№1 Том5 2017

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 Volume5 2017

- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- XI НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» – «ФАРМАКОЭКОНОМИКА 2017» 27-28 МАРТА 2017г., ЕКАТЕРИНБУРГ

www.pharmacoeconom.com

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДАКЛАТАСВИР И СОФОСБУВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ГЕНОТИП 3) НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: В ГРУППЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ

Куликов А.Ю., Бабий В.В.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме: *Целями настоящего исследования явилось: 1. определение с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественной схемы лекарственной противовирусной терапии хронического гепатита С (пэг-интерферон-альфа + рибавирин 24 недели (F0-F4), даклатасвир + софосбувир 12 недель (F0-F3), даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель (F4), софосбувир + рибавирин 24 недели (F0-F4)) у ранее не получавших лечение пациентов (генотип вируса гепатита С 3) на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью; 2. определение с точки зрения анализа «влияния на бюджет», последствий внедрения схем даклатасвир + софосбувир и даклатасвир + софосбувир + рибавирин в практику лечения ХГС вместо пэг-интерферон-альфа + рибавирин и софосбувир + рибавирин. Анализ «затраты-эффективность» и анализ «влияния на бюджет» проводился на основании разработанной математической фармакоэкономической модели. В результате было установлено, что в группе больных ХГС без цирроза: схема терапии даклатасвир + софосбувир считается доминантной по сравнению с софосбувир + рибавирин; ICER для схем даклатасвир + софосбувир (у которой эффективность и затраты были выше) и пэг-интерферон-альфа + рибавирин был больше ПГП, рассчитанного по методу, рекомендованному ВОЗ (3ВВП на душу населения в год), на 32%, т.е. укладывался в порог равный 6ВВП, при превышении которого, согласно действующей методологии фармакоэкономического анализа, более эффективная технология здравоохранения перестаёт считаться затратно-эффективной. В группе больных ХГС с циррозом схема терапии даклатасвир + софосбувир + рибавирин считается доминантной по сравнению с софосбувир + рибавирин; ICER для схем даклатасвир + софосбувир + рибавирин (у которой эффективность и затраты были выше) и пэг-интерферон-альфа + рибавирин был меньше ПГП на 18%, т.е. первая схема считается «затратно-эффективной». В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано: 1. после перехода к использованию даклатасвир + софосбувир вместо пэг-интерферон-альфа + рибавирин суммарные затраты на одного человека в группе больных без цирроза увеличатся на 635 852 руб., а после перехода к использованию даклатасвир + софосбувир + рибавирин вместо пэг-интерферон-альфа + рибавирин в группе с циррозом увеличатся на 651 445 руб.; 2. после перехода к использованию даклатасвир + софосбувир вместо софосбувир + рибавирин суммарные затраты на одного человека в группе больных без цирроза уменьшатся на 276 921руб.,а после перехода к использованию даклатасвир + софосбувир + рибавирин вместо софосбувир + рибавирин суммарные затраты на одного человека в группе больных с циррозом уменьшатся на 270 192 руб.*

Ключевые слова: *хронический гепатит с, генотип 3, цирроз печени, противовирусная терапия, анализ затрат, анализ эффективности, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет».*

Первые упоминания об инфекции гепатита С в медицинской литературе датируются 1974 годом. Однако, лишь в 1989 году данное заболевание было отделено от других форм гепатита [2]. Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) происходит половым путём или через кровь (совместный инъекционный приём наркотиков, нестерильные инструмент при хирургических вмешательствах, нанесении татуировок, классическом обрезном маникюре и пр.), и может приводить к развитию одной из двух форм заболевания: острому гепатиту С (ОГС) и хроническому гепатиту С (ХГС).

Развитие ОГС происходит в течении 6-8 недель после инфицирования, причем может протекать без выраженных симптомов. Вслед за ОГС происходит либо спонтанное излечение (у 15-25% инфицированных), либо переход заболевания в хроническую фазу, т.е. развитие ХГС. Основными осложнениями ХГС являются цирроз печени (ЦП), декомпенсированный цирроз печени (ДЦ) или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [2].

Согласно ВОЗ в мире около 130-150 миллионов человек больны хронической формой гепатита С, из которых большая часть не знает о своём заболевании [11]. В РФ точное число инфицированных с ХГС неизвестно. Согласно оценкам экспертов, число больных превышает 4 миллиона человек, при этом к 2012 году выявлено лишь 1,8 миллиона [3].

Современный подход к лечению ХГС подразумевает применение комбинации лекарственных препаратов (ЛП). В целом, доступные на российском фармацевтическом рынке схемы лечения позволяют достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) в более чем половине случаев использования. Под УВО понимают такой эффект от лечения, когда на 12 или 24 неделе после завершения лечения не удаётся обнаружить РНК ВГС. При этом достижение УВО в 99% случаев приравнивается к излечению от ВГС [5].

Важно отметить, что при отсутствии цирроза на момент начала лечения, достижение УВО позволяет нормализовать состояние печени больного. Если же на момент начала лечения больной находился на стадии F4, то возможность развития угрожающих жизни состояний (например, ГЦК) сохраняется, однако соответствующая вероятность снижается [5].

Прогрессирование ХГС выражается в постепенном, но значительном нарастании объёма требуемой медицинской помощи (использование большего количества ЛП, в том числе дорогостоящих, увеличения числа госпитализаций) и, соответственно, в увеличении объёма расходов на её оказание. Согласно опубликованным в 2010 году оценкам, затраты на ведение больного ХГС в течении года составляли около 3375 руб., при развитии КЦ – 15188 руб., а при развитии ДЦ – 71634 руб. [15].

