

ГИБРИДНАЯ АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

**HYBRID AUTOMATED ASSESSMENT
OF THE CLINICAL AND ECONOMIC
EFFECTIVENESS OF MELANOMA
ANTITUMOR DRUG THERAPY, TAKING
INTO ACCOUNT THE TUMOR'S
MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS
AND THE PATIENT'S FUNCTIONAL
STATUS**

***Yu. Konstantinova
M. Kanevsky***

Summary. The cost of treating cancer patients is a serious problem in the Russian Federation, where funding decisions are based on health technology assessment — a systematic, explicit, multidisciplinary comparison of various treatments from a clinical, economic, ethical, and social point of view. While conventional methods of pharmacoeconomic analysis focus on the effectiveness of anticancer drug therapy from a health care system perspective, these data are often insufficient to improve treatment strategies in a particular health care setting. In our opinion, it is necessary to use a hybrid approach, namely: automation of the calculation of primary data with subsequent optimization of the revealed results by clinicians and oncologists. To analyze the volume of expenditures at the expense of the healthcare system and compulsory medical insurance funds, we used routine data on the functional status and molecular genetic features of tumors that affect the prognosis of the disease in patients. Data processing was performed in the PharmBudget software, which uses algorithms for calculations based on the theory of optimal resource allocation. This made it possible to identify opportunities for optimizing costs without reducing the survival rate. Subsequently, this information was used by expert oncologists to calculate the distribution of identified funds for more expensive manual therapy and, as a result, an increase in patient survival. The introduction of a hybrid automated assessment of the clinical and economic efficiency of antitumor drug therapy for cancer, taking into account the molecular genetic characteristics of the tumor and the functional status of the patient, greatly simplifies the process of studying treatment strategies and economic costs, frees up resources for those drugs that will be most in demand at a particular stage of activity in depending on the structure of the incidence to increase

Константинова Юлия Сергеевна

*Кандидат медицинских наук, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
cons-jul@yandex.ru*

Каневский Максим Александрович

*Генеральный директор, ООО «Гайка Групп», Санкт-Петербург
maxkanevsky@narod.ru*

Аннотация. Стоимость лечения онкологических пациентов является серьезной проблемой в Российской Федерации, где в основе принятия решения о финансировании лежит оценка технологий здравоохранения — систематическое эксплицитное мультидисциплинарное сравнение различных методов лечения с клинической, экономической, этической и социальной точек зрения. В то время как общепринятые методы фармакоэкономического анализа фокусируются на эффективности противоопухолевой лекарственной терапии с точки зрения системы здравоохранения, зачастую этих данных бывает недостаточно для улучшения стратегий лечения в условиях конкретного учреждения здравоохранения. По нашему мнению, необходимо использовать гибридный подход, а именно: автоматизация расчета первичных данных с последующей оптимизацией выявленных результатов клиницистами онкологами. Чтобы проанализировать объем расходов за счет системы здравоохранения и фондов обязательного медицинского страхования использовались рутинные данные о функциональном статусе и молекулярно-генетических особенностях опухолей, влияющих на прогноз заболевания пациентов. Обработка данных выполнялась в программном обеспечении PharmBudget, которое применяет для расчетов алгоритмы на основе теории оптимального распределения ресурсов. Это позволило выявить возможности оптимизации расходов без снижения показателя выживаемости. В дальнейшем эти сведения были использованы экспертами онкологами для расчета распределения выявленных средств на более дорогостоящую терапию в ручном режиме и, как следствие, увеличение выживаемости пациентов. Внедрение гибридной автоматизированной оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ЗНО с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли и функционального статуса пациента существенно упрощает процесс изучения стратегий лечения и экономических затрат, высвобождает ресурсы под те препараты, которые будут наиболее востребованы на том или ином этапе деятельности в зависимости от структуры заболеваемости для увеличения выживаемости у максимального числа пациентов. В результате в лечебно-про-

survival in the maximum number of patients. As a result, the healthcare organizations can establish a continuous process of improving the balance of clinical and economic outcomes in cancer patients.

Keywords: melanoma, Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), artificial intelligence, machine learning.

