

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ПЛАВИНСКИЙ С.Л., ШАБАЛКИН П.И., 2017

УДК 615.373:578.245].03:616-002.5

Плавинский С.Л.¹, Шабалкин П.И.²

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 23

Туберкулёз во всех странах мира представляет серьёзную проблему для системы здравоохранения и общества. Несмотря на то что в последние годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости, туберкулёз является одной из социально значимых для Российской Федерации инфекций. Существенные трудности в лечении туберкулёза вызывает преодоление лекарственной устойчивости микобактерий к существующей терапии, а также имеющиеся ограничения ресурсов системы здравоохранения в России. В связи с этим возникает потребность в поиске дополнительных возможностей для повышения эффективности лечения и клинико-экономической оценке существующих схем терапии. Интерферон-гамма – эффективный лекарственный препарат для лечения туберкулёза. В результате проведённого фармакоэкономического анализа выявлено, что интерферон-гамма (Ингарон) способствовал увеличению продолжительности качественной жизни на 2,1 QALY, а его применение будет сопровождаться экономией средств бюджета Российской Федерации в размере до 284 млн рублей, или до 27,3% средств для лечения этой группы больных.

Ключевые слова: туберкулёз; интерферон-гамма; фармакоэкономический анализ.

Для цитирования: Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулёза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 276-280. DOI: 10.17816/EID40981

Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I.

EVALUATION OF THE CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF INTERFERON-GAMMA IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya Str. Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Tuberculosis worldwide is a serious problem for the health system and for society. Despite the fact that in recent years there has been a tendency to the decline in the incidence of tuberculosis, it remains to be one of the socially significant infections in the Russian Federation. Significant difficulties in the treatment of tuberculosis include the overcoming of the drug resistance of mycobacteria to the existing therapy, as well as the available limitations of the resources of the healthcare system in the Russian Federation. In this regard, there is a need to find additional opportunities to improve the effectiveness of the treatment and clinical and economic evaluation of existing treatment regimens. Interferon-gamma is an effective preparation for the management of tuberculosis. As a result of the pharmacoeconomic analysis, the administration of interferon-gamma (Ingaron) contributed to an increase in the quality of life by 2.1 QALY, and in terms of an addition to the therapy will be accompanied by savings of the budget of the Russian Federation up to 284 million rubles, or up to 27.3% of funds for the treatment of patients from this group.

Keywords: tuberculosis; interferon-gamma; pharmacoeconomic analysis.

For citation: Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in the treatment of tuberculosis. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(6): 276-280. (In Russian). DOI: 10.17816/EID40981.

For correspondence: Pavel I. Shabalkin, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia. E-mail: p.shabalkin@gmail.com

Acknowledgments. The study has no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10.12.2018

Accepted 05.02.2018

Введение

На территории Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано около 78 тыс. впервые выявленных случаев активного туберкулёза, показатель за-

Для корреспонденции: Шабалкин Павел Игоревич, канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, E-mail: p.shabalkin@gmail.com