В связи с тем, что большая часть заболевших ХГС приходится на возрастную группу 20-40 лет, т.е. наиболее работоспособное население, то государство несёт дополнительные экономические потери (непрямые затраты) в виде недополученного ВВП. Кроме того, в результате прогрес-

Куликов А. Ю. - тел.: (968) 879-88-02, e-mail: 7677041@mail.ru

сирования заболевания государство вынуждено затрачивать средства на социальные выплаты (например, больничные листы и выплаты по инвалидности). В 2010 году сумма экономического бремени от ОГС и ХГС составила 48,47 млрд. руб., из которых 35% приходится непосредственно на оказание медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях [18].

Таким образом, вопросы оптимизации медицинской помощи больным ХГС являются актуальными и требуют комплексного рассмотрения. В настоящей работе была предпринята попытка сформировать доказательную базу, которая могла быть использована лицами, принимающими решения, при организации лекарственного обеспечения больных ХГС, которые ранее не получали противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы исследования

Целями настоящего исследования явились:

1. определение с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественной схемы лекарственной ПВТ ХГС (пэг-интерферон-альфа + рибавирин 24 недели (F0-F4), даклатасвир + софосбувир 12 недель (F0-F3), даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель (F4), софосбувир + рибавирин 24 недели (F0-F4)) у ранее не получавших лечение пациентов (генотип ВГС 3) на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью;
2. определение с точки зрения анализа «влияния на бюджет», последствий внедрения схем DCV + SOF и DCV + SOF + RBV в практику лечения ХГС вместо PegIFN-α + RBV и SOF + RBV.

Анализ нормативной документации в сфере лекарственного обеспечения больных ХГС (генотип 3) показал, что только схема Peg-IFN-α + RBV содержит все ЛС, которые входят в ЖНВЛП. При этом, согласно современным клиническим рекомендациям, схемы не содержащие интерфероны являются предпочтительными с точки зрения эффективности, безопасности и удобства применения [1, 4]. Поэтому было принято решение о проведении фармакоэкономического анализа по двум сценариям:

1. DCV + SOF 12 недель (F0-F3) и DCV + SOF + RBV 12 недель (F4) против Peg-IFN-α + RBV 24 недели (F0-F4);
2. DCV + SOF 12 недель (F0-F3) и DCV + SOF + RBV 12 недель (F4) против SOF + RBV 24 недели (F0-F4);

В рамках проделанной работы была разработана математическая фармакоэкономическая модель, которая на основании опубликованных данных об эффективности анализируемых схем лечения моделировала возможные исходы лечения и отдалённые последствия лечения. Модель была подготовлена при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel (Redmond, USA) и относится, согласно действующей классификации, к так называемым «моделям Маркова». При работе модели производится симуляция развития ХГС и его осложнений у группы больных. Горизонт моделирования равен периоду 100 лет. Длительность одного цикла равна одному году.

В модели было условлено, что группа больных с определёнными заданными характеристиками (численность группы, распределение по полу, средний возраст, доля лиц, принимающих инъекционные наркотики, стадия F0-F4, генотип ВГС) одномоментно получала полноценный курс ПВТ одной из анализируемых схем лечения. Затем, в соответствии с вероятностями наступления событий, больные переходили из одного состояния в другое (принцип моделей Маркова) вплоть до момента смерти, что позволило учесть прогрессирование заболевания и рассчитать число случаев развития осложнений (КЦ, ДЦ, ГЦК, ТП) (рис. 1).

При этом использовался детерминированный метод симуляции (т.е. использовались средние значения переменных). Вероятности перемещения больных из одного состояния в другое были статичны.

Уровень дисконтирования затрат и эффективности был выбран на уровне 3,5%, что соответствует действующей методологии проведения ФЭА.

Характеристика моделируемой группы больных

В настоящем исследовании в качестве моделируемой группы пациентов выступила гипотетическая группа усреднённых больных ХГС, которые ранее не получали лечения (генотип ВГС 3).

Вне зависимости от сценария численность группы составила 2062 человека. Данные о численности и прочих характеристиках группы были получены в результате анализа опубликованных данных о структуре заболеваемости ХГС в РФ за период 2011-2015 гг. (таб. 1).

Таблица 1. Характеристика моделируемой группы больных.

Показатель	Значение	Источник
Численность, человек	2062	[14, 19]
Доля мужчин, %	51,7	[16]
Средний возраст, лет	42,8	
Доля лиц, принимающих инъекционные наркотики (ПИН), %	16	
Распределение по стадиям фиброза, %		
F0	38	
F1	24	
F2	17	
F3	9	
F4	12	

Анализ эффективности

Основным критерия эффективности сравниваемых режимов выступил показатель QALY (Quality Adjusted Life Years – количество лет жизни с поправкой на её качество), расчёт которого производился с помощью описанной выше фармакоэкономической модели.