Введение: противоопухолевая лекарственная терапия меланомы, применяемая на разных этапах лечения как в качестве основного, так и в качестве вспомогательного метода, является значительным фактором затрат в клинической медицине. По разным причинам стоимость новых противоопухолевых агентов довольно высока, и некоторые биологические подтипы и стадии меланомы необходимо лечить самыми современными иммуноонкологическими и таргетными препаратами [1]. Более того, возникающие серьезные нежелательные явления зачастую требуют длительного стационарного лечения, в том числе в отделении интенсивной терапии, что является дополнительными факторами затрат, особенно у соматически ослабленных пациентов [2]. По этой причине оценка экономической эффективности фармакологических методов лечения приобретает все большее значение. В то время как большинство из фармако-экономических анализов предназначены для того, чтобы продемонстрировать эффективность нового препарата по сравнению с текущим стандартом лечения с точки зрения системы здравоохранения (референтного значения инкрементального показателя «затраты/эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER), непосредственно клинических исходов, исходов с позиции пациента (patient-reported outcomes, PRO), интегрального показателя «годы качественной жизни» (quality-adjusted life-years, QALY) и других параметров), эти значения не всегда отвечают реальным практическим задачам и потребностям клиницистов и администраторов здравоохранения [3, 4]. Очевидно, что для составления бюджета больницы, возмещения расходов или распределения ресурсов есть потребность в наиболее полной оценке при принятии решений о финансировании, а это, в свою очередь, требует максимально полного списка критериев ценности. Однако в рутинной практике это становится труднореализуемой задачей [5]. Проблема состоит в сложности учета множества критериев и стратификации их по степени важности в «ручном режиме», что создает объективную потребность в автоматизации процесса для повышения скорости и эффективности принятия решений [6]. Основываясь на тех критериях, которые необходимо, по нашему мнению, учитывать, чтобы избежать финансовых потерь при лечении, нами был проведен анализ данных пациентов с меланомой,

филактическом учреждении может быть налажен непрерывный процесс улучшения баланса клинических и экономических результатов у онкологических больных.

Ключевые слова: меланома; инкрементный показатель «затраты/эффективность»; искусственный интеллект; машинное обучение, оптимальное распределение ограниченных ресурсов.

пролеченных в отдельном учреждении за 2021 год, с целью определить, привели ли действующие стратегии терапии в больнице к устойчивому балансу финансовых затрат и реальных клинических потребностей. Таким образом, разработка автоматизированного подхода к анализу и проверка концепции на практике будут основными вопросами, освещенными в настоящей статье.

Материалы и методы для расчета: задача нахождения оптимального бюджета лечения является *np*-полной. Для решения задачи «в лоб», требуется перебор всех возможных вариантов, что приводит к экспоненциальному росту сложности расчета при увеличении количества входных данных (группы пациентов и терапии). Например, только для одной нозологии меланомы в предлагаемой платформой матрице расчета терапии 67 групп и 21 лекарственная схема. Это значит, что количество возможных комбинаций — 21 в 67 степени, т.е. несколько десятков триллионов. Одним из способов оптимизации расчета, является приведение условий к задаче линейного программирования, для решения которой можно использовать теорию оптимального распределения ресурсов Л. В. Канторовича.

Условия задачи:

1. Нельзя превышать заданный бюджет;
2. Эффективность лечения должна быть максимальной;
3. Для каждой группы может быть применена только одна схема терапии.

Входные данные:

1. Массив терапевтических схем (цена, эффективность)
1. Массив групп пациентов (количество пациентов, выживаемость, доступные опции терапии).

В ответ получаем бюджет, выживаемость, массив решений (группа, терапия).

