

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХГС (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.В. Рудакова<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>2</sup>, А.Н. Усков<sup>1</sup>, Л.Н. Коновалова<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

### Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C (genotype 1)

A.V. Rudakova<sup>1</sup>, D.A. Gusev<sup>2</sup>, A.N. Uskov<sup>1</sup>, L.N. Konovalova<sup>1</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Безинтерфероновые режимы терапии хронического гепатита С (ХГС) (1 генотип) являются в настоящее время предпочтительными с точки зрения клинической эффективности и переносимости.

Цель: оценка величины и эффективности затрат на лечение ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в соответствии с режимами, используемыми в клинической практике в РФ.

Материалы и методы. Оценку проводили с позиции системы здравоохранения. В базовом варианте анализ затрат на препараты, включенные и рекомендуемые к включению в Перечень ЖНВЛП, осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой наценки с учетом численности населения в РФ. Кроме того, оценивали также вариант с расчетом затрат на лечение для всех препаратов (как включенных, так и не включенных в Перечень ЖНВЛП) на основе средневзвешенных цен аукционов за 2016 г.

Результаты. Анализ на основе зарегистрированных цен показал, что при терапии пациентов без цирроза комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир (ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ) снижение затрат по сравнению с режимом, включающим симепревир с пегинтерфероном альфа и рибавирином (СМВ + Пэг-ИФН + РБВ), составит 12,2–26,6 % при полном курсе последнего (12 нед.) у всех пациентов. При отказе от неэффективной терапии СМВ+Пэг-ИФН+РБВ через 4 недели ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ характеризуется сопоставимым объемом затрат – от снижения на 15,5 % до увеличения на 3,2 %.

Анализ на основе цен аукционов за 2016 г. показал, что по сравнению с режимами, включающими СМВ + Пэг-ИФН + РБВ (без отказа от терапии через 4 нед. при отсутствии ответа на лечение) и даклатасвир + асунпревир, экономия при терапии комбинацией ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ составит 4,1–19,8 % и 28,3 % соответственно. По сравнению с СМВ + Пэг-ИФН + РБВ с учетом отказа от терапии при отсутствии эффекта через 4 нед. ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ характеризуется сопоставимым объемом затрат (от снижения на 7,5 %

#### Abstract

Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C are preferable from the point of view of clinical effectiveness and safety.

The purpose of work was the assessment of costs and cost-effectiveness of regimens for the treatment of HCV (1 genotype) at the treatment-naïve patients.

Methods. The assessment was carried out from the payer perspective. In base case the analysis of costs of the drugs included and recommended for inclusion in the List of VED was carried out on the basis of a median of the registered prices including VAT and the average wholesale extra charge taking into account population in the Russian Federation.

Besides, the scenario with the assessment on the basis of the prices of all drugs (which both are included, and not included in the List by VED) revealed in auctions for 2016 is analysed.

Results. In the base case cost of paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir/ritonavir (PTV/OBV/DSV/r) therapy in patients without cirrhosis is 12,2-26,6 % less compared with simeprevir with pegylated interferon alpha and ribavirin (PegIFN/RBV/SMV) at a full course of the last (12 weeks) at all patients. In scenario with refusal of inefficient therapy with PegIFN/RBV/SMV after 4 weeks, PTV/OBV/DSV/r is characterized by the comparable volume of expenses – from decrease by 15,5 % to increase by 3,2 %.

The analysis on the basis of the prices of auctions has shown that in comparison with the PegIFN/RBV/SMV (without refusal of inefficient therapy with PegIFN/RBV/SMV after 4 weeks) and daclatasvir and asunaprevir, economy at therapy by a PTV/OBV/DSV/r will make 4,1-19,8 % and 28,3 %, respectively. In comparison with PegIFN/RBV/SMV (with refusal of therapy in the absence of effect in 4 weeks) PTV/OBV/DSV/r is characterized by the comparable volume of expenses (from decrease by 7,5 % to increase by 12,8 %). In genotype 1b costs of PTV/OBV/DSV/r are 24,6 % higher compared with narlaprevir in a combination with ritonavir, peginterferon and ribavirin.

Cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/r is higher at patients without cirrhosis in comparison with all analysed alternatives, except for a narlaprevir in a combination with ritonavir, peginterferon and ribavirin (genotype 1b).

го увеличения на 12,8%). У пациентов с генотипом 1b без цирроза затраты на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ выше по сравнению с нелатрапревиром в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном и рибавирином (НПВ + Пэг-ИФН + РБВ) на 24,6%.

Эффективность затрат на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ выше у пациентов без цирроза по сравнению со всеми проанализированными альтернативами, за исключением НПВ + Пэг-ИФН + РБВ при генотипе 1b.

У пациентов с циррозом анализ на основе зарегистрированных цен показал, что при полном цикле терапии снижение затрат на комбинацию ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ  $\pm$  рибавирин составит 8,4% по сравнению с режимом СМВ + Пэг-ИФН + РБВ, но при отказе от терапии СМВ + Пэг-ИФН + РБВ через 4 нед. при отсутствии ответа дополнительные затраты на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ  $\pm$  рибавирин составят 5,6%.

При анализе на основе цен аукционов ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ  $\pm$  рибавирин позволит снизить затраты у пациентов с циррозом в среднем на 11,9% по сравнению с режимом, включающим даклатасвир и асунапревир. По сравнению с СМВ + Пэг-ИФН + РБВ, ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ  $\pm$  рибавирин либо не влияет на затраты (при полном курсе СМВ + Пэг-ИФН + РБВ у всех пациентов), либо увеличивает их на 15,2% (при отказе от терапии СМВ + Пэг-ИФН + РБВ при отсутствии ответа через 4 нед.). По эффективности затрат ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ  $\pm$  рибавирин превосходит все проанализированные режимы сравнения у пациентов с циррозом, так же, как и у пациентов без цирроза.

Анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов.

**Выводы.** Затраты на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/газабувир  $\pm$  рибавирин у пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом, ранее не получавших противовирусные препараты, сопоставимы с затратами на комбинацию симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином при более высокой клинической и экономической эффективности.

С учетом потребности в повторных курсах терапии пациентам с компенсированным циррозом, ранее не получавшим противовирусные препараты, в настоящее время экономически наиболее целесообразно назначение в данной группе пациентов комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/газабувир  $\pm$  рибавирин в первой линии терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, 1 генотип, пациенты, ранее не получавшие противовирусные препараты, препараты прямого действия, эффективность затрат.

## Введение

В настоящее время при терапии хронического гепатита С (ХГС) 1 генотипа предпочтительными являются безинтерфероновые схемы в связи с их более высокой эффективностью, удобством и лучшей переносимостью [1–3]. Терапия, включающая препараты пегилированного интерферона с рибавирином как в комбинации с препаратами

At patients with cirrhosis the analysis on the basis of the registered prices has shown that at a full cycle of therapy decrease in costs of a PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV will make 8,4 % in comparison with the PegIFN/RBV/SMV, but at refusal of PegIFN/RBV/SMV in 4 weeks in the absence of the response, additional expenses on PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV will make 5,6 %.

In the analysis on the basis of the prices of auctions PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV will allow to lower expenses at patients with cirrhosis on average by 11,9 % in comparison with the daclatasvir and asunaprevir. In comparison with PegIFN/RBV/SMV PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV or it doesn't influence expenses (at a full course of a simprevir at all patients), or it increases them by 15,2 % (at refusal of therapy in the absence of the response in 4 weeks). The cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV surpasses all comparators at patients with cirrhosis, as well as at patients without cirrhosis. The sensitivity analysis has shown high reliability of the received results.

**Conclusions.** Costs of PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV at treatment-naive patients with HCV (1 genotype) without cirrhosis and with the compensated cirrhosis, are comparable to costs of a PegIFN/RBV/SMV at higher clinical and economic effectiveness.