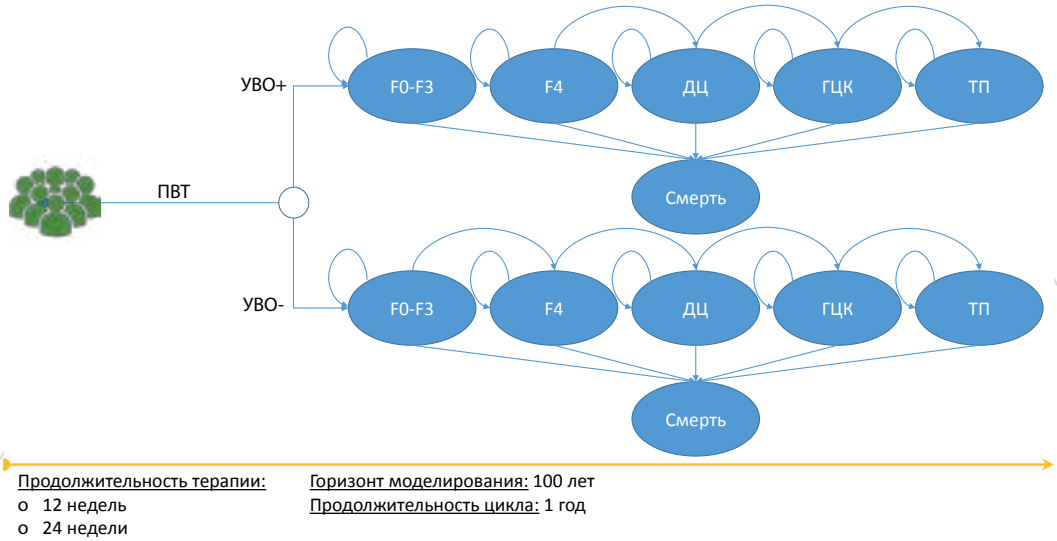

Рисунок 1. Схема фармакоэкономической модели, отражающая последовательность событий, происходящих при симуляционном моделировании.

www.pharmacoeconom.com

В качестве суррогатной точки использовался показатель, применяемый при оценке эффективности терапии в рамках клинических исследований ПВТ ХГС – доля пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Информационный поиск опубликованных результатов КИ показал, что отсутствуют данные о прямом сравнении интересующих схем лечения. Поэтому анализ эффективности был проведён по методике наивного непрямого сравнения эффективности. Для этого были найдены опубликованные материалы по результатам КИ отмеченных режимов ПВТ. Затем были систематизированы и проанализированы данные о дизайне, использованных критериях эффективности, числе и характеристиках участников в найденных КИ. В результате анализа удалось выделить несколько наиболее сопоставимых КИ, на основании которых возможно провести наиболее исчерпывающее непрямое сравнение эффективности. При этом было сделано допущение о том, что можно пренебречь всё же имеющейся гетерогенностью между группами участников в отобранных КИ.

Источником данных об эффективности DCV + SOF (12 недель) и DCV + SOF + RBV (12 недель) стали КИ ALLY-3 и ALLY-3+. В последнем исследовании было отмечено, что для схемы DCV + SOF + RBV (12 недель) не было обнаружено разницы в эффективности применения в группах больных с циррозом, которые не получали и получали ранее лечение.

Анализ эффективности применения SOF + RBV (24 недели) был основан на результатах КИ VALENCE, BOSON и ASTRAL-3, при этом рассчитывался среднеарифметический показатель УВО в группе больных ХГС (генотип 3), которые получали ранее ПВТ.

Данные о ценах на анализируемые лекарственные препараты были получены с учётом требований нормативных актов в частях, регламентирующих требования к клинико-экономическим исследованиям, правила ценообразования и осуществление закупок ЛП, включённых в ЖНВЛП:

- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871»Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015);
- Федеральный закон от 05.04.2013 N 44-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (с изм. и доп., вступ. в силу с 13.08.2015).

Цены на ЛП, которые входят в сравниваемые режимы лечения, были получены (при наличии зарегистрированной в установленном порядке предельной отпускной цены на ЛП) из «Государственного реестра предельных отпускных цен» с учётом НДС. В случае отсутствия зарегистрированной в установленном порядке предельной отпускной цены на ЛП, то использованная в настоящем исследовании цена представляла собой среднестатистическую медиану цен фактических закупок (по данным электронных аукционов по закупке ЛП для государственных и муниципальных нужд) на воспроизведённые ЛП за период 01.01.16-21.10.16 (таб. 4).

Цены на другие учтённые ЛП (которые входили в структуру прямых медицинских затрат, но не сравнивались в настоящем исследовании) были взяты с портала http://www.pharmindex.ru/, при этом расчётная цена на ЛП представляла собой среднестатистическую медиану оптовых цен или (в случае отсутствия таковых) среднестатистическую медиану розничных цен.

Таблица 2. Результаты наивного непрямого сравнения результатов КИ среди больных ХГС, которые не получали ранее лечения.

	УВО, %					Источник
	Генотип 3					
	F0	F1	F2	F3	F4	
PegIFN-α + RBV (48 недель)	84	84	84	74	74	[8]
DCV + SOF (12 недель)	95	95	95	95	-	[10]
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	-	-	-	83	[9]
SOF + RBV (24 недели)	92	92	92	92	79	[6, 7, 12]

Использованные в настоящем исследовании данные об УВО, достигаемом на каждом из режимов терапии представлены в таблице 3.

Анализ затратВ анализе рассматривались только прямые затраты, связанные медицинской помощью больным ХГС (рис. 2). Источниками данных о величине и структуре затратах стали тарифы ФОМС (Москва и Московская область) и стандарты оказания медицинской помощи.

В ходе информационного поиска удалось обнаружить лишь два стандарта:

- Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1584н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной печени» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2013 N 27704);
- Приказ Минздрав МО от 31 мая 2013 г. № 641 «Об установлении региональных стандартов медицинской помощи» (Схема ведения пациента ХГС (генотипы 1,4) № 2.10.508.0).

Результаты – сценарий 1: DCV + SOF 12 недель (F0-F3) и DCV + SOF + RBV 12 недель (F4) против Peg-IFN-α + RBV 24 недели (F0-F4)

В результате проведённого анализа эффективности было установлено, что в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом наибольшее число лет жизни с поправкой на качество (QALY) соответствовали применению схем DCV + SOF и DCV + SOF + RBV, соответственно (таб. 4).

