

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП)

А.В. Рудакова¹, Д.А. Гусев², А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1)

A.V. Rudakova¹, D.A. Gusev², A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin¹

¹ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

² Center for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В соответствии с современными рекомендациями по лечению хронического гепатита С (ХГС) в качестве терапии первой линии рекомендуются режимы, содержащие препараты прямого противовирусного действия.

Цель: фармакоэкономическая оценка схем терапии ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусных препаратов.

Материалы и методы: анализ проводили на основе результатов рандомизированных клинических испытаний. Затраты на противовирусные препараты соответствовали результатам аукционов за 2015 г.

Результаты: затраты на полный курс терапии при использовании комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир на 30,5% ниже, чем при использовании комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир. По сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир экономия при назначении режима Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир составил 10,6% у пациентов без цирроза и 36,2% у пациентов с циррозом. Комбинация Даклатасвир + Асунапревир у пациентов с генотипом вируса 1b менее затратна, чем режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир (дополнительные затраты в последнем случае – 9,4–10,4%).

Затраты в расчете на пациента с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) сопоставимы при назначении комбинаций Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир и Даклатасвир + Асунапревир и существенно ниже при использовании данных комбинаций, чем при назначении режимов, содержащих Пег-ИФ: Пег-ИФ + Рибавирин ± Симепревир/Боцепревир.

Отказ от терапии Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир при ее неэффективности через 4 недели позволяет снизить объем затрат по сравнению с полным курсом терапии на 12,6% и 28,0% у пациентов без цирроза и при его наличии соответственно, однако и в этом случае режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир является экономически более эффективным.

Анализ с учетом повторных курсов противовирусной терапии у пациентов, не достигших УВО на режиме Пег-ИФ + Рибавирин, показал, что терапия первой линии, включающая Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир

Abstract

Updated HCV clinical guidelines placed direct acting agents (DAAs) as the preferable the first line regimens. The objective of the study was PE assessment of HCV therapy among G1 naïve patients

Methods: Analysis is based on data of randomized clinical trials and average price of HCV medicines from state auctions placed in state procurement system in 2015.

Results: PTV/OBV/DSV/r cost is 30,5% lower vs PegIFN/RBV/SMV. In comparison with PegIFN/RBV/BCV combination PTV/OBV/DSV/r is cost saving by 10,6% at patients without cirrhosis and 36,2% at patients with cirrhosis.

DCV/ASV combination is cheaper PTV/OBV/DSV/r and it would be used for G1 naïve patient (cost saving is 9,4-10,4%).

DCV/ASV and PTV/OBV/DSV/r SVR12 costs are comparable and significantly lower than PegIFN-based regimen: PegIFN/RBV/SMV and PegIFN/RBV/BCV.

4 weeks stop rules due to therapy inefficiency for PegIFN/RBV/SMV regimen could cut cost by 12,6% and 28,0% among patients without and cirrhosis accordingly. By way PTV/OBV/DSV/r is the most cost effective versus PegIFN/RBV/SMV.

PTV/OBV/DSV/r as the first line therapy for PegIFN experienced patients provides budget saving 118,2 thousand RUB or 12,2% of budget.

Conclusion: Right now PTV/OBV/DSV/r regimen is the most cost effective the first line therapy for naïve patients.

бувир + Ритонавир, обеспечит по сравнению с данным подходом экономию 118,2 тыс. руб., или 12,2% средств.

Выводы: в настоящее время назначение комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир является наиболее экономически эффективным вариантом терапии первой линии ХГС у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1 генотип, наивные пациенты, препараты прямого действия, эффективность затрат.

Введение

Препараты прямого противовирусного действия позволили существенно повысить эффективность терапии хронического гепатита С (ХГС) [1]. Однако схемы, включающие данные препараты, являются весьма дорогостоящими. В связи с этим необходимо оценивать не только их клиническую эффективность и переносимость, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на схемы терапии ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов рандомизированных клинических испытаний [2–12]. Учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались. В качестве критерия эффективности использовался показатель достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) по завершении курса лечения.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали результатам аукционов за 2015 г. (www.zakupki.gov.ru): даклатасвир (Даклинза) таб. 60 мг № 28 — 16 828,26 руб., асунапревир (Сунвепра) капс. 100 мг № 56 — 11 745,27 руб., симепре-

Key words: chronic hepatitis C, genotype 1, naïve patients, direct acting agents, cost effectiveness.