Taking into account the need for repeated courses of therapy to treatment-naive patients with the compensated cirrhosis, now purpose of a PTV/OBV/DSV/r  $\pm$  RBV in the first line of therapy is the most preferable economically.

**Key words:** chronic hepatitis C, genotype 1, naive patients, direct acting antivirals, cost-effectiveness.

прямого действия, так и без них, в настоящее время не входит в число рекомендованных режимов (табл. 1).

Длительность терапии в соответствии с современными рекомендациями представлена в таблице 2.

Помимо режимов, указанных в таблицах 1 и 2, в РФ используются комбинация асунапревира и даклатасвира, назначаемых на 24 недели, и режим, включающий комбинацию ингибиторов протеа-

Таблица 1

**Режимы терапии пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты, в соответствии с международными рекомендациями\***

Режим	Рекомендации EASL 2016 [1]		Рекомендации AASLD/IDSA 2016 [2]		Рекомендации ВОЗ 2016 [3]	
	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз
Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Альтернативный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим
Симепревивр/софосбувир ± рибавирин	Не рекомендован	Не рекомендован	Предпочтительный режим у пациентов с ХГС 1b генотипа	Альтернативный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим
Омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим

\*Приведены режимы, включающие препараты, зарегистрированные в РФ.

Таблица 2

**Длительность терапии пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты, в соответствии с международными рекомендациями**

Режим	Рекомендации EASL 2016 [1]		Рекомендации AASLD/IDSA 2016 [2]		Рекомендации ВОЗ 2016 [3]	
	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз
Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	12 нед., без рибавирина	12 нед., без рибавирина	24 нед., ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	24 нед., без рибавирина 12 нед., с рибавирином
Симепревивр/софосбувир ± рибавирин	—	—	12 нед., без рибавирина	24 нед., ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	24 нед., без рибавирина 12 нед., с рибавирином
Омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	Генотип 1a — 12 нед., с рибавирином Генотип 1b — 8–12 нед., без рибавирина	Генотип 1a — 24 нед., с рибавирином Генотип 1b — 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a — 12 нед., с рибавирином Генотип 1b — 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a — 24 нед., с рибавирином Генотип 1b — 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a — 12 нед., с рибавирином Генотип 1b — 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a — 24 нед., с рибавирином Генотип 1b — 12 нед., с рибавирином

зы (в частности, симепревира и налтрапревира) с пэгинтерфероном альфа и рибавирином (12 нед.) и двойную терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином в течение последующих 12 нед. (налтрапревир назначается в комбинации с ингибитором фермента СУР3А4 ритонавиром). В международ-

ные рекомендации данные режимы не включены в связи с более низкой клинической эффективностью, а также большей частотой серьезных нежелательных реакций и обусловленным ими отказом от терапии по сравнению с включенными в число предпочтительных или альтернативных (табл. 3).

Таблица 3

**Эффективность и переносимость терапии у пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты [3]**

Режим	Эффективность, % (95% ДИ)	Частота серьезных нежелательных реакций, % (95% ДИ)	Частота отказа от терапии в связи с серьезными нежелательными реакциями, % (95% ДИ)
Пегилированный интерферон + рибавирин	46,86 (41,87 – 51,86)	7,67 (6,34 – 8,99)	3,25 (0,75 – 5,76)
Симепревивр + пэгинтерферон альфа + рибавирин	80,51 (77,54 – 83,47)	4,35 (3,38 – 6,33)	2,09 (0,49 – 3,68)
Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин	98,35 (96,14 – 100,00)	0,92 (0,00 – 2,49)	0,05 (0 – 1,21)