Анализ затрат показал, что что в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом наименьшие суммарные затраты на 1 больного соответствуют применению схемы PegIFN-α + RBV (таб. 5).

С точки зрения анализа «затраты-эффективность» наименьший (в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом) CER соответствует схеме PegIFN-α + RBV (таб. 6).

Таблица 3. Данные о ценах на лекарственные препараты, которые входят в анализируемые режимы лечения.

МНН	PegIFN-α-2a	PegIFN-α-2b	cpIFN-α	RBV	DCV	SOF
Дозировка	180 мкг/ 0,5 мл № 1	120 мкг/ 0,7 мл № 1	200 мкг/ 1 мл № 1	200 мг № 120	60 мг № 30	400 мг №28
Цена одной упаковки (с учётом НДС), руб.	9 607	9 491	5 135	2 101	116 783	191 133
Источник	[13]				[17]	[17] (*отменённый тендер)*

www.pharmacoeconom.com

Рисунок 2. Структура затрат, которые были учтены в настоящем исследовании.

При этом ICER для схем DCV + SOF (которая характеризовалась большими затратами и большей эффективностью) и PegIFN-α + RBV в случае применения у больных без цирроза был больше порога готовности платить (ПГП), рассчитанного по методу, рекомендованному ВОЗ (3ВВП=1597618 руб.) – 2 122 070 > 1 597 618 т.е. укладывался в порог равный 6ВВП, при превышении которого, согласно действующей методологии фармакоэкономического анализа, более эффективная технология здравоохранения перестаёт считаться затратно-эффективной (рис. 3).

В свою очередь, ICER для схем DCV + SOF + RBV (которая характеризовалась большими затратами и большей эффективностью) и PegIFN-α + RBV в случае применения у больных с циррозом был меньше порога готовности платить (ПГП), рассчитанного по методу, рекомендованному ВОЗ – 1 319 354 < 1 597 618 (рис. 3).

Таблица 4. Результаты анализа эффективности: сценарий 1.

Наименование схемы лечения	QALY	
	F0-F3	F4
PegIFN-α + RBV (24 недели)	12,85	10,06
DCV + SOF (12 недель)	13,15	-
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	10,55

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-эффективность»: сценарий 1.

Наименование схемы лечения	CER_{QALY}		$ICER_{QALY}$		ПГП
	F0-F3	F4	F0-F3	F4	
PegIFN-α + RBV (24 недели)	25 922	78 734	-	-	1 597 618
DCV + SOF (12 недель)	73 671	-	2 122 070	-	
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	136 795	-	1 319 354	

В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано, что после перехода к использованию DCV + SOF вместо PegIFN-α + RBV суммарные затраты на одного человека в группе больных без цирроза увеличатся на 635 852 руб., а перехода к использованию DCV + SOF + RBV вместо PegIFN-α + RBV в группе с циррозом увеличатся на 651 445 руб. (таб. 7, 8).

Результаты – сценарий 2: DCV + SOF 12 недель (F0-F3) и DCV + SOF + RBV 12 недель (F4) против SOF + RBV 24 недели (F0-F4)

В результате проведённого анализа эффективности было установлено, что в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом наибольшее число лет жизни с поправкой на качество (QALY) соответствовали применению схем DCV + SOF и DCV + SOF + RBV, соответственно (таб. 9).

Таблица 5. Результаты анализа затрат: сценарий 1.

	Суммарные затраты на ПВТ (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на всю изучаемую группу больных, руб.*	
	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4
PegIFN-α + RBV (24 недели)	296 669	296 669	7 301	104 363	1 208	215 959	28 037	174 799	333 215	791 790	604 664 631	195 929 188
DCV + SOF (12 недель)	957 862	-	2 198	-	1 383	-	7 623	-	969 066	-	1 758 506 578	-
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	966 914	-	68 237	-	242 225	-	165 859	-	1 443 235	-	357 129 763
** Численность группы, чел.*											*1 815*	*247*