Формулировка задачи:

$$f = \sum_{i,j}^{n \rightarrow \max} n_i g_i e_j x_{ij} / n$$

Администрация

Управление Доступом

Организации

Пользователи

Параметры

Управление Параметрами

Направления

Нозологии

Лекарственные средства

Группы пациентов

Детали схем лечения

Калькулятор

Расчет Бюджета

Расчет бюджета

Список групп пациентов

Нозология
Меланома

Мутация	Стадия	Возрастная группа	ЛДГ повышенный	Статус по ECOG (>1)	Осложняющие факторы	Суммарный объем опухолевой массы (больше 10 см)	Количество мтс-очагов (больше 3)	Вовлечение ЦНС	Номер линии терапии	Количество пациентов	Выживаемость, %	Действия
BRAFmut	IIБ-IIС	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	85	...
BRAFmut	III	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	2	80	...
BRAFmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	2	1	80	...
BRAFmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	1	5	47	...
BRAFmut	IIБ-IIС	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	7	...
BRAFmut	IIБ-IIС	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	53	...
BRAFmut	III	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	7	83	...
BRAFmut	IV	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	1	12	83	...
BRAFmut	IIБ-IIС	Старше 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	45	...
BRAFmut	III	Старше 60 лет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	1	18	44	...
BRAFmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	2	8	77	...
BRAFmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	1	15	77	...
BRAFmut	IIБ-IIС	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	1	35	...

Рис. 1. Личный кабинет. Список групп пациентов

Фармакоэкономический анализ

По Бюджету

По Эффективности

192843725

млн Р

Рассчитать

Скачать Все Результаты

Вариант "Стандарт" (Бюджет 113 743 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,59 %, Стоимость лечения 1 пациента 291 649,84 Р)

Вариант "Оптима" (Бюджет 112 413 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,58 %, Стоимость лечения 1 пациента 288 239,58 Р)

Пожалуйста, ознакомьтесь с оптимальным бюджетом!

При изменении эффективности терапии на **0,01 %**, в общем бюджете сохранится **1 330 000** рублей. См. подробнее вариант 1. Этого хватит чтобы дополнительно пролечить **4** пациента при средней стоимости лечения 1 пациента — **288 239,58** рублей. Дополнительно выживет не менее **2** пациентов

Как мы считаем

Вариант "Турбо" (Бюджет 111 349 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,56 %, Стоимость лечения 1 пациента 285 511,37 Р)

Турбооптимизация!

В общем бюджете сохранится **2 394 000** рублей. См. подробнее вариант 2. Этого хватит чтобы дополнительно пролечить **8** пациентов при средней стоимости лечения 1 пациента — **285 511,37** рублей. При этом дополнительно выживет не менее **3** пациентов.

Как мы считаем

Сводный анализ результатов расчета

Рис. 2. Результаты фармакоэкономического анализа в укрупненном виде.

Условия:

$$x_{ij} \geq 0 [x, i, j \in \mathbb{Z}]$$

$$\sum_j x_{ij} = 1 [\forall i]$$

Назначение одной терапии каждой группе:

$$\sum_{ij} n_i p_j x_{ij} \leq b$$

Бюджетное ограничение:

$$x_{ij} \leq c_{ij}$$

Ограничение на разрешенные типы терапии:

Переменные:

i — номер группы j — номер терапии n_j — количество пациентов в i -ой группе g_i — успешность лечения (например, выживаемость в течение определенного срока) пациентов в i -ой группе e_j — успешность (например, выживаемость в течение определенного срока) лечения j -ой терапии x_{ij} — факт применения j -ой терапии для i -ой группы c_{ij} — факт доступности j -ой терапии для i -ой группы n — количество пациентов во всех группах

В качестве исходного материала для расчета были использованы рутинные данные о пациентах с разбивкой по 67 группам, клинические рекомендации Минздрава РФ и Ассоциации клинических онкологов (RUSSCO), а также сведения о стоимости терапии и эффективности, импортированные из табличного файла типа XLSX в Систему. (рис. 1)

На основе вышеуказанных данных Система произвела расчет оптимального распределения средств с учетом достижения максимально возможной эффективности и предоставила 3 варианта («Стандарт», «Оптима», «Турбо»).

Результаты: при меланоме кожи, обозначив статистически недостоверными различия в выживаемости в 5%, мы руководствовались показателем «уровень статистической значимости» (в отечественной литературе называемый также «статистической достоверностью» или числом p), общепринятым пороговым значением для которого является число 0,05 при условии достаточной выборки пациентов, что на практике имеет следующее значение: в случае, если между исследуемыми методами лечения нет истинного различия в эффективности, то вероятность увидеть различие в результатах такой величины, как наблюдается в группах сравнения, составляет 0,05, т.е. не более 5% [7].

