

ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ НАРЛАПРЕВИР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ, БЕЗ ЦИРРОЗА: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В. Рудакова^{1,2}, Д.А. Гусев³, А.Н. Усков¹, Л.Н. Коновалова¹, Ю.В. Лобзин^{1,4}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Protease inhibitor narlaprevir in therapy of hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-naïve patients without cirrhosis: pharmacoeconomic evaluation

A.V. Rudakova^{1,2}, D.A. Gusev³, A.N. Uskov¹, L.N. Konvalova¹, Yu.V. Lobzin^{1,4}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³ Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Заболеемость хроническим гепатитом С в РФ крайне высока, что требует увеличения доступности современной терапии.

Цель: оценка затрат на терапию ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза ингибиторами протеазы второй волны нарлапревиром и симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином.

Материалы и методы: анализ проводили с позиции системы здравоохранения. При проведении оценки учитывали только затраты на противовирусные препараты. В базовом варианте затраты рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой наценки в РФ с учетом численности населения. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации с учетом НДС и средневзвешенной оптовой наценки по РФ с учетом численности населения (цена регистрации – 98 000 руб. за упаковку 100 мг № 56). В ходе анализа чувствительности результатов к изменению параметров оценивали варианты с изменением зарегистрированной цены симепревира и предполагаемой цены регистрации нарлапревира, а также осуществляли анализ с учетом цен аукционов за 2016 г.

Результаты: в базовом варианте терапия нарлапревиром позволит снизить затраты на терапию на 29,9% по сравнению с симепревиром (с учетом отказа от терапии симепревиром через 4 недели при отсутствии ответа). При расчете на полный курс терапии всех пациентов экономия возрастает до 38,4%. Анализ по ценам аукционов также демонстрирует экономические преимущества нарлапревира: предполагаемая экономия составит 26,7% и 35,7% при учете и без учета отказа от терапии симепревиром при отсутствии ответа

Abstract

The incidence of chronic hepatitis C in Russia is extremely high, that requires an increase the access to effective treatment regimens.

The aim of the study is to assess the cost of HCV therapy (genotype 1) of naïve patients without cirrhosis with second wave protease inhibitors narlaprevir and simeprevir in combination with peg-INF + RBV.

Materials and methods. Analysis of the cost-effectiveness is conducted from the perspective of the health care system. The assessment took into account only the cost of antiviral drugs. In the base case, costs were calculated based on the median price including VAT and the weighted average trade margin of the Russian Federation on given population. The cost of narlaprevir was calculated on the basis of estimated registration price including VAT and average trade margin on given population (price of registration – 98 000 RUB per pack 100 mg № 56). The sensitivity analysis evaluated the option of modifying the registered price of simeprevir and the estimated rates of narlaprevir registered price on 25%, and took into consideration the auction prices in 2016.

Results. In the base case costs on narlaprevir therapy 29,9% less compared with simeprevir (due to therapy with simeprevir failure after 4 weeks if lack of response).

In the calculation of the full course of therapy, the savings increases to 38,4%. Analysis on prices of auctions also demonstrates the economic benefits of narlaprevir: estimated savings will account for 26,7% and 35,7% with and without allowance for failures with simeprevir in the absence of response after 4 weeks, respectively. Subgroup analysis shows that with any degree of fibrosis, narlaprevir allows reducing costs compared to simeprevir. Even in case of increasing the narlaprevir registration price and lower the simeprevir registration price compared to the baseline (in both cases – 25%) cost of therapy with narlaprevir will be 1,8% lower compared

через 4 недели соответственно. Анализ в подгруппах показывает, что при любой степени фиброза нарлапревир позволяет снизить затраты по сравнению с симепревиrom. Даже при одновременном увеличении цены регистрации нарлапревира и снижении цены регистрации симепревира по сравнению с базовым вариантом (в обоих случаях — на 25%) затраты на терапию нарлапревиrom будут на 1,8% ниже по сравнению с симепревиrom. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных в базовом варианте результатов.

Выводы: нарлапревир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином позволит существенно снизить затраты на лечение пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза, ранее не получавших противовирусную терапию, по сравнению с комбинацией, включающей симепревир, а следовательно, увеличит доступность терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пациенты, ранее не получавшие противовирусную терапию, симепревир, нарлапревир, затраты.