www.pharmacoeconom.com

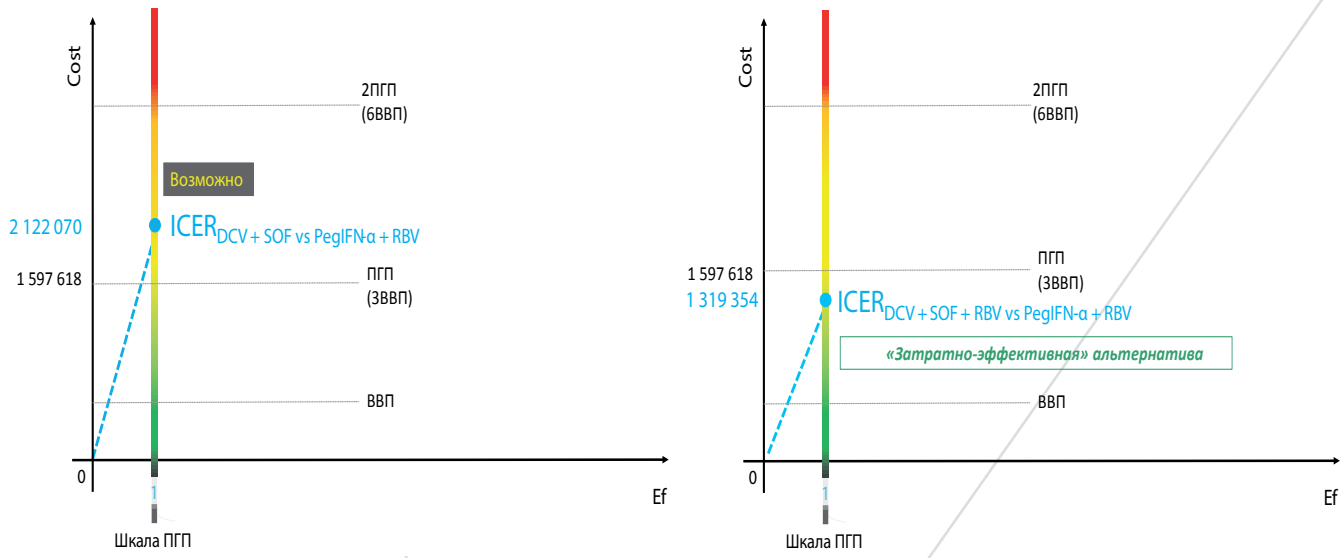

Рисунок 3. Результаты анализа «затраты-эффективность»: сценарий 1

Анализ затрат показал, что что в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом наименьшие суммарные затраты на 1 больного соответствуют применению DCV + SOF и DCV + SOF + RBV, соответственно (таб. 10).

С точки зрения анализа «затраты-эффективность» наименьший CER (в группе инфицированных ВГС без цирроза и с циррозом) соответствует применению DCV + SOF и DCV + SOF + RBV, соответственно (таб. 11).

Учитывая, что по сравнению с SOF + RBV на схемах DCV + SOF (в группе больных без цирроза) и DCV + SOF + RBV (в группе больных с циррозом) суммарные затраты были ниже, а эффективность выше, то схемы являлись доминантными, поэтому расчет ICER не проводился.

В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано, что после перехода к использованию DCV + SOF вместо SOF + RBV суммарные затраты на одного человека в группе больных без цирроза уменьшатся на 276 921руб. (таб. 12).

После перехода к использованию DCV + SOF + RBV вместо SOF + RBV суммарные затраты на одного человека в группе больных с циррозом уменьшатся на 270 192 руб. (таб. 13).

Таблица 9. Результаты анализа эффективности: сценарий 2.

Наименование схемы лечения	QALY	
	F0-F3	F4
SOF + RBV (24 недели)	13,07	10,31
DCV + SOF (12 недель)	13,15	-
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	10,55

Таблица 11. Результаты анализа «затраты-эффективность»: сценарий 2.

Наименование схемы лечения	CER_{QALY}		$ICER_{QALY}$		ПГП
	F0-F3	F4	F0-F3	F4	
SOF + RBV (24 недели)	95 319	166 241	-	-	1 597 618
DCV + SOF (12 недель)	73 671	-	доминантная	-	
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	136 795	-	доминантная	

Анализ чувствительности

Проведённый анализ чувствительности результатов настоящего ФЭА показал, что на значение коэффициента затраты-эффективность оказывают наибольшее влияние такие переменные как «Цена на ЛП», «Вероятность достижения УВО» и «Средний возраст больных». Другими словами, при изменении значений указанных переменных на одну и ту же величину (анализировалось изменение переменных на +/- 10%), значение коэффициента затраты-эффективность менялось наибольшим образом (рис. 4, 5).

Сформированные заключения фармакоэкономического анализа остаются устойчивыми при увеличении цены на DCV + SOF и DCV + SOF + RBV на 10%, а также при снижении цены на PegIFN-α + RBV и SOF + RBV на 10%.

Выводы

Таким образом, проведённый с помощью математической фармакоэкономической модели по двум сценариям анализ «затраты-эффективность» показал, что в группе не получавших ранее лечения больных ХГС без цирроза:

1. Схема терапии DCV + SOF считается доминантной по сравнению с SOF + RBV;

2. $ICER_{DCV + SOF vs PegIFN-\alpha + RBV}$ был больше ПГП (3ВВП на душу населения в год), на 32%, т.е. укладывался в порог равный 6ВВП, при превышении которого, согласно действующей методологии фармакоэкономического анализа, более эффективная технология здравоохранения перестаёт считаться затратно-эффективной.

В группе не получавших ранее лечения больных ХГС с циррозом:

1. Схема терапии DCV + SOF + RBV считается доминантной по сравнению с SOF + RBV;

2. $ICER_{DCV + SOF+RBV vs PegIFN-\alpha + RBV}$ был меньше ПГП на 18%, т.е. схема DCV + SOF + RBV считается «затратно-эффективной».

В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано:

1. переход к использованию DCV + SOF и DCV + SOF + RBV вместо PegIFN-α + RBV потребует дополнительных затрат непосредственно на ПВТ, но приведёт к снижению затрат на медпомощь больным, не достигшим УВО, и затрат на медпомощь больным с осложнениями ХГС;

2. переход к использованию схем DCV + SOF и DCV + SOF + RBV вместо SOF + RBV не только не потребует дополнительных затрат на ПВТ, но и приведёт к снижению затрат на медпомощь больным, не достигшим УВО, и затрат на медпомощь больным с осложнениями ХГС.