## Окончание таблицы 3

Режим	Эффективность, % (95% ДИ)	Частота серьезных нежелательных реакций, % (95% ДИ)	Частота отказа от терапии в связи с серьезными нежелательными реакциями, % (95% ДИ)
Симепревив + софосбувир ± рибавирин	97,32 (90,35 – 100,00)	2,24 (0,00 – 6,56)	1,47 (0 – 4,90)
Даклатасвир + асунапревив	83,07 (75,99 – 90,15)	8,33 (1,02 – 15,65)	5,20 (2,53 – 7,88)
Омбитасвир/паритапревив/ ритонавир/дазабувир ± рибавирин	96,99 (95,19 – 98,78)	2,18 (1,01 – 3,35)	0,42 (0 – 0,87)

Еще один метаанализ был проведен отдельно для пациентов без цирроза и с циррозом (табл. 4) [17, 18].

Из таблицы 4 видно, что безинтерфероновые режимы терапии характеризуются более высокой клинической эффективностью, чем комбинация препарата прямого противовирусного действия, пэгинтерферона и рибавирина, причем более выражено это различие у пациентов с циррозом. Минимальная эффективность характерна для двойной терапии, включающей пэгинтерферон и рибавирин.

В настоящее время не все препараты прямого действия включены в Перечень ЖНВЛП, вследствие чего цены на них не регулируются государством. Одной из причин их отсутствия в указанном Перечне является высокая стоимость лечения.

**Цель исследования** — оценка величины и эффективности затрат на лечение ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в соответствии с режимами, используемыми в клинической практике в РФ.

#### Материалы и методы

Оценку проводили с позиции системы здравоохранения. В базовом варианте анализ затрат на включенные в Перечень ЖНВЛП симепревив, препараты пэгинтерферона альфа и рибавирин осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной

оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ (12,02%). Доза рибавирина при расчете соответствовала DDD (1000 мг/сут). Затраты на неделю терапии составили: симепревив — 63895,23 руб.; пэгинтерферон альфа — 10849,62 руб.; рибавирин — 826,33 руб. Затраты на терапию, включающую омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир, рассчитывали с учетом предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения (302454 руб./упаковку, или 75613,50 руб./неделю). Оценивали также вариант с расчетом затрат для всех препаратов на основе средневзвешенных цен аукционов за 2016 г. (затраты на неделю терапии комбинацией омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир — 68353,24 руб.; симепревив — 52995,82 руб.; пэгинтерферон альфа — 8968,81 руб.; рибавирин — 553,00 руб.; асунапревив — 3040,30 руб.; даклатасвир — 29448,97 руб.; нарлапревив — 26966,96 руб.).

Анализ эффективности затрат проводили в двух вариантах: на основе сетевого метаанализа, положенного в основу при разработке рекомендаций ВОЗ [3] (в связи с отсутствием в данном мета-анализе детализации данных по эффективности у пациентов с циррозом и без цирроза, оценку осуществляли с учетом доли пациентов с циррозом в общей популяции пациентов, равной 15%), и на основе метаанализа, осуществленного в Канаде, в котором

Таблица 4

#### Эффективность терапии у пациентов с ХГС (1 генотип), ранее не получавших противовирусные препараты [17, 18]

Режим	Эффективность, %	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Пэгинтерферон альфа 48 нед. + рибавирин 48 нед.	49,13	39,58
Симепревив 12 нед. + пэгинтерферон альфа 24 нед. + рибавирин 24 нед.	78,1	67,1
Даклатасвир 12 нед. + софосбувир 12 нед.	93,2	НД
Симепревив 12 нед. + софосбувир 12 нед.	88,5	86,1
Омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир ± рибавирин 12 нед.	95,5	НД

НД — нет данных.

детализированы данные по эффективности терапии в данных группах пациентов [17]. Кроме того, дополнительно оценивали эффективность затрат с учетом различий в эффективности терапии у пациентов с циррозом и без цирроза, выявленных в отдельных исследованиях [5–16, 19–20].