Введение

Заболеваемость хроническим гепатитом С в РФ в настоящее время является крайне высокой, и общее количество пациентов, нуждающихся в терапии, достигает 2 млн чел. [1]. Одним из путей решения данной проблемы является организация производства современных противовирусных препаратов в РФ [2].

В настоящее время в рамках федеральной целевой программы «Фарма 2020» производится трансфер технологии производства ингибитора протеазы второй волны нарлапревира на фармацевтический кластер в Ярославской области. Нарлапревир — препарат прямого противовирусного действия, назначаемый в комбинации с ритонавиром и доказавший свою эффективность у пациентов с ХГС 1 генотипа в ряде исследований, в частности в масштабном исследовании PIONEER [3].

Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО 24), выявленная у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, в исследовании PIONEER (88%), сравнима с эффективностью симепревира, выявленной в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 (80–82%) [4, 5]. Различия в эффективности между нарлапревиrom и симепревиrom могли быть обусловлены разной долей пациентов с 1a и 1b генотипами: в QUEST-1 и 2 доля пациентов с генотипом 1a составила 49%, а генотипа 1b — 51%, тогда как в исследование PIONEER в основном были включены пациенты с генотипом 1b, преобладающим на территории РФ. У пациентов с генотипом 1b в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 частота УВО составила 85% [4, 5].

Кроме того, в исследование PIONEER включались только пациенты без цирроза, тогда как в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 доля пациентов с циррозом составила 10,2%. В связи с этим важно

сопоставить эффективность терапии нарлапревиrom и симепревиrom в одинаковых по степени фиброза группах пациентов. В исследовании PIONEER частота УВО у пациентов с F0–F2 и F3 (по METAVIR) при терапии нарлапревиrom составила 90,8% и 75,0% [6] соответственно, а при терапии симепревиrom в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 частота УВО у пациентов с F0–F2 составила 84%, у пациентов с F3 — 73,2% [4, 5]. Таким образом, анализ в подгруппах по степени фиброза также показал сопоставимую эффективность нарлапревира и симепревира.

Conclusions. Narlaprevir in combination with peg-IFN + RBV will significantly decrease the cost of treatment of naive patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis compared with the combination of simeprevir and therefore increase the availability of therapy.

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

Переносимость препаратов также существенно не различалась [3–5]. В связи с большим количеством пациентов, нуждающихся в терапии, крайне важно оценить стоимость лечения.

Цель исследования — оценка затрат на терапию ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза ингибиторами протеазы второй волны нарлапревиrom и симепревиrom в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения. При проведении оценки учитывали только затраты на противовирусные препараты. В базовом варианте затраты рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен симепревира, пэгинтерферона альфа, рибавирина и ритонавира (затраты на неделю терапии составили: симепревир — 63 895,23 руб.; пэгинтерферон альфа — 10 849,62 руб.; рибавирин — 826,33 руб., ритонавир — 485,73 руб.) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки в РФ с учетом численности населения. Затраты на нарлапревир

рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки по РФ с учетом численности населения (12,02%) – 120 757,56 руб. за упаковку 100 мг № 56 (цена регистрации – 98 000 руб.), или 30 189,39 руб. за неделю терапии.

В ходе анализа чувствительности результатов к изменению параметров оценивали вариант с изменением зарегистрированной цены симепревира и предполагаемой цены регистрации нарлапревира на 25% по сравнению с базовым вариантом.

При проведении анализа чувствительности проводили также оценку с учетом цен аукционов за 2016 г. (затраты на неделю терапии составили: симепревивир – 52 995,82 руб.; пэгинтерферон альфа – 8 968,81 руб.; рибавирин – 553,00 руб., ритонавир – 503,30 руб., нарлапревивир – 26 966,96 руб.).

Длительность терапии нарлапревивиром и симепревивиром у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, – 12 недель в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином (нарлапревивир назначается с ингибитором фермента СУР3А4 ритонавиром). По завершении приема ингибиторов протеазы терапия пэгинтерфероном и рибавирином продолжается в течение еще 12 недель.

При оценке затрат на симепревивир оценивали 2 варианта – с учетом и без учета отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 недели. Предполагали, что в базовом варианте эффективность терапии симепревивиром – 82%. Кроме того, при проведении анализа чувствительности оценивали вариант с эффективностью симепревира 85% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с генотипом 1b), 84% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с F0–F2) и 73,2% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с F3).

