

№1 Том4
2016

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 Volume4
2016

- ❑ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ
- ❑ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
- ❑ МАТЕРИАЛЫ X НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ
И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
4-5 апреля 2016 г., г. Нижний Новгород



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДАКЛАТАСВИР И АСУНАПРЕВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю.¹, Бабий В.В.¹, Шестакова И.В.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: Целями настоящего исследования явились: 1. определение с точки зрения анализа «затраты-эффективность» доминантной схемы лекарственной противовирусной терапии хронического гепатита С (даклатасвир + асунапревир или пэгинтерферон-альфа + рибавирин или пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир или паритапревир + ритонавир+ омбитасвир + дасабувир) у ранее не получавших лечения, а также ранее получавших лечение пациентов (генотип вируса гепатита С 1b) без цирроза печени, а также с циррозом печени на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью; 2. определение с точки зрения анализа «влияния на бюджет», последствий внедрения схемы даклатасвир + асунапревир в текущую практику лечения ХГС. Анализ «затраты-эффективность» проводился по двум сценариям на основании адаптированной модели «The MONARCH Cost-effectiveness Model». Анализ «влияния на бюджет» проводился с использованием адаптированной модели «ALLY: Daklinza® (Dacatasvir) Budget Impact Model». В результате было установлено, что первая гипотеза исследования подтвердилась – комбинация лекарственных препаратов для лечения ХГС (генотип ВГС 1b) даклатасвир + асунапревир обладает преимуществами с точки зрения соотношения затрат и эффективности по сравнению с комбинациями пэгинтерферон-альфа + рибавирин, пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир и дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир. В свою очередь, результаты проведенного анализа «влияния на бюджет» подтвердили вторую гипотезу исследования: внедрение схемы DCV + ASV в практику лечения ХГС приведет к снижению затрат на терапию осложненных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит с, генотип 1b, осложнения, цирроз печени, противовирусная терапия, анализ затрат, анализ эффективности, анализ «затраты-эффективность».

Хронический гепатит С — хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев, в основе которого лежат инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [8].

С момента открытия вируса гепатита С прошло уже более 20 лет, однако в РФ до сих пор не сформирована единая система по регулярному сбору статистических данных о показателях распространенности заболевания, распределении больных по стадиям фиброза, наличию цирроза, частоте развития осложнений ХГС, других характеристиках, позволяющих провести исчерпывающий анализ особенностей российской популяции больных, также не удалось обнаружить единых данных о доступности противовирусной терапии (ПВТ).

Вместе с тем, несколько лет назад началась работа по ведению федерального регистра больных вирусными гепатитами. Согласно имеющимся данным, к середине 2015 года регистр был внедрён в 39 субъектах РФ [11].

Эксперты оценивают общее число больных, проживающих на территории РФ, в 4-5 миллионов человек, тогда как к 2012 году было зарегистрировано лишь 1,8 миллиона человек с ХГС [3].

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора на протяжении периода 1999-2014 года было зафиксировано увеличение заболеваемости ХГС с 12,9 до 39,4 случаев на 100 тыс. населения [11].

Инфекция вирусом гепатита С является в своём роде уникальной, так как, в отличие от других инфекционных вирусных заболеваний, считается излечимой. При этом на эффективность терапии и, как следствие, на вероятность излечения влияют такие показатели, как тяжесть заболевания (наличие цирроза печени), предыдущий неудачный опыт ПВТ, плохая приверженность к терапии, НЛР или невосприимчивость ВГС к применяемому режиму ПВТ [2].

В случае нелечения или недостаточно эффективного лечения заболевания происходит развитие осложнений ХГС, включая прогрессирование фиброза печени, развитие ЦП и ГЦК.

Среди факторов, которые усугубляют течение заболевания выделяют: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (неевропейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром [8].

Кроме того, эффективность лечения варьируется в зависимости от генотипа ВГС, которым инфицирован больной. На территории РФ наиболее распространены генотипы 1b, 1a, 3a и 2 (остальные генотипы встречаются достаточно редко).

В целом, на территории РФ доступ к ПВТ ежегодно получают около 0,1% больных (от предполагаемого числа больных) или 5 500 больных ХГС [3].

Оценка экономического бремени ВГС (ОГС и ХГС) показала, что в 2010 году общая сумма экономического бремени составила 48,47 млрд. рублей. При этом около 35% экономического бремени обусловлено прямыми медицинскими затратами (оказание медицинской помощи при ВГС и его осложнениях в амбулаторных и стационарных условиях). Согласно прогнозам, основанным на моделировании, на период 2013-2030 гг. сумма прямых медицинских затрат должна составить 127 млрд. руб. Важно отметить, что в общей сумме отмененных затрат доля затрат, обусловленных ХГС, значительно превышает таковую ОГС [12].

Таким образом, сложившиеся условия требуют актуализации вопросов по организации медицинской помощи больным ВГС (особенно, ХГС). Настоящее исследование было организовано с намерением подготовить ответы на часть существующих вопросов, в частности, о фармакоэконо-

мических характеристиках ряда режимов ПВТ, и сформировать доказательную базу, которая могла бы быть использована в процессе принятия решений организаторами здравоохранения в РФ.