вир (Совриад) капс. 150 мг № 28 — 32 5288,71 руб., боцепревир (Виктрелис) капс. 200 мг № 336 — 76 332,89 руб., Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Викейра Пак) набор № 56 — 280 509,73 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Роферон) 360 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 — 9630,72 руб., рибавирин таб. 250 мг № 30 — 526,00 руб.

Результаты и обсуждение

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению ХГС, вызванного вирусом с генотипом 1а и 1b, у пациентов без цирроза и с компенсированным циррозом, не получавших ранее противовирусных препаратов, могут использоваться как режимы, включающие Пег-ИФ (Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир, Пег-ИФ + Рибавирин + Софосбувир), так и безинтерфероновые схемы (Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир, Софосбувир + Ледипасвир, Софосбувир + Симепревир, Софосбувир + Даклатасвир) [1]. В РФ в настоящее время, помимо режимов Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир и Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир, в клинической практике используются режимы Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир и Даклатасвир + Асунапревир, а также двойная терапия Пег-ИФ + Рибавирин.

Результаты оценки эффективности затрат на противовирусные препараты у наивных пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, представлены в таблице.

Таблица

Эффективность затрат на противовирусную терапию ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты (полный курс терапии)

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО	Затраты на терапию, тыс. руб.	Затраты в расчете на пациента с УВО, тыс. руб.
ПЕГ-ИФН + РБВ	Без цирроза	ПЕГ-ИФН а2а — 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b — 1,5 мкг/кг/нед РБВ — 15 мг/кг/сут	48 недель	44% [2; 3]	491,7	1117,6
ПЕГ-ИФН + РБВ	С циррозом	ПЕГ-ИФН а2а — 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b — 1,5 мкг/кг/нед РБВ — 15 мг/кг/сут	48 недель	44% [2; 3]	491,7	1117,6

Окончание таблицы

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО	Затраты на терапию, тыс. руб.	Затраты в расчете на пациента с УВО, тыс. руб.
ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Без цирроза	БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	4 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + 24 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ + 20 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	67% [4]	949,7	1417,5
ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	С циррозом	БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	4 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + 44 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	50% [4]	1331,4	2662,8
ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ	Без цирроза	СПВ – 150 мг 1 раз в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ + 12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	82% [5; 6]	1221,7	1489,9
ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ	С циррозом	СПВ – 150 мг 1 раз в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ + 12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	60% [5; 6]	1221,7	2036,2
Даклатасвир + Асунапревир (Генотип 1b)	Без цирроза	ДКВ – 60 мг 1 раз в сутки АСВ – 2 таблетки по 100 мг 1 раз в сутки	24 недели	89% [7]	769,0	864,1
Даклатасвир + Асунапревир (Генотип 1b)	С циррозом	ДКВ – 60 мг 1 раз в сутки АСВ – 2 таблетки по 100 мг 1 раз в сутки	24 недели	91% [7]	769,0	845,1
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1a)	Без цирроза	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	96% [8–10]	848,9	884,3
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1a)	С циррозом	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	95% [11]	848,9	893,6
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир (Генотип 1b)	Без цирроза	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером	12 недель	100% [8–12]	841,5	841,5
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1b)	С циррозом	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	100% [8]	848,9	848,9

УВО – устойчивый вирусологический ответ; ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон; РБВ – рибавирин; БЦВ – боцепревир; СПВ – симепревир; ДКВ – даклатасвир; АСВ – асунапревир; ОБВ – омбитасвир; ПТВ – паритапревир; ДЗВ – дазабувир; РТВ – ритонавир.