www.pharmacoeconomics.com

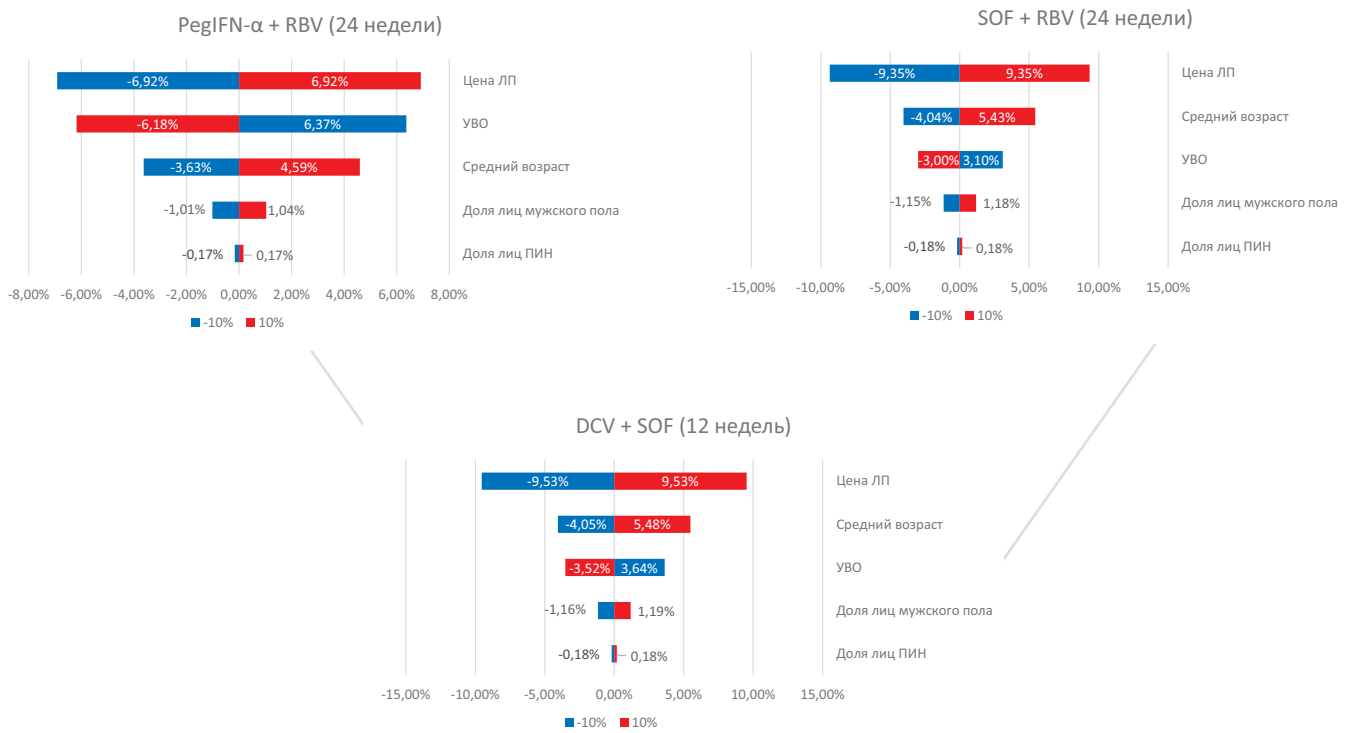

Рисунок 4. Результаты анализа чувствительности CER к изменению переменных: модель пациента – больной ХГС (генотип 3), F0-F3.

www.pharmacoeconom.com

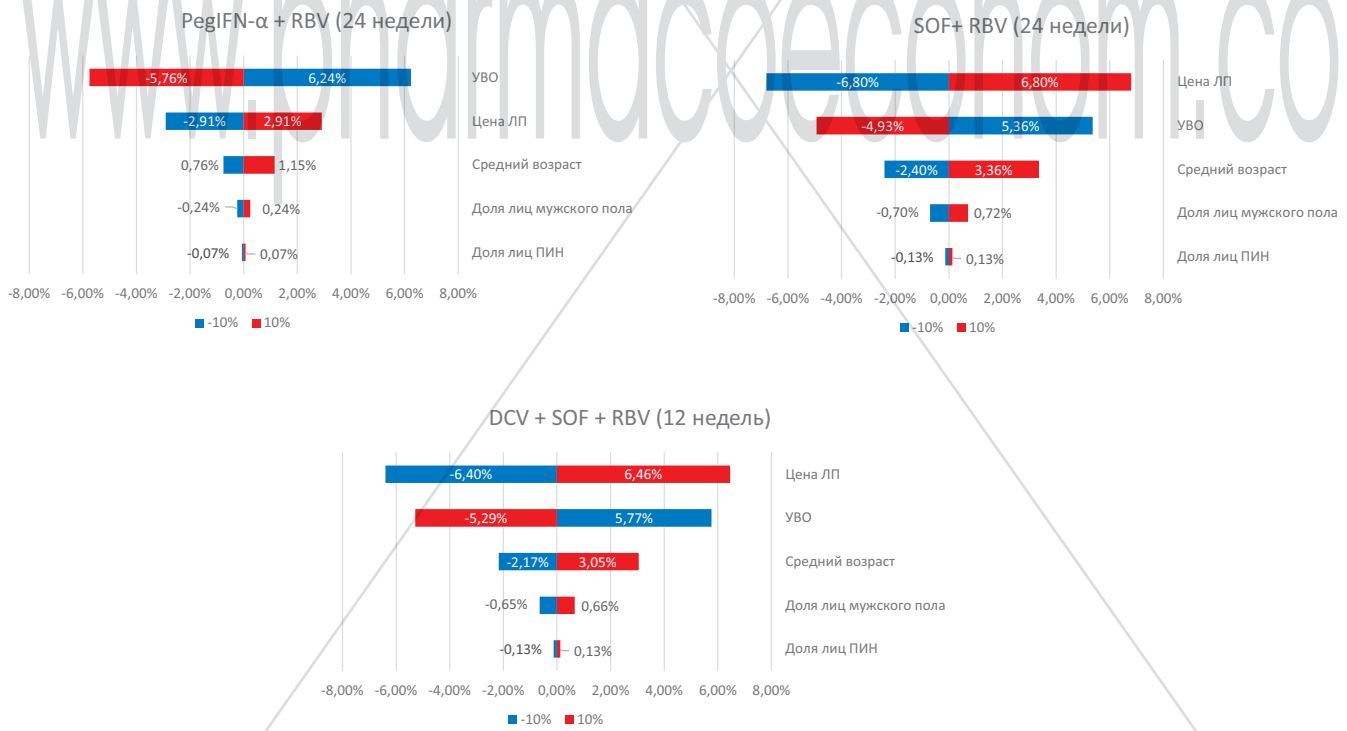

Рисунок 5. Результаты анализа чувствительности CER к изменению переменных: модель пациента – больной ХГС (генотип 3), F4.