Система выявила возможность сэкономить 2 394 000 (два миллиона триста девяносто четыре тысячи) рублей для выборки 385 пациентов при изменении максимально возможной эффективности в 5 раз меньше уровня погрешности, то есть всего на 1%. (рис. 2, 3)

После проведения автоматизированного расчета с помощью Системы к распределению дополнительных средств были привлечены специалисты-онкологи. Эксперт счел, что высвободившиеся средства рациональнее всего было потратить на 12 дополнительных флаконов пембролизумаба (для годового курса лечения 1 пациента с метастатической меланомой 1й линии суммарной стоимостью 2046000 рублей), 24 упаковки интерферона (для годового курса лечения 2 пациентов, получающих адъювантную терапию, суммарной стоимостью 295488 рублей), по 24 флакона паклитаксела и карбоплатина соответственно (для годового курса лечения 2 пациентов с метастатической меланомой 3-ей и последующих линий лечения по схеме ТС, суммарной стоимостью 36024 рублей), оставшиеся средства (16488 рублей) целесообразно расходовать на препараты для активной сопроводительной терапии (антиэметики, глюкокортикостероиды, антигистаминные средства и т.д.).

Таким образом в результате применения оценки были определены два варианта расходования дополнительных средств на терапию, а именно: 8 пациентов автоматический расчет PharmBudget и 5 пациентов, экспертный ручной расчет онколога, который предполагается применять в реальной терапии до выявления возможности проверки точности автоматизированного расчета. При этом общие показатели работы онкологического отделения улучшатся в среднем на 1,3% в год только по одной нозологии.

Использование подобного гибридного автоматизированного подхода для оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии для других локализаций злокачественных новообразований, в том числе значительно более многочисленных и не менее затратных по сравнению с меланомой (рак легкого, молочной железы, колоректальный рак и т.д.), можно ожидать значимого положительного влияния на показатели эффективности работы онкологической службы учреждения.

Обсуждение: внесение необходимых данных из электронных систем, предусмотренных для ведения историй болезни, осуществима, сравнительно проста и может быть выполнена с минимальными затратами времени и средств, поскольку сведения доступны сотрудникам и могут быть быстро конвертированы в табличный формат, например в популярном редакторе

WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	1	7	Пембролизумаб	27,38	2 387 000
WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	2	5	Пембролизумаб	27,38	1 705 000
WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	1	19	Пембролизумаб	62,9	6 479 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	3	1	Пембролизумаб	22,94	341 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	2	1	Пембролизумаб	29,6	341 000
c-KITmut	IV	От 30 до 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	2	1	Пембролизумаб	62,16	341 000
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	1	1	Пембролизумаб	52,54	341 000
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	1	2	Пембролизумаб	32,56	682 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	2	1	Пембролизумаб	62,9	341 000
c-KITmut	IV	от 30 до 60 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	2	0	Ипилимумаб+ниволумаб	13,2	0
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	2	3	Пембролизумаб	44,4	1 023 000
NRASmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	3	2	Пембролизумаб	44,4	682 000
NRASmut	IV	от 30 до 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	3	1	Пембролизумаб	7,4	341 000
NRASmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	3	4	Пембролизумаб	27,38	1 364 000
NRASmut	IV	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	2	0	Темозоломид	4,34	0
NRASmut	IV	от 30 до 60 лет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да	3	1	Пембролизумаб	45,14	341 000
NRASmut	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да	2	2	Пембролизумаб	45,14	682 000
BRAFmut	IIb-IIIc	До 30 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	1	5	Интерферон	10,24	92 340

Рис. 3. Результаты фармакоэкономического анализа с разбивкой по группам.