Целями настоящего исследования явилось:

1. определение с точки зрения анализа «затраты-эффективность» доминантной схемы лекарственной противовирусной терапии хронического гепатита С (даклатасвир + асунапревир или пэгинтерферон-альфа + рибавирин или пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир или паритапревир + ритонавир+ омбитасвир + дасабувир) у ранее не получавших лечения, а также ранее получавших лечение пациентов (генотип вируса гепатита С 1b) без цирроза печени, а также с циррозом печени на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью;
2. определение с точки зрения анализа «влияния на бюджет», последствий внедрения схемы даклатасвир + асунапревир в текущую практику лечения ХГС.

Гипотезы исследования:

1. схема терапии DCV + ASV обладает преимуществами с точки зрения затрат и эффективности по сравнению со схемами PegIFN-α + RBV, PegIFN-α/RBV + SMV и Paritaprevir/r/Ombitasvir+/Dasabuvir;
2. внедрение схемы DCV + ASV в практику лечения ХГС приведёт к снижению затрат на терапию осложненных ХГС.

Материалы и методы исследования

Для реализации настоящего исследования была получена глобальная фармакоэкономическая модель «The MONARCH Cost-effectiveness Model», разработанная группой исследователей из Великобритании (Centre for Health Economics, Swansea University и Health Economics and Outcomes Research Ltd, South Wales).

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, при этом горизонт моделирования равен периоду жизни больных («lifetime period»). Длительность одного цикла равна одному году.

Модель «ALLY: Daklinza® (Daclatasvir) Budget Impact Model», имея в своей основе вышеописанную модель «The MONARCH Cost-effectiveness Model», позволяла смоделировать экономическое бремя ХГС на ближайшую перспективу (3 года).

Сценарии исследования:

1. для группы больных ХГС (генотип ВГС 1b), ранее не получавших ПВТ;
2. для группы больных ХГС (генотип ВГС 1b), ранее получавших ПВТ.

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

Горизонт моделирования был равен максимально-возможной продолжительности жизни больных ХГС С (80 лет).

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

В качестве сравниваемых альтернатив выступили режимы ПВТ, применяемые у больных ХГС (генотип ВГС 1b) с циррозом, а также без цирроза:

- DCV + ASV;
- PegIFN-α + RBV;
- PegIFN-α + RBV + SMV;
- Paritaprevir/r/ombitasvir /dasabuvir.

Характеристика больных ХГС

В настоящем исследовании в качестве анализируемой группы пациентов выступила гипотетическая группа усреднённых больных ХГС (генотип ВГС 1b).

При анализе по сценарию 1 численность группы составила 2992 человек. Данные о численности группы были получены в результате анализа опубликованных данных о структуре заболеваемости ХГС С в РФ за период 2011-2015 гг. (таб. 1).

При анализе по сценарию 2 численность группы составила 89 человек. Данные о численности группы были получены в результате анализа опубликованных данных о структуре заболеваемости ХГС С в РФ за период 2011-2015 гг. (таб. 1).