Таблица 7. Результаты анализа «влияния на бюджет»: переход с PegIFN-α + RBV (24 недели) на DCV + SOF (12 недель).

Суммарные затраты на ПВТ, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС, руб.				Суммарные затраты, руб.	Суммарные затраты на 1 больного, руб.
			Больные, которые перешли в F4	Больные, которые перешли в ДЦ	Больные, которые перешли в ГЦК	Больные, которые перешли в ТП		
F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3
увеличатся на 1199827268	уменьшатся на 9260327	увеличатся на 317645	уменьшатся на 24895686	уменьшатся на 6029293	уменьшатся на 859623	уменьшатся на 5258037	увеличатся на 1153841947	увеличатся на 635852

Таблица 8. Результаты анализа «влияния на бюджет»: переход с PegIFN-α + RBV (24 недели) на DCV + SOF + RBV (12 недель).

Суммарные затраты на ПВТ, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС, руб.				Суммарные затраты, руб.	Суммарные затраты на 1 больного, руб.
			Больные, которые перешли в F4	Больные, которые перешли в ДЦ	Больные, которые перешли в ГЦК	Больные, которые перешли в ТП		
F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4
увеличатся на 165852812	уменьшатся на 8939298	увеличатся на 6499380	не изменятся	уменьшатся на 982215	уменьшатся на 122715	уменьшатся на 1107390	увеличатся на 161200574	увеличатся на 651445

Таблица 10. Результаты анализа затрат: сценарий 2.

	Суммарные затраты на ПВТ (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.		Суммарные затраты на всю изучаемую группу больных, руб.*	
	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4
SOF + RBV (24 недели)	1 227 836	1 227 836	3 765	86 049	1 331	229 274	13 055	170 267	1 245 987	1 713 427	2261017833	423989029
DCV + SOF (12 недель)	957 862	-	2 198	-	1 383	-	7 623	-	969 066	-	1 758 506 578	-
DCV + SOF + RBV (12 недель)	-	966 914	-	68 237	-	242 225	-	165 859	-	1 443 235	-	357 129 763
** Численность группы, чел.*											*1 815*	*247*

Таблица 12. Результаты анализа «влияния на бюджет»: переход с SOF + RBV (24 недели) на DCV + SOF (12 недель).

Суммарные затраты на ПВТ, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС, руб.				Суммарные затраты, руб.	Суммарные затраты на 1 больного, руб.
			Больные, которые перешли в F4	Больные, которые перешли в ДЦ	Больные, которые перешли в ГЦК	Больные, которые перешли в ТП		
F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3	F0-F3
уменьшатся на 489906688	уменьшатся на 2842186	увеличатся на 94122	уменьшатся на 6660708	уменьшатся на 1599485	уменьшатся на 239288	уменьшатся на 1357022	уменьшатся на 502511255	уменьшатся на 276921

Таблица 13. Результаты анализа «влияния на бюджет»: переход с SOF + RBV (24 недели) на DCV + SOF + RBV (12 недель).

Суммарные затраты на ПВТ, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, не достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на ведение больных, достигших УВО, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь больным с осложнениями ХГС, руб.				Суммарные затраты, руб.	Суммарные затраты на 1 больного, руб.
			Больные, которые перешли в F4	Больные, которые перешли в ДЦ	Больные, которые перешли в ГЦК	Больные, которые перешли в ТП		
F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4	F4
уменьшатся на 64565455	**уменьшатся на 4407571**	**увеличатся на 3204556**	**не изменятся**	**уменьшатся на 484287**	**уменьшатся на 60505**	**уменьшатся на 546005**	**уменьшатся на 66859266**	**уменьшатся на 270192**