При проведении анализа учитывали, что число пациентов с ХГС с генотипом 1b составляет в РФ 96,2% от общего количества пациентов с генотипом 1 [4]. При оценке на основе метаанализа, использованного при разработке рекомендаций ВОЗ [3], предполагали, что средняя продолжительность терапии пациентов с генотипом 1b без цирроза – 10 недель.

При расчете учитывали только стоимость противовирусных препаратов. При анализе затрат на режим, включающий симепревив, пэгинтерферон альфа и рибавирин, оценивали вариант как с отказом от терапии при отсутствии ответа через 4 недели, так и без него.

### Результаты и обсуждение

Затраты на терапию и их эффективность в базовом варианте анализа, проведенном на основе зарегистрированных цен препаратов, включенных в ЖНВЛП, представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что комбинация омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир харак-

теризуется сопоставимыми или меньшими затратами на терапию по сравнению с комбинацией симепревив + пэгинтерферон + рибавирин при более высокой эффективности.

Так, при анализе с учетом полного курса терапии у пациентов без цирроза затраты на терапию омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир ± рибавирин на 12,2–26,6% ниже по сравнению с комбинацией симепревив + пэгинтерферон + рибавирин. У пациентов с циррозом это снижение составляет 8,4%.

В случае отказа от терапии симепревивом при отсутствии ответа через 4 недели затраты на омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир у пациентов без цирроза варьируют в пределах от -15,5% до +3,2% по сравнению с симепревивом. Увеличение затрат на омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир у пациентов с циррозом в этом случае составляет лишь 5,6% по сравнению с симепревивом.

Вследствие этого во всех случаях режим, включающий омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир, характеризуется более низким коэффициентом «затраты/эффективность» по сравнению с симепревивом, т.е. является экономически более эффективным.

Таблица 5

### Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (базовый вариант, анализ на основе зарегистрированных цен)

Режим	Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Оценка на основе сетевого метаанализа [3]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	560,45	560,45	1196,0	
Симепревив + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	1039,03	1039,03	1290,6	
Симепревив + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	901,83	901,83	1120,1	
Омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a)	917,28	1834,56	1087,6	
Омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	604,91 – 907,36	917,28	804,5	
Омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	762,26	952,13	815,3	
Оценка на основе метаанализа [17]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	560,45	560,45	1140,7	1416,0
Симепревив + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	1039,03	1039,03	1330,4	1548,5
Симепревив + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	883,9	802,0	1131,8	1195,2
Омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	912,32	–	955,3	–

В связи с тем, что большинство препаратов прямого действия не входят в настоящее время в ЖНВЛП, а вследствие этого невозможен анализ на основе зарегистрированных цен, оценивали также вариант со средневзвешенными ценами противовирусных препаратов по результатам аукционов в 2016 г. (табл. 6).

Из таблицы 6 видно, что и в случае анализа по рыночным ценам комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир не только обеспечивает снижение затрат по сравнению со всеми проанализированными вариантами терапии у пациентов без цирроза и по сравнению с большинством вариантов у пациентов с компенсированным циррозом (за исключением терапии симепревиrom, пэгинтерфероном альфа и рибавирином с отказом от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.), но и характеризуется максимальной эффективностью затрат по сравнению со всеми проанализированными альтернативами.

Анализ чувствительности результатов к изменению данных по клинической эффективности терапии на основе исследований, в которых оценивалась эффективность у пациентов с циррозом и без него, представлен в таблице 7. В данном слу-

чае, в соответствии с результатами исследования PIONEER [19; 20], осуществлялась оценка эффективности затрат на отечественный ингибитор протеазы второй волны наларпревир у пациентов без цирроза с генотипом 1b.