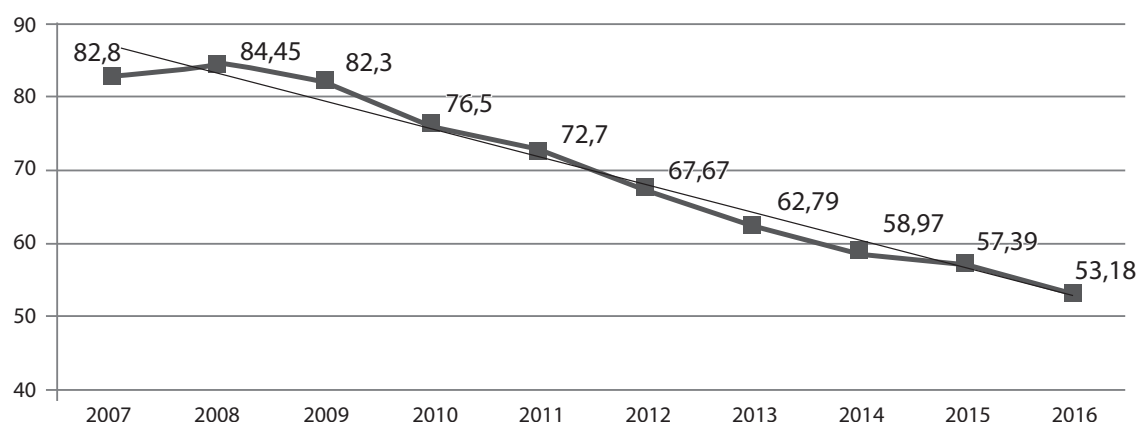


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулёзом в России (на 100 тыс. населения) [1].

болеваемости составил 53,2 на 100 тыс. населения, среднемноголетний показатель (СМП) заболеваемости составил 71,9 на 100 тыс. населения [1].

На рис. 1 представлена динамика заболеваемости туберкулёзом в России. Самая высокая заболеваемость туберкулёзом в течение последнего десятилетия характерна для территорий Сибири и Дальнего Востока (табл. 1) [1].

Уровень общей смертности от туберкулеза в 2017 г. по сравнению с 2016 г. снизился на 16%, а по сравнению с 2005 г., когда отмечался пик показателя (22,6 на 100 тыс. населения), смертность от туберкулёза снизилась на 55,8% [1].

Одним из главных препятствий в лечении туберкулёза является быстрое формирование у возбудителя резистентности к существующей противомикробной терапии. Появление новых классов противотуберкулёзных препаратов позволило значительно улучшить результаты ле-

чения заболевания. Отдельную проблему представляют пациенты, инфицированные штаммами микобактерий, обладающих лекарственной устойчивостью. Результаты лечения также зависят от наличия сопутствующих заболеваний (ВИЧ и др.), а также условий проживания и социального статуса пациентов. Самые высокие группы риска образуют пациенты Федеральной системы исполнения наказаний (ФСИН) и ВИЧ-инфицированные больные.

С целью повышения эффективности существующей противотуберкулёзной терапии и преодоления лекарственной резистентности в последние десятилетия проводили активный поиск терапевтических агентов для решения этой задачи.

Интерферон-гамма является одним из потенциальных лекарственных препаратов, способных в составе комплексной противомик-

Таблица 1

Самые высокие показатели заболеваемости туберкулёзом в России [1].

Субъекты Российской Федерации	Всё население			Сельское население		
	заболеваемость	рост/снижение 2014-2016 гг., %	СМП 2006-2015 гг.	заболеваемость	рост/снижение 2014-2016 гг., %	СМП 2006-2015 гг.
Российская Федерация	53,18	- 10,4	71,88	58,04	- 9,1	77,36
Республика Тыва	178,25	23,0	212,07	161,91	6,4	222,65
Чукотский автономный округ	172,25	28,8	109,91	336,85	24,9	197,59
Приморский край	127,80	- 4,4	169,48	152,34	- 0,5	199,38
Еврейская автономная область	126,75	- 5,5	160,93	136,17	- 15,7	175,87
Иркутская область	108,33	- 11,0	133,82	109,05	1,8	124,60
Хабаровский край	102,81	- 3,0	123,45	122,80	- 8,3	145,16
Кемеровская область	102,16	- 5,6	128,22	98,69	- 8,7	128,75
Алтайский край	99,76	- 6,4	121,37	96,05	6,9	106,51
Новосибирская область	97,95	- 6,6	120,48	116,02	3,8	129,36
Курганская область	96,67	9,4	122,29	95,22	22,4	124,67
Астраханская область	96,28	1,9	93,23	111,93	38,1	99,07