www.pharmacoeconom.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
1. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016.
2. Brunton G. [и др.]. Depression, anxiety, pain and quality of life in people living with chronic hepatitis C. 2015.
3. Chulanov V. [и др.]. P1285 : Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C in Russia // Journal of Hepatology. 2015. (62). С. S841.
4. EASL EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. 2016.
5. European Association for the Study of the Liver Guidelines EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology. 2015. (63). С. 199–236.
6. Foster G.R. [и др.]. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection // Gastroenterology. 2015. № 6 (149). С. 1462–1470.
7. Foster G.R. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection // The New England journal of medicine. 2016. № 27 (373). С. 2608–2617.
8. Hadziyannis S.J. Peginterferon-α2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C // Annals of Internal Medicine. 2004. № 5 (140). С. 346.
9. Leroy V. [и др.]. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+) // Hepatology. 2016. № 5 (63). С. 1430–1441.
10. Nelson D.R. [и др.]. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study // Hepatology. 2015. (61). С. 1127–1135.
11. World Health Organization Hepatitis C. Fact sheet N°164 [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/ (дата обращения: 14.02.2016).
12. Zeuzem S., Dusheiko G., Salupere R. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3 // N Engl J Med. 2014. № 370 (21). С. 1993–2001.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации Государственный регистр лекарственных средства [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/.
14. Пименов Н.Н. [и др.]. Гепатит С в России : эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3 (4). С. 4–10.
15. Рязанов А.Н. Фармакоэкономический анализ противовирусной терапии хронического гепатита С у военнослужащих. Санкт-Петербург, 2010.
16. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора Р.-центр по мониторингу за вирусными гепатитами Регистр больных хроническим гепатитом С. 2015.
17. Федеральное казначейство Единая информационная система в сфере закупок [Электронный ресурс]. URL: http://zakupki.gov.ru/.
18. Ющук Н.Д., Знойко О.О. Социально-экономическое бремя гепатита С в РФ и пути его снижения III сессия международного Форума «Европа и Россия: Вектор развития. Гармонизация», 2013.
19. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF COMBINATION OF DACLATASVIR AND SOFOSBUVIR IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C (GENOTYPE 3) IN THE RUSSIAN FEDERATION: AMONG TREATMENT-NAÏVE PATIENTS

Kulikov A.Yu., Babiy V.V.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Moscow

Abstract: *The objective of this study was to conduct cost-effectiveness analysis and budget-impact analysis of antiviral drug treatment of chronic hepatitis C (peginterferon alfa + ribavirin 24 weeks (F0-F4), daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks (F0-F3), daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin 12 weeks (F4), sofosbuvir + ribavirin 24 weeks (F0-F4)) among treatment-naïve patients (HCV genotype 3). Both analyses were based on the developed pharmacoeconomic model (Markov model). Obtained results showed that in the group without cirrhosis daclatasvir + sofosbuvir was dominant in compares with sofosbuvir + ribavirin; ICER for daclatasvir + sofosbuvir (which was more effective and needed more costs) vs peginterferon alfa + ribavirin was higher WTP (3GDP) on 32%, but lower than 6GDP (at excess of which more effective and expensive healthcare technology is considered not cost-effective). In the group with cirrhosis daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin was dominant in compares with sofosbuvir + ribavirin; ICER for daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin (which was more effective and needed more costs) vs peginterferon alfa + ribavirin was lower WTP on 18%, therefore first one was considered «cost-effective». In budget-impact analysis total costs per one patient increased on 635 852 rubles and 641 445 rubles in case of using daclatasvir + sofosbuvir instead of peginterferon alfa + ribavirin among F0-F3 patients and daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin instead of peginterferon alfa + ribavirin among F4 patients, respectively. Besides, total costs per one patient decreased on 276 921 rubles and 270 192 rubles in case of using daclatasvir + sofosbuvir instead of sofosbuvir + ribavirin among F0-F3 patients and daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin instead of sofosbuvir + ribavirin among F4 patients, respectively.*

Key words: *chronic hepatitis c, genotype 3, cirrhosis, antiretroviral therapy, cost analysis, effectiveness analysis, cost-effectiveness analysis, budget-impact analysis.*

References
1. AASLD. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. - 2016. -
2. Brunton G. [et al.]. Depression, anxiety, pain and quality of life in people living with chronic hepatitis C. 2015.
3. Chulanov V. [et al.]. P1285 : Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C in Russia // Journal of Hepatology. - 2015. (62). - S841.
4. EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. - 2016.
5. European Association for the Study of the Liver Guidelines EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology. - 2015. - № 63. - P. 199–236.
6. Foster G.R. [et al.]. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection // Gastroenterology. - 2015. - № 6 (149). - P. 1462–1470.
7. Foster G.R. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection // The New England journal of medicine. - 2016. - № 27 (373). - P. 2608–2617.
8. Hadziyannis S.J. Peginterferon-α2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C // Annals of Internal Medicine. - 2004. - № 5 (140). - P. 346.
9. Leroy V. [et al.]. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+) // Hepatology. - 2016. - № 5 (63). - P. 1430–1441.
10. Nelson D.R. [et al.]. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study // Hepatology. -2015. (61). - P. 1127–1135.
11. World Health Organization Hepatitis C. Fact sheet N°164 [Internet]. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/ (Access date: 14.02.2016).

www.pharmacoeconom.com

12. Zeuzem S., Dusheiko G., Salupere R. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3 // N Engl J Med. - 2014. - № 370 (21). - P. 1993–2001.
13. Ministry of health of the Russian Federation. State registry of medicines. [Internet]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/ (Access date: 10.12.2016).
14. Pimenov N.N. [et al.]. Hepatitis C in Russia: epidemiological situation and pathways for development of diagnostics and monitoring // Epidemiology and infectious diseases. - 2012. - № 3 (4). - P. 4–10.
15. Ryazanov A.N. Pharmacoeconomic analysis of antiviral treatment of HCV among military forces. - St.Petersburg, 2010.
16. FBUN Central NII epidemiology Federal Service on customers' rights protection and human well-being surveillance - Monitoring center of viral hepatitis. HCV C registry. - Moscow, 2015.
17. Federal treasury. Consolidated information system of procurement [Internet]. URL: http://zakupki.gov.ru/ (Access date: 29.11.2016).
18. Yushuk N.D., Znoyko O.O. Social and economic burden of HCV in RF and decrease pathways. III session of international Forum «Europe and Russia: vector of development. Harmonization» - 2013.
19. Federal State Statistic Service [Internet]. URL: http://www.gks.ru/ (Access date: 15.11.2016).

www.pharmacoeconom.com

Исследование было выполнено при финансовой поддержке ООО «Бристол-Майерс Сквибб»