Excel, практически в каждом лечебном учреждении. Валидация методики в рамках одного медицинского центра на примере меланомы была проведена путем использования подобной выгрузки из электронной системы и последующей выборочной проверки полных историй болезни, чтобы убедиться, что вся необходимая информация внесена корректно. Было обнаружено, что незначительные отклонения связаны с вариациями кодирования. Несмотря на то, что на территории РФ существуют стандарты кодирования диагнозов и процедур, единичные ошибки все равно могут возникать, но фактическая точность кодирования так или иначе остается достаточно высокой (до 95%). Похожие данные приводят службы медицинского страхования в Германии (MDS): так, около 11% всех заявок на страховые выплаты по историям болезни заявляются как необоснованные и в 40% этих претензий впоследствии при проверках обнаруживаются фактические ошибки. Это означает, что почти в 96% кодирование при выгрузке из электронной системы является правильным [8, 9]. Очевидно, что так или иначе в рутинной клинической практике невозможно исключить случаи, когда расходы больницы на противоопухолевое лечение или коррекцию нежелательных явлений, связанных с ним, будут стоить дороже тарифа, установленного фондом обязательного медицинского страхования. В большинстве этих случаев причиной длительного и дорогостоящего лечения будут веские объективные медицинские осно-

вания, но тем не менее значительная часть изученных нами историй болезней были совершенно стандартны, что указывает на существующие возможности оптимизации стратегии противоопухолевой лекарственной терапии меланомы.

Выводы: автоматизированный анализ на основе рутинных данных — это простой способ напрямую связать прогноз заболевания с экономическими результатами. Расчет при помощи программного обеспечения PharmBudget с использованием методов линейного программирования позволяет преодолеть экспоненциальный рост сложности с большим объемом входных данных и выявляет возможности для оптимизации стратегий терапии. Последующая обработка результатов автоматизированного расчета экспертами распространяет экономический эффект на увеличении выживаемости среди пациентов с диагнозом ЗНО.

В дальнейшем в отношении разработанного инструмента планируется проведение валидации на примере других локализаций злокачественных новообразований и противоопухолевых лекарственных препаратов с целью проверки устойчивости получаемых результатов и формирования понимания терапевтической ценности. Внедрение гибридной автоматизированной оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ЗНО с уче-

том молекулярно-генетических особенностей опухоли и функционального статуса пациента в процесс принятия решений о финансировании в конкретном учреждении здравоохранения может повлиять на доступность терапии, например, обеспечить доступность высокоэффективных, инновационных препаратов для большего числа пациентов, у которых их применение

будет оказывать наибольшее положительное влияние на выживаемость.

Конфликт интересов и источники финансирования:

Каневский М.А. является автором программы для ЭВМ PharmBudget™ [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Строяковский Д.Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В., Жукова Н. В., Новик А. В., Орлова К. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11), 16
2. Bezdenezhnikh T.P., Musina N. Z., Fedyaeva V. K. et al. Analysis of approaches to defining thresholds of willingness to pay for health technologies, setting their limit values on the example of countries with a developed system for assessing health technologies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018; 11 (4): 73–80. DOI: 10.17749/2070–4909.2018.11.4.073–080
3. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М.: «ЦЭКМП», 2016; 20.
4. Henshall C., Schuller T. Health technology assessment, value-based decision making, and innovation. *Int. J. Technol. Assess.* 2013; 29 (4): 353–359.
5. von Weizsäcker F, Maio G. Ethical insolvency? *Deutsch Med Wochenschr* 2010,135(16):819–21.
6. InEK gmbH: G-DRG Report-Browser. g-DRG Report-browser 2008/2010; Available at: http://www.g-drg.de/cms/index.php/G-DRG-System_2010/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2008_2010 Accessed September 1, 2022
7. Wilke, M., Grube, R. Pharmaco-economic evaluation of antibiotic therapy strategies in DRG-based healthcare systems — a new approach. *Eur J Med Res* 15, 564 (2010).
8. Pick P, Busley A: MDK — Prüfungen im Krankenhaus, Oral presentation, Dt. Krankenhaustag. 2009. Nov 19th 2009
9. Жуков Н. В. Теория и практика клинических исследований. URL: https://netoncology.ru/uploads/expert/1183/Jukov_39.file.pdf (Дата обращения: 01.09.2022)
10. Свидетельство 2022611871 выдано 02.02.2022 Федеральной службой по интеллектуальной собственности. PharmBudget™. Программа для ЭВМ. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022611871&TypeFile=html (дата обращения: 01.09.2022)

© Константинова Юлия Сергеевна (cons-jul@yandex.ru), Каневский Максим Александрович (maxkanevsky@narod.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»