кробной терапии изменить течение фиброзно-кавернозного туберкулёза. Его эффективность изучена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. Метаанализ, который объединил данные 9 клинических испытаний, продемонстрировал статистически значимый эффект интерферона-гамма, применявшегося в качестве дополнительного лекарственного препарата для лечения туберкулёза [2]. Исследования с аэрозольным интерфероном-гамма показали статистически достоверные преимущества по результатам отрицательной конверсии мокроты и рентгенограммам грудной клетки: объединённый относительный риск (ОР) для конверсии составил 1,97 (95% доверительный интервал – ДИ: 1,20–3,24; $p = 0,008$) после 1 мес лечения, 1,74 (95% ДИ 1,30–2,34; $p = 0,0002$) через 2 мес лечения, 1,53 (95% ДИ 1,16–2,01; $p = 0,003$) после 3 мес лечения, 1,57 (95% ДИ 1,20–2,06; $p = 0,001$) после 6 мес лечения и 1,55 (95% ДИ 1,17–2,05; $p = 0,002$) в конце лечения; объединённый ОР для рентгенограмм грудной клетки составил 1,38 (95% ДИ 1,10–1,71; $p = 0,006$) в конце лечения. Для внутримышечно вводимого интерферона-гамма метаанализ включал три исследования, которые показали значительное улучшение по отрицательной конверсии мокроты через 2 мес лечения. Рандомизированное контролируемое исследование с аэрозольным и подкожно вводимым интерфероном-гамма показало значительное снижение симптомов лихорадки, хрипов и ночных потов по сравнению с контрольной группой после 1 мес лечения. Авторы делают выводы, что адъювантная терапия с использованием интерферона-гамма, особенно в аэрозольной форме, может быть полезной для пациентов с туберкулёзом [2].

Материалы и методы

Проведено несколько видов анализа. На I этапе определено, как использование препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарона) в качестве дополнительного средства в терапии туберкулёза влияет на расходы системы здравоохранения. Для этого сопоставили цены на лечение препаратом и эффект в части сокращения времени госпитализации. Клинические данные взяты из отчёта о клиническом испытании препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарона) у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом легких с деструкцией (Масленников А.А., Оболонкова Н.И., 2012). Данные по стоимости пребывания в стационаре взяты из работы Маркелова Ю.М. и соавт. [3]. Из оценок стоимости койко-дня исключили стоимость базовой терапии (она предполагалась равной в группах, использовавших Ингарон и не

использовавших его), а далее данные по расходам были приведены к ценам 2016 г., с использованием информации о динамике индекса потребительских цен. Предполагалось, что когда пациент становится абациллярным по данным микроскопии мокроты, его выписывают из стационара. Затем на основании данных клинического исследования определяли возможную продолжительность пребывания больного в стационаре. Поскольку в результатах исследования указывалось время, когда пациент становился абациллярным по результатам микроскопии мокроты, сделано предположение, что выписка производится раз в месяц для оценки расходов, связанных с госпитализацией. За 3 месяца наблюдения все пациенты в группе рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) стали абациллярными по результатам микроскопии мокроты, однако в группе стандартной терапии этого не произошло. Поэтому на основе усреднённого времени пребывания в стационаре была предпринята оценка возможной продолжительности пребывания в стационаре оставшихся пациентов. Для этого итеративно менялась продолжительность пребывания последней группы в стационаре так, что среднее время было бы равно 73,5 койко-дням, в соответствии с данными работы Ю.М. Маркелова и соавт. [3]. Далее была определена стоимость пребывания в стационаре больного в сравниваемых группах с учётом стоимости терапии изучаемым препаратом. Данные по стоимости терапии брали исходя из зарегистрированной цены препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (<http://grls.gosminzdrav.ru/>), которая составила 4341,6 руб. за упаковку из 5 флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора, содержащего 500 тыс. МЕ рекомбинантного человеческого интерферона в одном флаконе. Поскольку в рамках клинического испытания рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) его вводили через день на протяжении месяца, соответственно на курс было рассчитано использование пятнадцати инъекций или пяти упаковок препарата.