Результаты и обсуждение

Затраты на терапию представлены в таблице.

Из таблицы видно, что в базовом варианте терапия нарлапревивиром позволит снизить затраты на терапию на 29,9% по сравнению с симепревивиром (с учетом отказа от терапии симепревивиром через 4 недели при отсутствии ответа). При расчете на полный курс терапии всех пациентов экономия возрастает до 38,4%. Анализ по ценам аукционов также демонстрирует экономические преимущества нарлапревира: предполагаемая экономия составит 26,7% и 35,7% с учетом и без учета отказа от терапии симепревивиром при отсутствии ответа через 4 недели соответственно. Анализ в подгруппах показывает, что при любой степени фиброза нарлапревивир позволяет снизить затраты по сравнению с симепревивиром. Даже при одновременном увеличении цены регистрации нарлапревира и снижении цены регистрации симепревира (в обоих случаях – на 25%) затраты

Таблица

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза (1 генотип)

Симепревивир + пэгинтерферон альфа + рибавирин		Нарлапревивир + ритонавир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
Полный курс терапии у всех пациентов	Отказ от терапии при отсутствии ответа через 4 недели	
Базовый вариант		
1039,03	912,92	640,40
Анализ чувствительности (снижение зарегистрированной цены симепревира на 25%)		
847,35	744,24	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром – 85% – генотип 1b)		
1039,03	935,26	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром – 84% – F0–F2)		
1039,03	927,82	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром – 73,2% – F3)		
1039,03	847,39	640,40
Анализ чувствительности (увеличение планируемой цены регистрации нарлапревира на 25%)		
1039,03	912,92	730,96
Анализ чувствительности (расчет по ценам аукционов за 2016 г.)		
859,16	753,88	552,86

на терапию нарлапревивиром будут на 1,8% ниже по сравнению с симепревивиром. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных в базовом варианте результатов.

Заключение

В целом, проведенный анализ показал, что нарлапревивир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином позволит существенно снизить затраты на лечение пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза, ранее не получавших противовирусную терапию, по сравнению с комбинацией, включающей симепревивир, а следовательно, увеличит доступность терапии.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время, по данным международных рекомендаций, терапия, включающая препараты прямого действия, пэгинтерфероны и рибавирин, не относится к числу предпочтительных режимов для пациентов с ХГС 1 генотипа [7–9], хотя российские эксперты и отмечают, что в ближайшем будущем интерферон-содержащие схемы сохранят свою значимость для клинической практики в РФ [6, 10]. В связи с этим весьма перспективна разработка безинтерфероновых схем, включающих российский ингибитор протеазы нарлапревивир и другие препараты прямого действия.

Литература

1. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов [и др.] // Тер. Архив. — 2015. — № 11. — С. 5–10.
2. Никитин, И.Г. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами / И.Г. Никитин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 1. — С. 4–11.
3. 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-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016. — С. 21.
4. 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.
5. 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.
6. Бакулин, И.Г. Нарлапревир — отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER / И.Г. Бакулин // Поликлиника. — 2016. — № 5-1. — С. 52–53.
7. 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>
8. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.
9. 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/>
10. 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.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, 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, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

References

1. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovskij V.I. Hronicheskij gepatit S kak problema zdravoohraneniya Rossii segodnja i zavtra // Ter. Arhiv 2015; 11: 5-10.
2. Nikitin I.G., Chulanov V.P., Andreeva K.V., Murashko M.M. Aktual'nye voprosy organizacii okazaniya medicinskoj pomoshhi pacientam s hronicheskimi virusnymi gepatitami // Jpidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2016. № 1. S. 4-11.
3. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty issledovanija 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 klinicheskiju praktiku», 02-03.03.2016, str.21.
4. 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.
5. 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.
6. Bakulin I.G. Narlaprevir — otechestvennyj preparat prjamoego protivovirusnogo dejstvija dlja lechenija hronicheskogo gepatita S. Rezul'taty issledovanija PIONEER // Poliklinika 2016; 5-1: 52-53.
7. 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>
8. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.
9. 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/>
10. Zhdanov K.V. Klinicheskie preimushhestva i jekonomicheskaja jeffektivnost' protivovirusnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom s v uslovijah bjudzhetnogo zdravoohraneniya /K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov / VICH-infekcija i immunosupressii. — 2016. — Т. 8. № 2. — S. 77-83.