Анализ чувствительности показывает, что затраты на терапию комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир минимальны по сравнению с большинством проанализированных вариантов у пациентов как с циррозом, так и без него, за исключением назначения пациентам с циррозом комбинации симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином и отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед., а также назначения наларпревира с пэгинтерфероном и рибавирином пациентам без цирроза с генотипом 1b. Эффективность затрат максимальна при назначении комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир по сравнению со всеми проанализированными альтернативами, за исключением наларпревира с пэгинтерфероном и рибавирином у пациентов без цирроза с генотипом 1b (в этом случае как сами затраты, так и их эффективность при терапии наларпревир/ритонавир + пэгинтерферон альфа и рибавирин, с одной сторо-

Таблица 6

**Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (расчет на основе цен аукционов за 2016 г.)**

Режим	Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с компенсированным циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с компенсированным циррозом
Оценка на основе сетевого метаанализа [3]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	457,05	457,05	975,4	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	859,16	859,16	1067,2	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	744,73	744,73	925,0	
Даклатасвир + асунапревир	960,76	960,76	1156,6	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a)	826,88	1653,75	980,4	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	546,83-820,24	826,88	726,9	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	688,98	858,30	736,5	
Оценка на основе метаанализа [17]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	457,05	457,05	930,3	1154,7
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	859,16	859,16	1100,1	1280,4
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	729,9	662,3	934,6	987,0
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	823,56	-	862,4	-

Таблица 7

**Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (анализ чувствительности, расчет с учетом эффективности терапии, выявленной в исследованиях [5–16, 19])**

Режим, [ссылка]	Частота УВО, %		Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Анализ на основе зарегистрированных цен препаратов, включенных в ЖНВЛП						
Симепревивир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа) [5, 6]	82	60	1039,03	1039,03	1267,1	1731,7
Симепревивир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.) [5, 6]	82	60	912,92	749,09	1113,3	1248,5
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a) [12 – 14]	96	95	917,28	1834,56	955,5	1931,1
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b) [1, 12, 13, 16]	98	100	604,91 – 907,36	917,28	617,3 – 925,9	917,28
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	98	99	762,26	952,13	777,8	961,7
Анализ на основе цен аукционов за 2016 г.						
Симепревивир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа) [5, 6]	82	60	859,16	859,16	1047,8	1431,9
Симепревивир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.) [5, 6]	82	60	753,88	618,71	919,3	1031,2
Нарлапревивир + пегилированный интерферон + рибавирин + ритонавир (генотип 1b) [19, 20]	88	—	552,86	—	628,3	—
Даклатасвир + асунапревивир (генотип 1b) [11]	89	91	960,76	960,76	1079,5	1055,8
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a) [12 – 14]	96	95	826,88	1653,75	861,3	1740,8
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b) [1, 12, 13, 16]	98	100	546,83 – 820,24	826,88	558,0 – 837,0	826,88
Омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	98	99	688,98	858,30	703,0	867,0

ны, и омбитасвир/паритапревивир/ритонавир/дазабувир сопоставимы с учетом возможного использования 8-недельного курса терапии в последнем случае). Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов.

В настоящее время, в соответствии с обоснованием тарифа на оплату медицинской помощи пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, которым показана противовирусная терапия в условиях дневного стационара в системе ОМС, 25% пациентов с ХГС 1 генотипа, ранее не получавших противовирусные препараты, получают комбинацию пэгинтерферона и рибавирина. В связи с этим важно оценить общие затраты на противовирусные препараты при различных подходах к выбору режимов первой линии (рис.). При проведении анализа оценивали наименее затратные режимы

терапии (см. табл. 7). При этом учитывали, что эффективность нарлапревивира оценивалась в масштабном исследовании III фазы PIONEER лишь у пациентов без цирроза с генотипом 1b. При проведении оценки предполагали, что терапия симепревивиром прекращается при отсутствии ответа через 4 нед. В связи с тем, что пациенты в исследованиях PIONEER и QUEST-1 и QUEST-2 несколько различались по характеристикам включенных пациентов, в частности соотношению пациентов с генотипами 1a и 1b и близкой эффективностью препаратов в сопоставимых группах, предполагали, что эффективность симепревивира у пациентов без цирроза равна эффективности нарлапревивира. Эффективность двойной терапии пэгинтерфероном и рибавирином соответствовала данным метаанализа [17]. В связи с отсутствием в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ софосбу-