Число пациентов, которым может быть показана терапия препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон), было рассчитано исходя из того, какие пациенты получали терапию в клиническом испытании. Это были пациенты с деструкцией в лёгких, впервые выявленным туберкулёзом. Таких пациентов, согласно данным официальной статистики в Российской Федерации, в 2016 г. было 24 497 человек.

Для оценки долгосрочной эффективности препарата в универсальных показателях (годы жизни, откорректированные на качество) построена марковская модель, которая включала три основных состояния – активная форма туберкулёза, излечен-

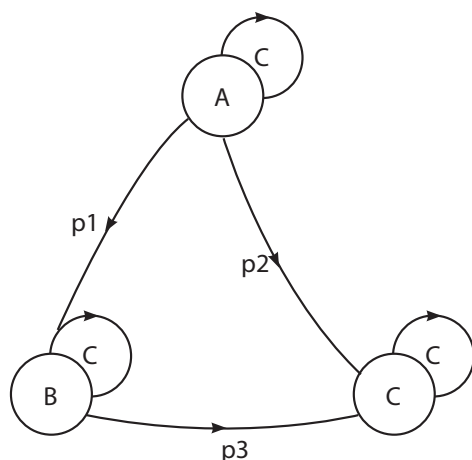


Рис. 2. Схема модели (А – состояние с активным туберкулёзом, В – состояние излеченности, С – смерть).

ность и смерть. Переход из активной формы туберкулёза в состояние излеченности моделировали на основании данных клинического испытания по такому показателю, как исчезновение микобактерии туберкулёза из мокроты по данным посева. Для получения информации о распределении времени до выздоровления данные клинического исследования подвергали параметрическому анализу выживаемости (анализу времени до выздоровления) с помощью процедуры LIFE REG системы SAS University Edition (поскольку не все пациенты к концу исследования были полностью излечены, они рассматривались как цензурированные наблюдения). Установлено, что данные лучше аппроксимируются экспоненциальным распределением, которое и использовали для построения модели.

Модель включала несколько параметрических распределений, которые применяли для формирования матрицы переходов – время до излечения в группах контроля (p_1) и получения рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) (p_4), а также время дожития. Для определения времени дожития в группе больных с активным туберкулёзом (p_2) использовались данные В.М. Коломиец и соавт. [4], для излеченных больных приняли, что их продолжительность жизни остаётся такой же, как и у остальной части населения, и поэтому соответствующие параметры распределения (p_3) оценивали на основе ожидаемой продолжительности предстоящей жизни лиц, достигших того же возраста, что и средний возраст лиц, входивших в клиническое испытание (данные взяты из статистического сборника «Здравоохранение в России» [5]). Схема модели для пациентов группы, получавшей лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) приведена на рис. 2.

Полезности состояния с активным туберку-

лёзом и состояния излеченности были взяты из работы L. Wolfson и соавт. [6]. В соответствии с рекомендациями авторов статьи, полезности были ниже в первый год после излечения. Полезности для расчётов лет жизни, откорректированных на качество, были дисконтированы под 3% годовых. Горизонт моделирования составил 50 лет.

Марковская модель реализована с помощью пакета heemod [7] в системе R для Windows (версия 3.3). Анализ влияния на бюджет и расчёты стоимости сравниваемых терапий с учётом длительности госпитализации были реализованы в системе Microsoft Excel.

Результаты

Первоначально провели оценку затратности терапии препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) для системы здравоохранения. На основании данных клинического испытания установлено, что общая стоимость терапии и пребывания в стационаре в группе, которая получает лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) должна составить 40 979 руб., а в группе, не получающей этого препарата, 56 386 руб. (без учёта стандартной терапии). Таким образом, препарат являлся экономически более выгодным, что позволило провести анализ влияния на бюджет (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что экономия средств бюджета зависит от частоты использования препарата в терапии туберкулёза лёгких с распадом. Если препарат будет использоваться только у одной десятой части пациентов от числа всех новых случаев (10%), по которым есть показания, то экономия бюджета составит 37,7 млн руб., в случае использования у трёх четвертей (75%) – 283,7 млн руб. При этом только за счёт сокращения сроков госпитализации экономия бюджета может составить до 27,3%.