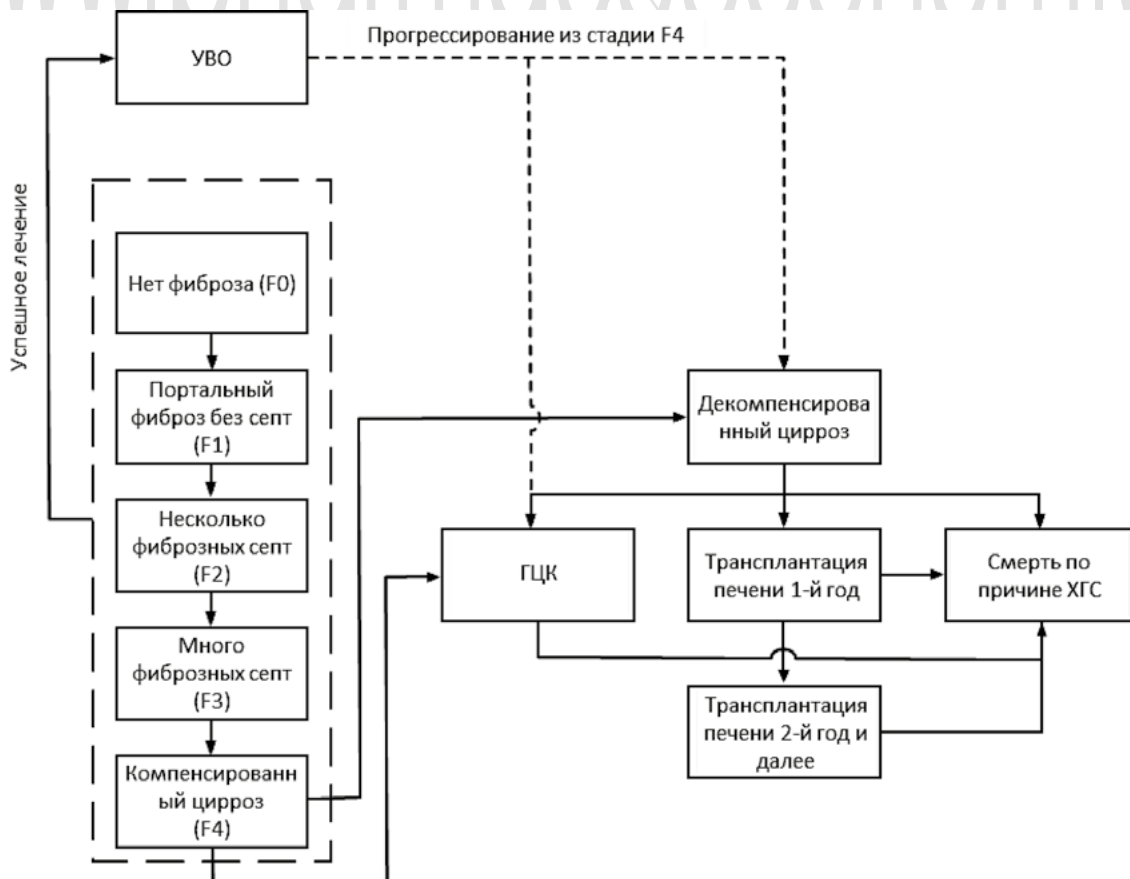


Рисунок 1. Схема фармакоэкономической модели, отражающая последовательность событий, происходящих при симуляционном моделировании.

Таблица 1. Характеристика анализируемой группы больных ХГС С.

| Показатель | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Источник |
|-------------------------------------|------------|------------|----------|
| Численность, человек | 2992 | 89 | [9, 13] |
| Доля мужчин, % | 51,7 | | [10] |
| Средний возраст, лет | 42,8 | | |
| Распределение по стадиям фиброза, % | | | |
| F0 | 38 | | |
| F1 | 24 | | |
| F2 | 17 | | |
| F3 | 9 | | |
| F4 | 12 | | |

Анализ эффективности

В качестве основного критерия эффективности сравниваемых режимов ПБТ ХГС выступил показатель QALY (Quality Adjusted Life Years – Количество лет жизни с поправкой на её качество), расчёт которого производился с помощью модели «The MONARCH Cost-effectiveness Model».

При этом в качестве суррогатной точки использовался показатель, широко применяемый при оценке эффективности терапии в рамках клинических исследований ПБТ ХГС – доля пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО). Для определения значений УВО на каждом из режимов ПБТ, а также в каждом из сценариев ФЭА, был проведён информационный поиск и анализ результатов клинических исследований.

В результате данной работы не было найдено ни одного КИ, в котором проводилось бы прямое сравнение всех анализируемых режимов ПБТ. Анализ опубликованных результатов индивидуальных КИ, а также исходных характеристик больных в этих КИ, показал, что для анализируемых режимов ПБТ не удалось найти данных об УВО, которые были бы получены на группе с характеристиками, полностью соответствующими характеристикам анализируемой в настоящем исследовании группы больных ХГС. Кроме того, проведённый анализ литературы показал, что результаты КИ были представлены для групп больных с различающимися друг между другом характеристиками.

Однако, для схем терапии DCV + ASV, SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV были найдены результаты исследования по непрямому сравнению.

Поэтому, было принято решение о разделении анализа эффективности (и соответственно, дальнейшего ФЭА) на две части:

- Анализ эффективности: DCV + ASV, SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV;
- Анализ эффективности: DCV + ASV, Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir.

Анализ эффективности: DCV + ASV, SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV

Обнаруженное в ходе обзора литературы исследование, которое было посвящено непрямому сравнению эффективности режимов DCV + ASV, SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV, проводилось по двум методикам [7]:

- Сетевого мета-анализа (NMA);
- Нпрямого сравнения с подбором и приведением (MAIC).

При проведении анализа по методике MAIC использовались индивидуальные характеристики больных из КИ режима DCV + ASV и опубликованные обобщённые характеристики больных из КИ, посвящённых изучению SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV. Больные, участвовавшие в КИ DCV + ASV, были разгруппированы, где это было возможно, в соответствии с критериями включения и исключения, указанными в публикациях для SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV. Для нивелирования существующих различий в исходных характеристиках больных, участвовавших в отобранных КИ, были использованы соответствующие поправочные коэффициенты. Коэффициенты приводили характеристики больных (возраст, ИМТ, пол, раса, уровень ВГС в плазме крови, IL28B, генотип СС, уровень ААТ, уровень билирубина, уровень тромбоцитов, стадия цирроза) из КИ DCV + ASV к обобщённым характеристикам больных из КИ SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV таким образом, чтобы они совпали. После чего, производилась соответствующая коррекция обобщённых данных об эффективности режима DCV + ASV. В результате такого приведения стало возможным провести сравнение данных об эффективности указанных режимов ПБТ, которые были «получены» в группах больных с

одинаковыми обобщёнными характеристиками, т.е. посредством данной методики преодолевалась существующая гетерогенность между группами участников разных КИ.

Согласно результатам указанного исследования, режим DCV + ASV обладал значительными более высокими значениями показателя УВО относительно режимов SMV + PegIFN + RBV (только в группе «получавшие ранее лечение») и PegIFN + RBV, как при сетевом мета-анализе, так и при непрямом сравнении с подбором и приведением. Кроме того, отмеченный режим ПБТ ХГС обладал значительными преимуществами по числу, возникающих на фоне лечения случаев анемии и сыпи относительно альтернатив.

В настоящем ФЭА использовались результаты, полученные по методике MAIC (таб. 2).

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения результатов КИ (непрямое сравнение с подбором и приведением) [7].

| Группа больных | УВО, % | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | SMV+ PegIFN + RBV | | PegIFN + RBV | |
| | DCV + ASV | SMV+ PegIFN + RBV | DCV + ASV | PegIFN + RBV |
| Не получавшие ранее лечения | 85,8 | 85,4 | 86,6 | 47,0 |
| Получавшие ранее лечение | 96,2 | 85,9 | 93,8 | 36,2 |

Анализ эффективности: DCV + ASV, Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir

Анализ эффективности был проведён по методике наивного непрямого сравнения эффективности. Для этого были найдены опубликованные материалы по результатам КИ отмеченных режимов ПБТ. Затем были систематизированы и проанализированы данные о дизайне, использованных критериях эффективности, числе и характеристиках участников в найденных КИ (таб. 3).

В результате анализа удалось выделить несколько наиболее сопоставимых КИ, на основании которых возможно провести наиболее исчерпывающее непрямо сравнение эффективности. При этом было сделано допущение о том, что можно пренебречь всё же имеющейся гетерогенностью между группами участников в отобранных КИ.

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

Таблица 3. Результаты наивного непрямого сравнения результатов КИ.

| Схема лечения | DCV + ASV | Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV-плацебо | Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir |
|--|-----------|---|---------------------------------------|
| Результаты представлены для генотипа HCV | 1b | | 1b |
| Результаты представлены для стадий фиброза | F0-F3 | | F0-F3 |
| Продолжительность ПБТ, недели | 24 | | 12 |
| УВО, % | | | |
| Не получавшие лечение | 90,64 | 99,04 | - |
| Получавшие лечение: | 79,43 | - | 100,00 |
| Источник | [5, 6] | [4] | [1] |

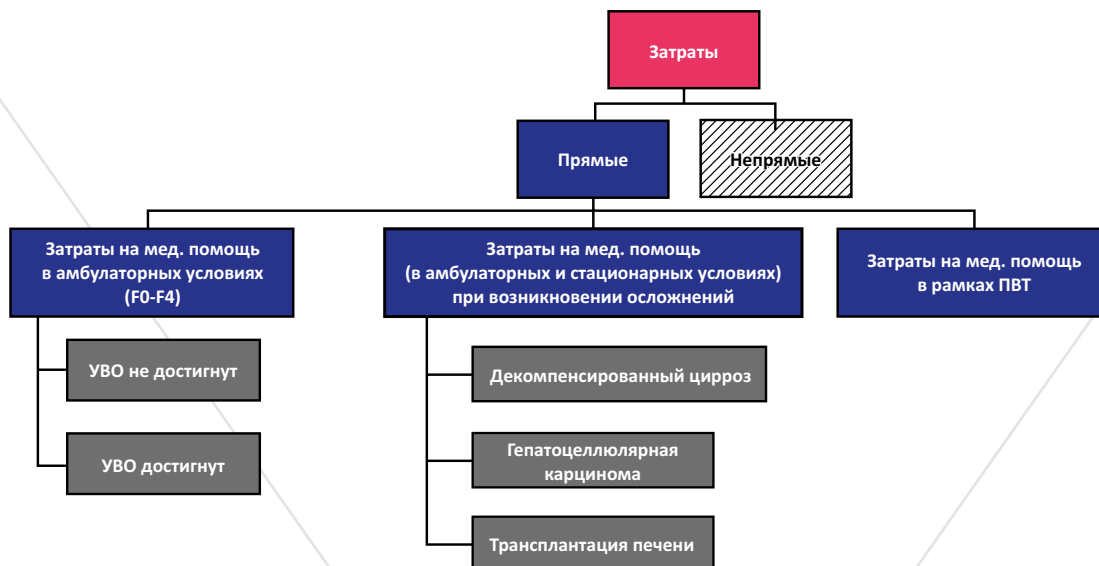


Рисунок 2. Структура затрат, которые были учтены в настоящем исследовании.

Анализ затрат

На этапе анализа затрат учитывались 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, а в случае отсутствия таковых, то данные, были получены в ходе анкетирования экспертов (Богомолов П.О., Кузьмина О.С., Воронкова Н.В., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»).

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).

Анкеты для опроса экспертов были разработаны таким образом, чтобы было возможно собрать максимально исчерпывающие данные о структуре затрат, возникающих при оказании медицинской помощи при

соответствующей нозологии и в соответствующих условиях. В целом, структура анкеты соответствовала общей структуре стандартов медицинской помощи, т.е. позволяла собрать отсутствующие данные о приеме-осмотре врачей-специалистов, о лабораторных и инструментальных методах исследования и о фармакотерапии.

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

Таблица 4. Данные о ценах на лекарственные препараты, которые входят в анализируемые режимы лечения.

| МНН | PegIFN-α-2a | PegIFN-α-2b | SMV | Paritaprevir /r/ ombitasvir / dasabuvir | RBV | DCV | ASV |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|---|--------------|------------|-------------|
| Дозировка | 180 мкг/ 0,5 мл № 1 | 120 мкг/ 0,7 мл № 1 | 150 мг № 28 | № 28 | 200 мг № 120 | 60 мг № 30 | 100 мг № 56 |
| Цена одной упаковки (с учётом НДС) | 9 607 ₹ | 9 491 ₹ | 453 794 ₹ | 317 786 ₹ | 2 101 ₹ | 116 783 ₹ | 11 733 ₹ |
| Источник ¹²³⁴ | [14] | [14] | [15] | [15] | [14] | - | - |

¹ Предполагаемые тендерные цены на препараты Даклинза и Сунвепра указаны на основе цены прайс-листа производителя

² Для препарата Викайра Пак указана средняя тендерная цена на территории РФ за период с 01.01.2015 по 03.11.2015 (<http://www.zakupki.gov.ru/>), рассчитанная без учета тендеров, проведенных в Московской области, где действуют особые тарифы на схемы ведения пациентов, страдающих хроническими гепатитами (утвержденные Комиссией по разработке Московской областной программы ОМС от 25.12.2013 для дневного стационара в муниципальных медицинских организациях и в Московском областном гепатологическом центре ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»).

³ Для остальных препаратов указана средняя тендерная цена на территории РФ за период с 01.01.2015 по 30.09.2015 по данным <http://www.zakupki.gov.ru/>. Из пегилированных интерферонов для расчета стоимости тройного режима терапии был выбран препарат Альгерон®, так как данный препарат показал наименьшую тендерную цену за курс лечения за выбранный период. Средняя тендерная цена на рибавирин была рассчитана с учетом всех торговых наименований.

⁴ Зарегистрированные в установленном порядке предельные отпускные цены соответствовали записям в Государственном реестре лекарственных средств от 02.11.15.

⁵ LY (Life years) – Годы жизни

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 (источник: Headway Company) (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.

Результаты – анализ «затраты-эффективность» сценарий 1: DCV + ASV, SMV + PegIFN-α + RBV и PegIFN-α + RBV

В результате проведённого анализа было установлено, что применение режима DCV + ASV связано с меньшими затратами на ведение больного при ПВТ в сравнении с обоими альтернативами, а также связано с меньшими затратами на фармакотерапию в рамках ПВТ по сравнению с режимом SMV + PegIFN-α + RBV (таб. 5).

Кроме того, проведённый анализ показал, что на схеме DCV + ASV сумма затрат на медицинскую помощь, обусловленную прогрессирующим заболеванием, была значительно ниже в сравнении со схемами SMV + PegIFN-α + RBV и PegIFN-α + RBV.

В целом, суммарные затраты на 1 одного больного составили 906 365 руб. и 1 702 054 руб. при сравнении DCV + ASV и SMV + PegIFN-α + RBV, а также 902 682 руб. и 866 806 руб. при сравнении DCV + ASV и PegIFN-α + RBV.

По результатам анализа эффективности наибольшее число случаев достижения УВО, а также наиболее высокие значения показателей LY и QALY соответствовали применению режима DCV + ASV.

В результате расчёта инкрементального показателя «затраты-эффективность» было определено, что в паре DCV + ASV и SMV + PegIFN-α + RBV первый режим является строго доминантным, а в паре DCV + ASV и PegIFN-α + RBV значение коэффициента для QALY составило 23 556 руб. (таб. 6), что меньше 1,24 млн. руб. (значение порога готовности платить, рассчитанного по методу, рекомендованному ВОЗ).

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-эффективность»: ранее не получавшие лечения больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | SMV + PegIFN-α + RBV | | PegIFN-α + RBV | |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | DCV + ASV | SMV + PegIFN-α + RBV | DCV + ASV | PegIFN-α + RBV |
| Суммарные затраты на 1 больного, руб. | 906 365 | 1 702 054 | 902 682 | 866 806 |
| Эффективность | | | | |
| УВО, % | 85,80 | 85,40 | 86,60 | 47,00 |
| LY ⁵ | 20,64 | 20,63 | 20,65 | 19,87 |
| QALY | 15,79 | 15,77 | 15,82 | 14,30 |
| Число больных ХГС | 2992 | 2992 | 2992 | 2992 |
| Число случаев достижения УВО | 2567 | 2555 | 2591 | 1406 |
| CER (QALY) | 57 401 | 107 930 | 57 060 | 60 616 |
| ICER (LY) | Доминантный режим DCV + ASV | | 46 039 | |
| ICER (QALY) | Доминантный режим DCV + ASV | | 23 556 | |

Результаты – анализ «затраты-эффективность» сценарий 1: DCV + ASV, Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir

В результате проведённого анализа было установлено, что применение режима Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir связано с меньшими затратами на ведение больного при ПВТ в сравнении с альтернативной схемой. Однако, затраты на фармакотерапию в рамках ПВТ были ниже на схеме DCV + ASV (таб. 7).

Таблица 5. Результаты анализа затрат: ранее не получавшие лечения больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | SMV + PegIFN-α + RBV | | PegIFN-α + RBV | |
|---|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | DCV + ASV | SMV + PegIFN-α + RBV | DCV + ASV | PegIFN-α + RBV |
| Затраты на ведение больных (медицинские услуги, лабораторная диагностика) при ПВТ, руб. | 177 397 415 | 177 397 415 | 177 397 415 | 349 231 485 |
| Затраты на ПВТ (только ЛП), руб. | 2 167 309 056 | 4 542 502 272 | 2 167 309 056 | 1 342 665 984 |
| Суммарные затраты на ПВТ, руб. | 2 344 706 471 | 4 719 899 687 | 2 344 706 471 | 1 691 897 469 |
| Затраты на медицинскую помощь больным ХГС после ПВТ (ведение больного, развитие осложнений), руб. | 367 136 475 | 372 646 250 | 356 116 925 | 901 584 664 |
| Суммарные затраты, руб. | 2 711 842 946 | 5 092 545 938 | 2 700 823 396 | 2 593 482 133 |
| Число больных ХГС | 2992 | 2992 | 2992 | 2992 |
| Суммарные затраты на 1 больного ХГС, руб. | 906 365 | 1 702 054 | 902 682 | 866 806 |
| Суммарные затраты на 1 случай УВО, руб. | 1 056 369 | 1 993 038 | 1 042 358 | 1 844 267 |
| Суммарные затраты на ПВТ на 1 случай УВО, руб. | 913 355 | 1 847 197 | 904 918 | 1 203 136 |

Кроме того, проведённый анализ показал, что на схеме Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir сумма затрат на медицинскую помощь, обусловленную прогрессирующим заболеванием, была значительно ниже в сравнении со схемой DCV + ASV.

В целом, суммарные затраты на одного больного составили 882 425 руб. и 1 045 759 руб. при сравнении DCV + ASV и Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir, соответственно.

По результатам анализа эффективности наибольшее число случаев достижения УВО, а также наиболее высокие значения показателей LY и QALY соответствовали применению режима Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir, при этом значение коэффициента «затраты-эффективность» было ниже на схеме DCV + ASV (таб.8).

В результате расчёта инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» было определено, что в паре DCV + ASV и Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir значение коэффициента для QALY составляет 510 339 (таб. 8).

Таблица 7. Результаты анализа затрат: не получавшие ранее ПБТ больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | DCV + ASV | Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir |
|--|----------------------|---------------------------------------|
| Затраты на ведение больных (медицинские услуги, лабораторная диагностика) при ПБТ, руб. | 177 397 415 | 91 167 978 |
| Затраты на ПБТ (только ЛП), руб. | 2 167 309 056 | 2 852 429 184 |
| Суммарные затраты на ПБТ, руб. | 2 344 706 471 | 2 943 597 162 |
| Затраты на медицинскую помощь больному ХГС после ПБТ (ведение больного, развитие осложнений), руб. | 295 509 398 | 185 313 895 |
| Суммарные затраты, руб. | 2 640 215 870 | 3 128 911 058 |
| Число больных ХГС | 2992 | 2992 |
| Суммарные затраты на 1 больного ХГС, руб. | 882 425 | 1 045 759 |
| Суммарные затраты на 1 случай УВО, руб. | 969 698 | 1 056 322 |
| Суммарные затраты на ПБТ на 1 случай УВО, руб. | 861 163 | 993 760 |

Таблица 8. Результаты анализа «затраты-эффективность»: не получавшие ранее ПБТ больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | DCV + ASV | Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir |
|---------------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| Суммарные затраты на 1 больного, руб. | 882 425 | 1 045 759 |
| Эффективность | | |
| УВО, % | 90,64 | 99,04 |
| LY | 20,74 | 20,90 |
| QALY | 15,99 | 16,31 |
| Число больных ХГС | 2992 | 2992 |
| Число случаев достижения УВО | 2723 | 2962 |
| CER (QALY) | 55 186 | 64 118 |
| ICER (LY) | 1 037 533 | |
| ICER (QALY) | 510 339 | |

Результаты – анализ «затраты-эффективность» сценарий 2: DCV + ASV, SMV + PegIFN + RBV и PegIFN + RBV

В результате проведённого анализа было установлено, что применение режима DCV + ASV связано с меньшими затратами на ведение больного при ПБТ в сравнении с обоими альтернативами, а также связано с меньшими затратами на фармакотерапию в рамках ПБТ по сравнению с режимом SMV + PegIFN-α + RBV (таб. 9).

Кроме того, проведённый анализ показал, что на схеме DCV + ASV сумма затрат на медицинскую помощь, обусловленную прогрессирующим заболеванием, была значительно ниже в сравнении со схемами SMV + PegIFN-α + RBV и pIFN-α + RBV.

В целом, суммарные затраты на 1 одного больного составили 858 486 руб. и 1 699 752 руб. при сравнении DCV + ASV и SMV + PegIFN-α + RBV, а также 869 535 руб. и 916 526 руб. при сравнении DCV + ASV и PegIFN-α + RBV.

По результатам анализа эффективности наибольшее число случаев достижения УВО, а также наиболее высокие значения показателей LY и QALY соответствовали применению режима DCV + ASV.

В результате расчёта инкрементального показателя «затраты-эффективность» было определено, что как в паре DCV + ASV и SMV + PegIFN-α + RBV, так и в DCV + ASV и PegIFN-α + RBV первый режим является строго доминантным (таб. 10).

Таблица 9. Результаты анализа затрат: ранее получавшие лечение больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | SIM + pIFN-α + RBV | | pIFN-α + RBV | |
|--|--------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | DCV + ASV | SIM + pIFN-α + RBV | DCV + ASV | pIFN-α + RBV |
| Затраты на ведение больных (медицинские услуги, лабораторная диагностика) при ПБТ, руб. | 5 276 862 | 5 276 862 | 5 276 862 | 10 388 236 |
| Затраты на ПБТ (только ЛП), руб. | 64 468 752 | 135 121 224 | 64 468 752 | 39 938 928 |
| Суммарные затраты на ПБТ, руб. | 69 745 614 | 140 398 086 | 69 745 614 | 50 327 164 |
| Затраты на медицинскую помощь больному ХГС после ПБТ (ведение больного, развитие осложнений), руб. | 6 659 601 | 10 879 864 | 7 642 963 | 31 243 658 |
| Суммарные затраты, руб. | 76 405 215 | 151 277 950 | 77 388 577 | 81 570 822 |
| Число больных ХГС | 89 | 89 | 89 | 89 |
| Суммарные затраты на 1 больного ХГС, руб. | 858 486 | 1 699 752 | 869 535 | 916 526 |
| Суммарные затраты на 1 случай УВО, руб. | 892 397 | 1 978 757 | 927 009 | 2 531 840 |
| Суммарные затраты на ПБТ на 1 случай УВО, руб. | 814 614 | 1 836 445 | 835 457 | 1 562 082 |

Таблица 10. Результаты анализа «затраты-эффективность»: ранее получавшие лечение больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | SMV + PegIFN-α + RBV | | PegIFN-α + RBV | |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|
| | DCV + ASV | SMV + PegIFN-α + RBV | DCV + ASV | PegIFN-α + RBV |
| Суммарные затраты на 1 больного, руб. | 858 486 | 1 699 752 | 869 535 | 916 526 |
| Эффективность | | | | |
| УВО, % | 96,20 | 85,90 | 93,80 | 36,20 |
| LY | 20,84 | 20,64 | 20,80 | 19,60 |
| QALY | 16,19 | 15,79 | 16,09 | 13,89 |
| Число больных ХГС | 89 | 89 | 89 | 89 |
| Число случаев достижения УВО | 86 | 76 | 83 | 32 |
| CER (QALY) | 53 026 | 107 647 | 54 042 | 65 985 |
| ICER (LY) | Доминантный режим DCV + ASV | | Доминантный режим DCV + ASV | |
| ICER (QALY) | Доминантный режим DCV + ASV | | Доминантный режим DCV + ASV | |

Результаты – анализ «затраты-эффективность» сценарий 2: DCV + ASV, Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir

В результате проведённого анализа было установлено, что применение режима Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir связано с меньшими затратами на ведение больного при ПБТ в сравнении с альтернативной схемой. Однако, затраты на фармакотерапию в рамках ПБТ были ниже на схеме DCV + ASV (таб. 11).

Кроме того, проведённый анализ показал, что на схеме Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir сумма затрат на медицинскую помощь, обусловленную прогрессированием заболевания, была значительно ниже в сравнении со схемой DCV + ASV.

В целом, суммарные затраты на 1 одного больного составили 931 096 руб. и 1 041 155 руб. при сравнении DCV + ASV и Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir, соответственно.

По результатам анализа эффективности наибольшее число случаев достижения УВО, а также наиболее высокие значения показателей LY и QALY соответствовали применению режима Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir, при этом значение коэффициента «затраты-эффективность» было ниже на схеме DCV + ASV (таб.12).

В результате расчёта инкрементального показателя «затраты-эффективность» было определено, что в паре DCV + ASV и Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir значение коэффициента для QALY составляет 145 263 руб. (таб. 12).

Таблица 11. Результаты анализа затрат: ранее получавшие лечение больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | DCV + ASV | Paritaprevir /r/Ombitasvir + Dasabuvir |
|--|-------------------|--|
| Затраты на ведение больных (медицинские услуги, лабораторная диагностика) при ПБТ, руб. | 5 276 862 | 2 711 882 |
| Затраты на ПБТ (только ЛП), руб. | 64 468 752 | 84 848 328 |
| Суммарные затраты на ПБТ, руб. | 69 745 614 | 87 560 210 |
| Затраты на медицинскую помощь больному ХГС после ПБТ (ведение больного, развитие осложнений), руб. | 13 121 939 | 5 102 611 |
| Суммарные затраты, руб. | 82 867 553 | 92 662 821 |
| Число больных ХГС | 89 | 89 |
| Суммарные затраты на 1 больного ХГС, руб. | 931 096 | 1 041 155 |
| Суммарные затраты на 1 случай УВО, руб. | 1 164 452 | 1 041 155 |
| Суммарные затраты на ПБТ на 1 случай УВО, руб. | 980 063 | 983 823 |

Таблица 12. Результаты анализа «затраты-эффективность»: ранее получавшие лечение больные ХГС (коэффициент дисконтирования – 3,5%).

| | DCV + ASV | Paritaprevir /r/Ombitasvir + Dasabuvir |
|---------------------------------------|-----------|--|
| Суммарные затраты на 1 больного, руб. | 931 096 | 1 041 155 |
| Эффективность | | |
| УВО, % | 79,43 | 100,00 |
| LY | 20,55 | 20,92 |
| QALY | 15,59 | 16,35 |
| Число больных ХГС | 89 | 89 |
| Число случаев достижения УВО | 70 | 89 |
| CER (QALY) | 59 724 | 63 679 |
| ICER (LY) | 302 078 | |
| ICER (QALY) | 145 263 | |

Результаты – анализ «влияния на бюджет»

Проведённый в ходе настоящего исследования анализ государственных и муниципальных закупок ЛП, которые образуют различные режимы

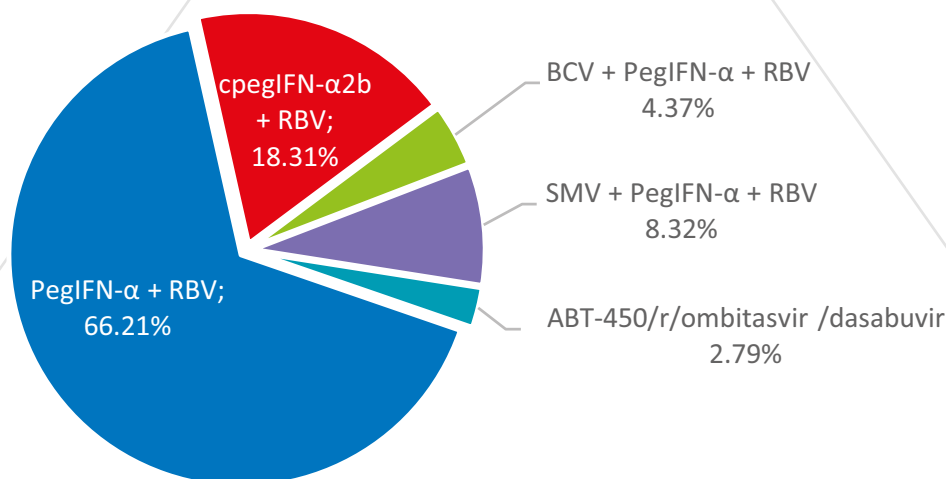


Рисунок 3. Результаты анализа государственных и муниципальных закупок.

ПВТ ХГС за период 01.01.15-03.11.15 показал, что большая часть рынка занята режимом PegIFN- α + RBV (66,21%) (рис. 3).

Исходя из этого, было условлено, что после внедрения в практику ПВТ ХГС режим DCV + ASV в перспективе 2016, 2017 и 2018 гг. в группе больных на стадиях F0-F4 будет занимать 7%, 10% и 13% рынка, соответственно.

В результате анализа «влияния на бюджет» было установлено, что в анализируемом временном промежутке (3 года) доступ к ПВТ получат 9009 больных ХГС (генотип ВГС 1b), которые будут находиться на стадиях F0-F4. При этом непосредственно на ПВТ потребуется дополнительно затратить 8609 руб. на 1 больного, что позволит уже к концу третьего года снизить затраты на медицинскую помощь в связи с возникновением осложнений ХГС в группе больных, получивших ПВТ, на 5571925 руб.

Выводы

Таким образом, проведённый с помощью адаптированной модели «The MONARCH Cost-effectiveness Model» по двум сценариям анализ затраты-эффективность показал, что первая гипотеза исследования подтвердилась – комбинация лекарственных препаратов для лечения ХГС (генотип ВГС 1b) даклатасвир + асунапревир обладает преимуществами с точки зрения соотношения затрат и эффективности по сравнению с комбинациями пэгинтерферон-альфа + рибавирин, пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир и дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир:

о При сценарии 1 (для группы больных ХГС, ранее не получавших ПВТ) комбинация ЛП даклатасвир + асунапревир является доминантной с точки зрения анализа «затраты-эффективность» по сравнению с комбинацией ЛП пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир, а также характеризуется лучшим соотношением затрат и эффективности по сравнению с пэгинтерферон-альфа + рибавирин и дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир;

о При сценарии 2 (для группы больных ХГС, ранее получавших ПВТ) комбинация ЛП даклатасвир + асунапревир является доминантной с точки зрения анализа «затраты-эффективность» по сравнению с комбинациями ЛП пэгинтерферон-альфа + рибавирин и пэгинтерферон-альфа + рибавирин + симепревир, а также характеризуется лучшим соотношением затрат и эффективности по сравнению с дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир.

В свою очередь, результаты проведённого с помощью адаптированной модели «ALLY: Daklinza® (Daclatasvir) Budget Impact Model» анализа «влияния на бюджет» подтвердили вторую гипотезу исследования: внедрение схемы DCV + ASV в практику лечения ХГС приведёт к снижению затрат на терапию осложнений ХГС. Важно отметить, что использованная модель позволяла учесть только те прямые затраты, которые возникают в рамках трёх лет, однако наиболее тяжёлые осложнения ХГС развиваются в более длительном временном интервале, поэтому размер затрат,

обусловленных осложнениями, которые удастся избежать, может быть значительно выше.

Список литературы

1. Andreone P. [и др.]. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // *Gastroenterology*. 2014. № 2 (147). С. 359–365.e1.
2. Association E. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology*. 2011. № 2 (55). С. 245–264.
3. Chulanov V. [и др.]. P1285 : Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C in Russia // *Journal of Hepatology*. 2015. (62). С. S841.
4. Ferenci P. [и др.]. Paritaprevir/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV // *New England Journal of Medicine*. 2014. № 21 (370). С. 1983–1992.
5. Kao J.-H. Conference Reports for NATAP 2014.
6. Manns M. [и др.]. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. // *Lancet*. 2014. № 9954 (384). С. 1597–605.
7. Signorovitch J.E. [и др.]. Comparative efficacy and safety of daclatasvir/asunaprevir versus IFN-based regimens in genotype 1b hepatitis C virus infection // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2015. № 6 (4). С. 593–605.
8. Ивашкин, В.Т. Ющук Н.Д. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2014.
9. 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.
10. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора Р.-центр по мониторингу за вирусными гепатитами Регистр больных хроническим гепатитом С. 2015.
11. Чуланов В.П. Эпидемиология, естественное течение инфекции вирусом гепатита С. Молекулярная диагностика. 2015.
12. 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.
13. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru/>.
14. Государственный регистр лекарственных средства [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
15. Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг [Электронный ресурс]. URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.