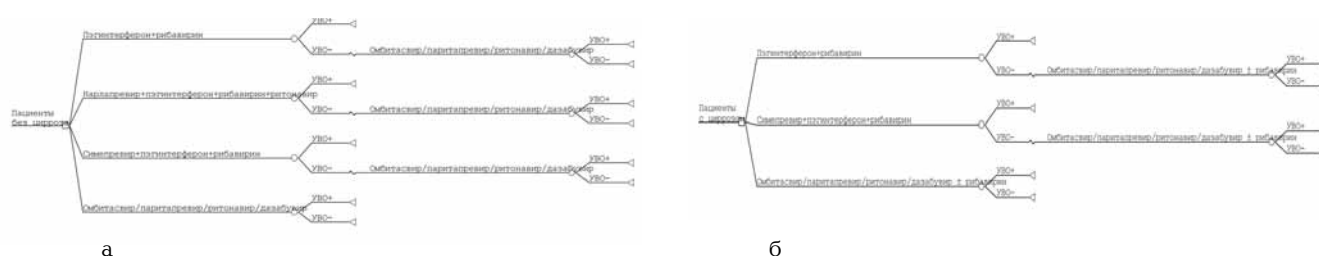
вира (несмотря на то, что препарат зарегистрирован 25.03.2016 г.) при моделировании предполагали, что во второй линии терапии назначается комбинация комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин, хотя, в соответствии с рекомендациями AASLD/IDSA (2016), после неудачи терапии, включающей ингибитор протеазы, пэгинтерферон и рибавирин, целесообразно назначение комбинации даклатасвир/софосбувир ± рибавирин [2].

Затраты на терапию представлены в таблице 8.

Из таблицы 8 видно, что с учетом длительности терапии комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир в соответствии с инструкцией по применению (12 нед.) у пациентов

без цирроза с генотипом 1b экономически наиболее оправдано назначение в качестве терапии первой линии нарлапревир в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином с переходом на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир при отсутствии ответа на лечение. При назначении комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир в данной группе пациентов на 8 недель минимальная нагрузка на бюджет будет характерна именно для данного препарата.

В группе пациентов с генотипом 1a без цирроза и у пациентов с компенсированным циррозом минимальные затраты соответствуют назначению в первой линии комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир.



**Рис.** Модель терапии пациентов с ХГС 1 генотипа, ранее не получавших противовирусные препараты: а — пациенты без цирроза; б — пациенты с компенсированным циррозом

Таблица 8

**Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в зависимости от выбора режима первой линии (анализ на основе цен аукционов за 2016 г.)**

Режим	Затраты на терапию первой линии	Затраты на терапию второй линии	Общие затраты
<b>Пациенты без цирроза</b>			
Пэгинтерферон + рибавирин @ омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	457,05	418,94	875,99
Нарлапревир + пэгинтерферон + рибавирин + ритонавир @ омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	552,86	98,82	651,68
Симепревир + пэгинтерферон + рибавирин @ омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	790,74	98,82	889,56
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир (генотип 1b, 8-недельный курс терапии)*	546,83	—	546,83
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1a; 12-недельный курс терапии)	823,56	—	823,56
<b>Пациенты с циррозом</b>			
Пэгинтерферон + рибавирин @ омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	457,05	497,59	954,64
Симепревир + пэгинтерферон + рибавирин @ омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	618,71	270,95	889,66
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	823,56	—	823,56

\*В настоящее время, в соответствии с инструкцией по применению, длительность терапии — 12 недель.



С учетом того, что в общей популяции доля пациентов с циррозом составляет около 15%, средняя величина затрат на эффективную противовирусную терапию пациентов с ХГС 1 генотипа, не получавших ранее противовирусные препараты, составляет при указанном выборе препаратов первой линии 677,46 тыс. руб. (в том числе терапия первой линии — 593,46 тыс. руб., терапия второй линии — 84,0 тыс. руб.).