Таблица 2

Анализ влияния на бюджет применения препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон)

Показатель	Исходные данные	Экономия средств бюджета, млн руб./год
Разность затрат (руб./чел.) при назначении рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон)	15 407 (в пользу назначения препарата)	
Количество новых случаев	24 497	
Частота использования:		
10%		37,74
20%		75,48
50%		188,71
75%		283,07

Таблица 3

Результаты моделирования (эффективность препарата Ингарон с точки зрения влияния на качество жизни)

Показатель	Рекомбинантный человеческий интерферон-гамма (Ингарон) плюс стандартная терапия	Только стандартная терапия
Годы жизни, откорректированные на качество (QALY)	8,65	6,55
Годы жизни	17,67	13,37
Разность QALY, группы ингарон – контроль	2,1	

Поскольку назначение исследуемого препарата оказалось доминирующей стратегией, то проводить анализ соотношения стоимости–эффективности нецелесообразно, однако был выполнен анализ эффективности препарата с точки зрения влияния на качество жизни, выраженный в показателях количества лет жизни, откорректированных на её качество (QALY). Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, применение препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) в качестве дополнительной терапии в лечении впервые выявленного туберкулёза с деструкцией, приводит к выигрышу 2,1 года жизни, откорректированного на качество, а также к увеличению продолжительности жизни пациентов.

Заключение

Проведённый анализ показывает, что использование в российских условиях в комплексной терапии впервые выявленного туберкулёза лёгких с деструкцией препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) приводит к увеличению продолжительности качественной жизни (на 2,1 QALY), а также к экономии средств бюджета Российской Федерации в размере до 284 млн рублей, или 27,3% средств для лечения этой группы больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017 стр. 88-90.

2. Gao X.F., Yang Z.-W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 15 (2011) e594–e600.
3. Маркелов Ю.М., Кононенко Ю.С., Войшнис М.Р., Доева Л.В. Сравнительная оценка клинко-экономической эффективности лечения больных туберкулезом в условиях стационара и использования стационарзамещающих технологий. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 2: 32–8.
4. Коломиец В.М., Дрёмова Н.Б., Рублёва Н.В. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулёза в условиях стационара. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011; (1): 45–50.
5. Росстат. *Здравоохранение в России*. 2015; Стат. сб. М.; Росстат, 2015.
6. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R. et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): P. e0120763.
7. 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.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu». *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka*. Moscow; 2017: 88-90. (in Russian)
2. Gao X.F., Yang Z.-W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 15 (2011) e594–e600.
3. Markelov Yu.M., Kononenko Yu.S., Voishnis M.R., Doyeva L.V. Comparative evaluation of clinical and economic efficiency of treatment of tuberculosis patients in hospital settings and use of inpatient substitution technologies. *Tuberculez i bolezni legkikh*. 2015; (2): 32-8. (in Russian)
4. Kolomiets V.M., Dremova N.B., Rubleva N.V. Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of the main course of treatment of tuberculosis in hospital conditions. *Kursk Scientific and Practical Herald «The Man and His Health»*. 2011; (1): 45-50. (in Russian)
5. Rosstat. *Health in Russia*. Rosstat. *Zdravookhraneniye v Rossii*. 2015: Stat.sb. Moscow; Rosstat, 2015. (in Russian)
6. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R. et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0120763.
7. 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.

Поступила 10.12.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Плавинский Святослав Леонидович, доктор мед. наук, начальник учебного управления ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, E-mail: s.plavinskij@gmail.com, SPIN-код: 5660-4661