

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВТОРОЙ ВОЛНЫ ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.В. Рудакова¹, Д.А. Гусев², А.Н. Усков¹, Л.Н. Коновалова¹, 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 the second wave of protease inhibitors in the treatment of chronic hepatitis C (genotype 1) in patients not previously treated with antiviral drugs, and for relapsed disease

A.V. Rudakova¹, D.A. Gusev², A.N. Uskov¹, L.N. Konovalova¹, Yu.V. Lobzin¹

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

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

Резюме

В терапии хронического гепатита С (ХГС) активно применяются ингибиторы протеазы (ИП).

Целью работы являлась оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы. Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. Предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель и прекращение терапии симепревиrom при отсутствии УВО через 4 недели. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС (10 %) и 10 % торговой наценки. Затраты на прочие противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2015 г.

Результаты. В базовом варианте затраты на противовирусные препараты при назначении в качестве терапии первой линии нарлапревир ниже по сравнению с симепревиrom на 12,2 % (950,6 и 1083,0 тыс. руб. соответственно), а затраты в расчете на пациента с УВО 24 — на 7,8 %. У пациентов после рецидива снижение объема затрат на противовирусные препараты составит при терапии нарлапревиrom по сравнению с симепревиrom 4,3 % (971,3 и 1014,7 тыс. руб., соответственно), а затраты на пациента с УВО 24 снизятся при этом на 25,0 %.

Анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов. Так, при предположении о равной клинической эффективности нарлапревир и симепревир затраты на лечение наивных пациентов будут на 10,6 % ниже при назначении нарлапревир по сравнению с симепре-

Abstract

The protease inhibitors (PI) actively using for the treatment of chronic hepatitis C (CHC).

The aim of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of narlaprevir and simeprevir in the CHC (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapses.

Material and methods. Analysis of the cost-effectiveness of simeprevir and narlaprevir was conducted from the perspective of the health care system and base on QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE and PIONEER clinical trials. The relative risk of achieving SVR 24 compared to the peg-INF + RBV therapy was used in the model.

Treatment discontinuation in patients receiving narlaprevir assumed in the absence of a SVR after 12 weeks and in patients receiving simeprevir in the SVR absence after 4 weeks.

The cost of narlaprevir was calculate based on estimated registration price in case of EDL (essential pharmaceutical list approved by MOH) inclusion, including VAT (10 %) and 10 % as trade margin. Costs of other antiviral products were in line with the results of 2015 average auctions prices.

Results. In the base case costs on antiviral products with narlaprevir as first-line therapy are lower compared with simeprevir by 12,2 % (950,6 and 1083,0 thousand RUR, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 7,8 %. In patients group after relapse costs on antiviral products with narlaprevir as first-line therapy will decrease compared with simeprevir by 4,3 % (971,3 and 1014,7 thousand RUR, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 25,0 %.

The sensitivity analysis demonstrated a high reliability of obtained results. Thus, assuming equal clinical effectiveness of narlaprevir and simeprevir, costs of treatment naïve patients will be 10.6 % lower for narlaprevir group compared to simeprevir group (953,0 and 1066,0 thousand rur, respectively), and by 12,9 % for the treatment of relapses (957,9 and 1100,0 thousand RUR, respectively).

Conclusions. With comparable clinical efficacy and tolerability of narlaprevir and simeprevir both in treatment-naïve patients and patients with relapse after therapy, which included PEGylated interferon and ribavirin, narlaprevir

вином (953,0 и 1066,0 тыс. руб. соответственно), а при терапии пациентов с рецидивом снижение затрат на противовирусные препараты составит при назначении нарлапревира 12,9% (957,9 и 1100,0 тыс. руб. соответственно).

Выводы. При сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет снизить нагрузку на бюджет. В связи с существенной вариабельностью цен ингибиторов протеазы при реализации региональных программ целесообразно осуществлять выбор с учетом особенностей регионального ценообразования.

Ключевые слова: хронический гепатит С, наивные пациенты, рецидив, симепревир, нарлапревир, эффективность затрат.