Важно отметить, что назначение в первой линии терапии комбинации пэгинтерферона и рибавирина является не только клинически, но и экономически неоправданным как у пациентов с компенсированным циррозом, так и у пациентов без цирроза.

### Выводы

1. Затраты на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин у пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом, ранее не получавших противовирусные препараты, сопоставимы с затратами на комбинацию симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином при более высокой клинической и экономической эффективности.

2. С учетом потребности в повторных курсах терапии пациентам с компенсированным циррозом, ранее не получавшим противовирусные препараты, экономически наиболее эффективно назначение в данной группе пациентов комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин в первой линии терапии.

### Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology* 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>
2. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.
3. WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
4. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора /Н.Н. Пименов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 3. — С. 4–10.
5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve 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-naïve 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. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir

for previously treated or untreated chronic HCV infection. // *N Engl J Med* 2014;370:211–221.

8. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence // *Hepatology* 2016;63:1493–1505.

9. Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. // *Hepatology* 2016 Jan 22. doi: 10.1002/hep.28467.

10. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2) // *Hepatology* 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422

11. 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.

12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594–1603.

13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–1992.

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

15. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks // *J Hepatol* 2016;64:301–307.

16. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin // *Hepatology* 2014;60:1136A–1137A.

17. Therapeutic review: drugs for chronic hepatitis C infection [clinical report]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

18. Wong W., Lee K., Singh S., Wells G., Feld J., Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis // *CMAJ Open* 2017. DOI:10.9778/cma-j.20160161

19. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы наларпревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) /И.Г. Бакулин, Д.Т. Абдурахманов, П.О. Богомолов // Сборник тезисов 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику». — 02.03.2016. — С. 21.

20. Бакулин И.Г. Нарлапревир — отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER /И.Г. Бакулин // *Поликлиника*. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 52–53.

21. Жданов, К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения /К.В. Жданов, К.В. Козлов /ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 77–83.

### References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // *Jour-*

nal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>

2. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.

3. WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>

4. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. i dr. Geopatit S v Rossii: jepidemiologi-cheskaja harakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora //Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2012; 3: 4-10.

5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve 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-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial //Lancet 2014;384:403-13.

7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. //N Engl J Med 2014;370:211 – 221.

8. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence //Hepatology 2016;63:1493 – 1505.

9. Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. //Hepatology 2016 Jan 22. doi: 10.1002/hep.28467.

10. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2) //Hepatology 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422

11. 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.

12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin //N Engl J Med. 2014;370(17):1594-1603.

13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV //N Engl J Med. 2014;370(21):1983-1992.

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

15. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks //J Hepatol 2016;64:301 – 307.

16. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin //Hepatology 2014;60:1136A – 1137A.

17. Therapeutic review: drugs for chronic hepatitis C infection [clinical report]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

18. Wong W., Lee K., Singh S., Wells G., Feld J., Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis //CMAJ Open 2017. DOI:10.9778/cmajo.20160161

19. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty issledovaniya 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy narlaprevira u pervichnyh i ranee lechennyh bol'nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovanie PIONEER) //Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokazatel'noj mediciny v klinicheskuyu praktiku», 02-03.03.2016, str.21.

20. Bakulin I.G. Narlaprevir — otechestvennyj preparat prjamogo protivovirusnogo dejstva dlja lecheniya hronicheskogo gepatita S. Rezul'taty issledovaniya PIONEER //Poliklinika 2016; 5-1: 52-53.

21. Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Klinicheskie preimushchestva i ekonomicheskaya effektivnost protivovirusnoj terapii y bol'nyh hronicheskim gepatitom C v usloviyah budzhetnogo zdravooohraneniya //HIV-infekciya i immunosuppressii. — 2016. — T. 8. № 2. — С. 77-83.

#### Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 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 Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail: stepanova-work@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru