. Lloyd A., Nafees B., Narewska J. et al. Health state utilities for metastatic breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – № 6. – P. 683–690.
5. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, et al. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 101: 87–389

6. Генеральное тарифное соглашение на 2019 год : Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Государственное учреждение «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга», страховые медицинские организации, осуществляющие деятельность в сфере обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге, Региональная общественная организация «Врачи Санкт-Петербурга», Территориальная Санкт-Петербурга и Ленинградской области организация профсоюза работников здравоохранения Российской Федерации : 28/12/2018.
7. Закон Санкт-Петербурга. “О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов от 20 декабря 2017 № 880-159.
8. *Accordino M. K., Wright J. D., Vasan S. et al.* Association between survival time with metastatic breast cancer and aggressive end-of-life care // *Breast Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 166. – № 2. – P. 549–558.
9. *Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I.* Markov models for health economic evaluation: The r package heemod // *ArXiv e-prints.* – 2017. – R package version 0.9.1. 1702.03252.
10. *Колбин А. С., Максимкина Е. А., Курылев А. А.* Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков) // *Ремедиум.* – 2016. – № 11. – С. 56–60.
11. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение “порога готовности платить” в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика.* – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 7–12.
12. *Рудакова А. В., Поддубная И. В., Зарицкий А. Ю., Стадник Е. А.* Эффективность затрат на бендамустин в терапии индолентных неходжкинских лимфом // *Современная онкология.* – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 26–30.