Введение

В настоящее время в качестве терапии первой линии хронического гепатита С (ХГС) и при рецидиве заболевания рекомендовано использование терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия [1]. К числу используемых при терапии режимов относятся схемы, включающие ингибиторы протеазы, пегилированный интерферон (Пег-ИФ) и рибавирин (РБВ). Ингибиторы протеазы первой волны характеризуются низким генетическим барьером резистентности и эффективностью только в отношении вируса гепатита С (ВГС) 1 генотипа. Ингибиторы протеазы второй волны имеют более высокий барьер резистентности, более высокую активность в отношении ВГС различных генотипов, за исключением генотипа 3, более простые схемы дозирования и улучшенный профиль безопасности [2]. К числу ингибиторов протеазы второй волны относятся зарегистрированные в Российской Федерации симепревир (СПВ) и нарлапревир (НПВ), назначаемый в комбинации с ритонавиром.

Эффективность симепревира у наивных пациентов оценивалась в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2, у пациентов после рецидива ХГС – в исследовании ASPIRE [3-5]. Эффективность нарлапревира у аналогичных групп пациентов оценивалась в масштабном международном исследовании PIONEER с двойным слепым контролем [6].

reduces the burden on the budget. Due to substantial variability of PI prices, it is advisable to take into account local pricing at regional programs implementation.

Key words: chronic hepatitis C, naive patients, relapse, simeprevir, narlaprevir, cost-effectiveness.

Эффективность симепревира и нарлапревира при терапии ХГС представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что эффективность симепревира и нарлапревира сопоставима как у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, так и у пациентов с рецидивом после двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ.

При этом добавление как симепревира, так и нарлапревира к двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности. Так, частота отмены терапии вследствие побочных эффектов в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и ASPIRE составила 3% vs 3%; 1,6% vs 0,7%, 5% vs 2% в группах ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ и ПЕГ-ИФ + РБВ соответственно, а в исследовании PIONEER частота отмены терапии вследствие побочных эффектов составила 3,2% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ и 6,5% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир [3–6].

Затраты на терапию, включающую противовирусные препараты прямого действия, весьма значительны. В связи с этим при принятии решения об их применении в клинической практике необходимо оценивать не только клиническую эффективность и переносимость схем лечения, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Цель исследования – оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее

Таблица 1

Эффективность ингибиторов протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип) (УВО 24,%)

Пациенты	Симепревир (QUEST-1; QUEST-2; ASPIRE) [3–5]			Нарлапревир (PIONEER) [6]		
	ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ vs ПЕГ-ИФ + РБВ)	ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир vs ПЕГ-ИФ + РБВ)
Наивные пациенты	81	50	1,62	88	57	1,54
Рецидив ХГС	85	37	2,30	88	29	3,03

противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы

Анализ эффективности затрат на симепревид и нарлапревид проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER [3–6]. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. При расчете использовали средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и PIONEER у наивных пациентов (52%) и средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследованиях ASPIRE и PIONEER у пациентов с рецидивом – 33% [3–5].

Длительность терапии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ у всех пациентов в соответствии с дизайном исследования PIONEER составила при расчете 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревид, при отсутствии УВО через 12 недель терапии.

Длительность терапии СПВ + Пег-ИФ + РБВ

составляла у всех пациентов 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали, что, в соответствии с инструкцией по применению симепревира терапию прекращают при отсутствии УВО через 4 недели.

В связи с сопоставимым профилем безопасности препаратов учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2015 г. (www.zakupki.gov.ru): симепревид (Совриад) капс. 150 мг № 28 – 325 288,71 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Пегасис) 180 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 – 9630,72 руб., рибавирин таб. 250 мг № 30 – 526,00 руб., ритонавир (Норвир) 100 мг № 60 – 3730,58 руб. Затраты на нарлапревид рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и 10% торговой наценки – 100 мг № 56 – 242 000 руб. (цена регистрации – 200 тыс. руб.)

Таблица 2

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип)

Параметры	СПВ + Пег-ИФ + РБВ		НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ	
	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ
Затраты на терапию, тыс. руб.	1083,0	1014,7	950,6	971,3
УВО 24, %	0,84	0,76	0,80	0,97
Затраты / эффективность, тыс. руб./ пациента с УВО 24	1289,3	1335,1	1188,3	1001,3

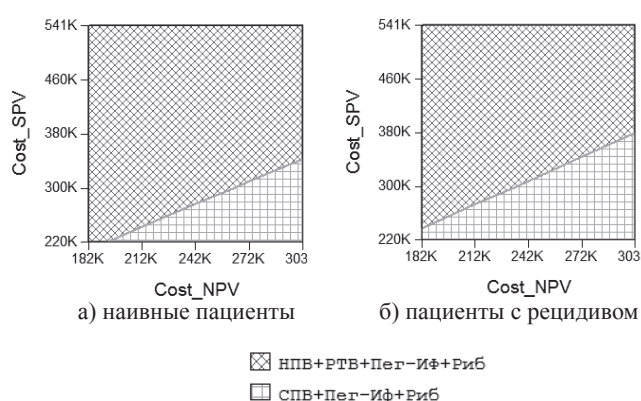


Рис. Влияние изменения стоимости нарлапревира и симепревира на объем затрат на противовирусную терапию пациентов с ХГС (заштрихованные области означают, что затраты на лечение НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ или СПВ + Пег-ИФ + РБВ при соответствующем соотношении стоимости нарлапревира и симепревира минимальны)

Результаты и обсуждение

Результаты оценки представлены в таблице 2.

Очевидно, что тройная терапия с нарлапревидом, назначаемая в первой линии, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости экономически более выгодна, чем вариант с назначением в первой линии симепревира. При этом нагрузка на бюджет при назначении в качестве терапии первой линии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ снизится по сравнению с СПВ + Пег-ИФ + РБВ на 12,2%, а затраты в расчете на пациента с УВО 24 – на 7,8%.

У пациентов после рецидива снижение нагрузки на бюджет составит при терапии нарлапревидом по сравнению с симепревидом 4,3%, а затраты на пациента с УВО 24 будут ниже на 25,0%.

При анализе чувствительности оценивали влияние на результат изменения цены симепревира в реальных пределах (220,0 тыс. руб. – 540,5 тыс. руб. за упаковку), а цены нарлапревира – на 25%

по сравнению с базовым вариантом. Кроме того, вследствие отсутствия прямых сравнительных исследований и сопоставимой абсолютной частоты УВО 24 в группах симепревира и нарлапревира (без учета частоты УВО 24 в группе Пер-ИФ + РВВ) оценивали вариант с равной клинической эффективностью нарлапревира и симепревира.

Результаты анализа чувствительности к изменению стоимости нарлапревира и симепревира представлены на рисунке.

Из рисунка видно, что при изменении стоимости симепревира в реальных пределах и нарлапревира на 25% от базового варианта в большинстве случаев затраты на лечение нарлапревиром будут минимальны.

При предположении о равной эффективности нарлапревира и симепревира (82% у наивных пациентов и 86% у пациентов с рецидивом) предполагаемая стоимость лечения наивных пациентов будет на 10,6% ниже при назначении нарлапревира по сравнению с симепревиром (953,0 и 1066,0 тыс. руб. соответственно). При терапии пациентов с рецидивом снижение нагрузки на бюджет при назначении нарлапревира составит 12,9% (957,9 и 1100,0 тыс. руб. соответственно).

Таким образом, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет снизить нагрузку на бюджет. В связи с существенной вариабельностью цен ингибиторов протеазы при реализации региональных программ целесообразно осуществлять выбор с учетом особенностей регионального ценообразования.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199 – 236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.

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

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail stepanova-work@mail.ru

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

3. 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.

4. 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.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира 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-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02–03.03.2016. – С. 20.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199 – 236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.
3. 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.
4. 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.
5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.
6. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty is-sledovaniya 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy narlaprevira u per-vichnyh i ranee lechennyh bol'nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovaniye PIONEER) // Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokaza-tel'noj mediciny v klinicheskuyu praktiku», 02-03.03.2016, str.21.