Очевидно, что минимальными затратами, но, в то же время, и минимальной клинической эффективностью, характеризуется двойная терапия Пег-ИФ + Рибавирин. Максимальная клиническая эффективность характерна для комбинированной терапии, включающей Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир.

Затраты на терапию при использовании комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир на 372,8 тыс. руб. (30,5%) ниже, чем при использовании комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симапревир. По сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир экономия при назначении режима Паритапревир

+ Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир составит 100,8 тыс. руб. (10,6%) у пациентов без цирроза и 482,5 тыс. руб. (36,2%) у пациентов с циррозом. Комбинация Даклатасвир + Асунапревир у пациентов с вирусом генотипа 1b менее затратна, чем режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир (дополнительные затраты в последнем случае составят 72,5–79,9 тыс. руб., т.е. 9,4–10,4%) (рис. 1).

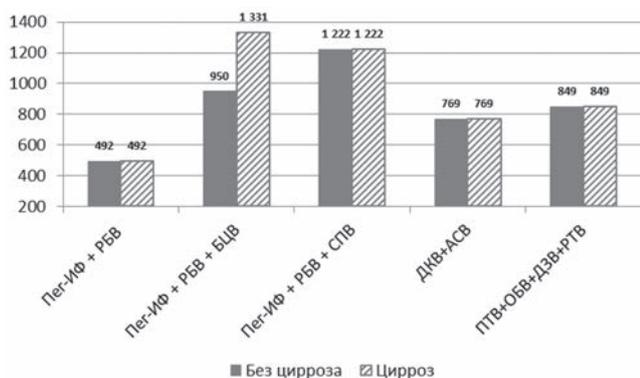


Рис. 1. Затраты на противовирусную терапию пациентов с ХГС, тыс. руб./пациента

Затраты в расчете на пациента с УВО сопоставимы при назначении комбинаций Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир и Даклатасвир + Асунапревир и существенно ниже в этом случае, чем при назначении режимов, содержащих Пег-ИФ: Пег-ИФ + Рибавирин ± Симепревир/Боцепревир (рис. 2).

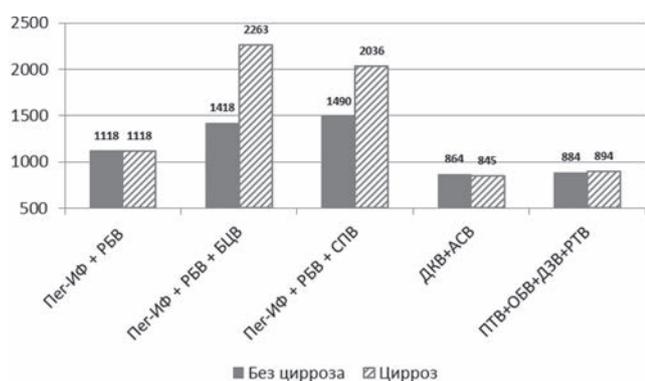


Рис. 2. Затраты на противовирусную терапию пациентов с ХГС, тыс. руб./пациента с УВО

Существенное снижение нагрузки на бюджет может оказать своевременное прекращение терапии первой линии при отсутствии ответа на нее. Так, терапия Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир может быть прекращена через 4 недели при выявлении ВГС РНК ≥ 25 МЕ/мл. В этом случае реальные затраты составят в среднем 1067,8 тыс.

руб. у пациентов без цирроза и 879,6 тыс. руб. у пациентов с циррозом, т.е. по сравнению с полным курсом терапии экономия составит 154,0 тыс. руб. (12,6%) и 342,2 тыс. руб. (28,0%) соответственно. Затраты в расчете на пациента с УВО составят с учетом отказа от неэффективной терапии 1301,1 тыс. руб. и 1465,9 тыс. руб. у пациентов без цирроза и с циррозом соответственно. Однако, как видно на рисунке 3, и в этом случае не только эффективность затрат, но и их объем при терапии Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир будет меньше, чем при терапии Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир.

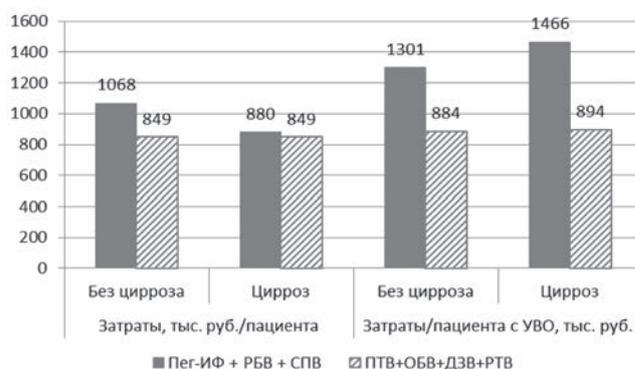


Рис. 3. Затраты на противовирусную терапию первой линии ХГС (режимы, рекомендованные EASL 2015) с учетом отказа через 4 недели от терапии Пег-ИФ + РБВ + СПВ при неэффективности

Так, нагрузка на бюджет при назначении в первой линии комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир будет ниже по сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир на 20,5% у пациентов без цирроза и на 3,5% у пациентов с циррозом (без учета повторных курсов терапии у пациентов с недостигнутым УВО). В результате при фиксированном бюджете количество пациентов без цирроза, которых можно пролечить с использованием режима Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир, будет на 25,8% выше по сравнению с назначением в первой линии комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир. В отношении пациентов с циррозом увеличение количества пролеченных пациентов составит 3,6% (при существенном увеличении количества пациентов с УВО при назначении Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир).

В случае назначения в качестве первой линии двойной терапии Пег-ИФ + Рибавирин, при неудаче лечения, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению ХГС, целесообразно назначение режима Паритапревир + Омбитасвир

+ Дазабувир ± Ритонавир или Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревил [1]. При этом, как показано выше, в настоящее время комбинация Паритапревил + Омбитасвил + Дазабувир + Ритонавир характеризуется меньшими затратами, что делает ее предпочтительной в условиях финансовых ограничений.

Анализ с учетом повторных курсов противовирусной терапии у пациентов, не достигших УВО на режиме Пег-ИФ + Рибавирин (рис. 4), показал, что общие затраты на терапию составят при данном подходе 967,1 тыс. руб., т.е. терапия первой линии, включающая Паритапревил + Омбитасвил + Дазабувир + Ритонавир, обеспечит экономию 118,2 тыс. руб., или 12,2% средств.

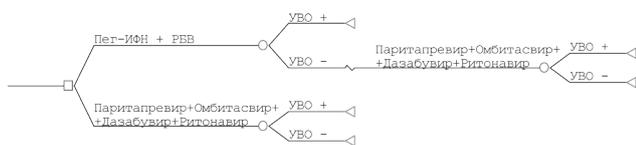


Рис. 4. Модель терапии ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусной терапии

Таким образом, в настоящее время назначение комбинации Паритапревил + Омбитасвил + Дазабувир + Ритонавир является наиболее экономически эффективным вариантом терапии первой линии ХГС у пациентов с вирусом 1 генотипа, не получавших ранее противовирусные препараты.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.

2. Fried M., Mitchell L., Shiffman M., et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002; 347 (13): 975-982.

3. Manns M., McHutchison J., Gordon S., et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet 2001; 358 (9286): 958–965.

4. Poordad F., McCone, Jr. J., Bacon B., et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection // NEJM 2011; 364 (13): 1195-206.

5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.

6. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014; 384:403-13.

7. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // Lancet 2014; 384: 1597–605.

8. Ferenci P., Bernstein D., Lalezar J., et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // N Engl J Med 2014; 370:1983–1992.

9. Feld J., Kowdley K.V., Coakley E., et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N Engl J Med 2014; 370:1594–1603.

10. Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N Engl J Med 2014; 370: 1604–1614.

11. Poordad F., Hezode C., Trinh R., et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // N Engl J Med. 2014; 370: 1973–1982.

12. Andreone P., Colombo M.G., Enejosa J.V., et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // Gastroenterol. 2014; 147: 359–365.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна – старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Гусев Денис Александрович – руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Усков Александр Николаевич – заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru