

**Н.В. Бездетко**Национальный фармацевтический университет,
Харьков

Фармакоэкономические аспекты применения пегилированных интерферонов у больных с хроническим вирусным гепатитом С

Ключевые слова

Хронический вирусный гепатит С, пегилированные интерфероны.

Вирус гепатита С (HCV), впервые идентифицированный в 1988 г., на сегодняшний день является серьезной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, около 180 млн человек (3 % мирового населения) инфицированы HCV. Ежегодно инфицируются 3–4 млн человек [18]. Наиболее высокие показатели инфицированности HCV — в экономически развитых странах. Так, в США насчитывается 2,7 млн человек с HCV-инфекцией, в России — 1,7 млн человек [2]. В Украине антитела к вирусу гепатита С имеет примерно 2 % населения [4]. У 55–85 % пациентов HCV-инфекция принимает хроническую форму и в течение 15–20 лет с момента инфицирования приводит к развитию цирроза (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В развитых странах хронический гепатит С является основной причиной трансплантации печени и занимает первое место в структуре смертности вследствие заболеваний этого органа [9, 14, 17].

Сегодня при определении стратегии и тактики лечения больных с хроническим вирусным гепатитом С основное внимание уделяется этиологическому направлению и достижению максимальной результативности противовирусной терапии. За последнее десятилетие ее эффективность существенно возросла, что в значительной степени связано с появлением новых противовирусных препаратов. Одной из основных групп противовирусных препаратов для лечения HCV-инфекции являются генно-инженерные (рекомбинантные) альфа-интерфероны, как обычные, так

и пегилированные (ПЭГ-интерфероны). Метод пегилирования в настоящее время широко применяется для повышения эффективности биологически активных веществ путем присоединения молекул нетоксичного инертного полиэтиленгликоля (ПЭГ). Опыт клинического применения показал, что ПЭГ-интерфероны отличаются от обычных интерферонов большей эффективностью, лучшей переносимостью и удобством применения (необходимость введения 1 раз, а не 3–7 раз в неделю). Именно поэтому ПЭГ-интерфероны уже несколько лет входят в международные стандарты лечения HCV, несмотря на высокую стоимость препаратов [2, 3, 19].

На фармацевтическом рынке Украины ПЭГ-интерфероны представлены двумя лекарственными препаратами. Это ПЭГ-интерферон-альфа-2b с линейной структурой, молекулярная масса которого составляет 12 кДа («ПегИнтрон» производства Schering-Plough, США) и ПЭГ-интерферон-альфа-2a с добавлением крупного разветвленного ПЭГ-полимера с молекулярной массой 40 кДа («Пегасис» производства Hoffmann La-Roche, Швейцария). В условиях ограниченных финансовых ресурсов как государственной системы здравоохранения, так и отдельных граждан экономический аспект лечения приобретает особое значение. И врачу, и больному важно знать, насколько оправданы затраты на фармакотерапию — как соотносятся между собой стоимость того или иного препарата и эффект от его применения. Оценивать одновременно эффективность и стоимость

альтернативных методов лечения позволяет методология фармакоэкономики.

Цель исследования — фармакоэкономический анализ применения различных ПЭГ-интерферонов-альфа у пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС).

Материалы и методы

Экономическая целесообразность применения различных ПЭГ-интерферонов у пациентов с ВГС оценена при помощи моделирования с построением дерева решений и использования метода «затраты — эффективность».

«Затраты — эффективность» (cost-effectiveness analysis, СЕА) — фармакоэкономический метод, который сравнивает как стоимость альтернативных методов лечения, так и их эффективность [5]. Вначале с учетом особенностей конкретного заболевания выбирают клинически значимый критерий эффективности лечения. Им может быть количество выздоровевших больных или больных, у которых удалось избежать перехода заболевания в хроническую форму, количество предупрежденных рецидивов и др. Для каждой из сравниваемых схем лечения рассчитывают коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Он показывает стоимость выбранной единицы эффективности — величину затрат, необходимых для того, чтобы вылечить одного больного или предупредить у одного больного переход заболевания в хроническую форму, или предупредить один рецидив заболевания.

Расчет CER проводят по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где DC — прямые затраты (расходы, связанные с лечением больного); IC — косвенные затраты (расходы и издержки, связанные с утратой пациентом трудоспособности); Ef — эффективность лечения, выраженная в единицах, соответствующих выбранным критериям терапии.

Метод лечения с наименьшей величиной CER является наиболее выгодным.

«Дерево решений» (decision tree) — метод математического моделирования клинических ситуаций, когда процесс лечения заболевания условно разбивают на отдельные этапы, чтобы более детально проанализировать каждый из них. Возможные варианты развития клинической ситуации на каждом этапе лечения графически изображают в виде фрагментов — ветвей «дерева решений». Далее сопоставляют последствия для больного, которые могут возникнуть вследствие развития заболевания по одному из возможных вариантов его течения, и соответствующие этому

варианту экономические затраты. С учетом всех возможных вариантов развития событий определяют конечный результат лечения (в выбранных единицах эффективности) и общие затраты на лечение. Затем рассчитывают CER.

В данном исследовании сравнивалась фармакоэкономическая целесообразность применения у пациентов с ВГС, ранее не получавших противовирусную терапию, двух схем лечения:

- *первая схема* — ПЭГ-интерферон-альфа-2а (препарат «Пегасис» производства Hoffmann La-Roche) в дозе 180 мкг/неделю + рибавирин (препарат «Копегус» производства Hoffmann La-Roche) в дозе 800—1200 мг/ежедневно в зависимости от массы тела;
- *вторая схема* — ПЭГ-интерферон-альфа-2b (препарат «ПегИнtron» производства Schering-Plough) в дозе 1,5 мкг/кг массы тела в неделю + рибавирин (препарат «Ребетол» производства Schering-Plough) в дозе 800—1200 мг ежедневно в зависимости от массы тела.

В настоящее время выделяют шесть основных генотипов вируса гепатита С, имеющих разную фармакологическую устойчивость [16]. В Украине, как и в странах Европы, доминирует первый генотип. У меньшего количества больных выявляют третий генотип, еще реже — второй, которые в значительно большей степени поддаются лечению. Остальные генотипы вируса гепатита С на территории Украины встречаются крайне редко. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями длительность лечения пациентов с ВГС различается в зависимости от генотипа [2, 3]. С учетом данного факта сравнительный фармакоэкономический анализ двух схем терапии проводили отдельно для ВГС генотипа 1 и 4 (ВГС_{1,4}), ВГС генотипа 2 и 3 (ВГС_{2,3}), а также для лечения ВГС в целом с учетом распространенности различных генотипов вируса среди украинской популяции пациентов.

Критерием эффективности лечения было количество больных, у которых удалось получить устойчивый вирусологический ответ (УВО). Формирование УВО (авиремии в течение 6 месяцев после окончания лечения) свидетельствует о достижении основной цели противовирусной терапии ВГС — элиминации вируса. Это позволяет предотвратить развитие ЦП, декомпенсацию развившегося ЦП, обеспечить профилактику развития ГЦК.

При построении модели приняты следующие допущения:

- пациенты получают противовирусную терапию впервые (therapy-naive patients);
- доза препаратов в процессе лечения постоянна;
- все пациенты имеют массу тела 80 кг;

- длительность терапии пациентов с быстрым вирусологическим ответом — 24 нед [10];
- длительность терапии пациентов без быстрого вирусологического ответа — 48 нед [7, 10];
- в общей популяции пациентов 70 % лиц имеют ВГС_{1,4} [16].

В связи с отсутствием для оценки непрямых затрат надлежащего инструмента, адаптированного к Украине, при проведении фармакоэкономических расчетов учитывали только прямые затраты на лекарственную терапию. Поскольку все пациенты, которые лечатся ПЭГ-интерферонами, получают рибавирин бесплатно, то его стоимость в расчетах не учитывали. Стоимость препаратов ПЭГ-интерферонов определяли как среднюю оптовую цену (без учета розничной надбавки) по состоянию на 01.10.2010 г., по данным электронной базы еженедельника «Аптека» — «Аптека on line» [1]. Данные об эффективности анализируемых схем терапии препаратов взяты из результатов рандомизированных клинических исследований, указанных ниже.

Результаты и обсуждение

Лечение ПЭГ-интерферонами ВГС_{1,4}

Суть фармакоэкономического анализа состоит в сравнении затратной эффективности альтернативных медицинских технологий, или другими словами — в сравнении стоимости единицы эффективности при различных схемах лечения. При этом данные об эффективности того или иного метода лечения должны отвечать современным канонам доказательной медицины и иметь высокий уровень доказательности. Поэтому на первом этапе исследования нами был проведен поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности и безопасности применения

ПЭГ-интерферонов при ВГС. В результате были отобраны 5 РКИ, проведенных на достаточно большом контингенте пациентов в течение последних трех лет [6, 8, 10, 13]. Характеристика этих исследований представлена в табл. 1.

Для проведения фармакоэкономических расчетов было использовано исследование М. Rumi и соавт. (2010) [13]. Данное исследование является рандомизированным, проведено на достаточном контингенте пациентов европейской популяции, что позволяет экстраполировать его результаты на украинскую популяцию пациентов (близкая частота распространения различных генотипов HVC).

Прогнозируемые на основании РКИ, проведенного М. Rumi и соавт. (2010), результаты лечения пациентов с вирусным гепатитом С_{1,4} по первой и второй схеме противовирусной терапии представлены на рис. 1, 2. При первой схеме лечения достижение УВО возможно у 48 пациентов из 100, при второй — у 32 пациентов [13]. В соответствии с указанными выше допущениями и алгоритмом развития заболевания на фоне противовирусной терапии проведен расчет затрат на лечение 100 пациентов по первой и второй схеме и для каждой стратегии лечения рассчитан коэффициент эффективности затрат CER — стоимость лечения 1 больного с УВО (табл. 2).

Как видно из представленных данных, большая клиническая эффективность первой схемы лечения сочетается с ее явными экономическими преимуществами — величина CER при применении этой схемы более чем в 1,5 раза ниже, чем при применении второй схемы. Другими словами, финансовые затраты для получения УВО у одного пациента с ВГС_{1,4} при лечении препаратом «Пегасис» в сочетании с рибавирином в 1,5 раза ниже, чем при лечении препаратом «ПегИнтрон» с рибавирином.

Таблица 1. Характеристика сравнительных клинических исследований эффективности альтернативных схем терапии вирусного гепатита С препаратами ПЭГ-интерфероном-альфа-2а («Пегасис») и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b («ПегИнтрон»)

Авторы	Тип исследования	ПЭГ-интерферон	Общее количество пациентов	Количество пациентов с УВО, %
Mangia A. и соавт., 2008	РКИ	α	334	49,1
		β	362	45,6
Escudero A. и соавт., 2008	Проспективное	α	91	50,8
		β	92	46,6
McHutchison J. и соавт. (IDEAL), 2009	РКИ	α	1035	41
		β	1019	40
Ascione A. и соавт., 2010	РКИ	α	160	55
		β	160	40
Rumi M. и соавт., 2010	РКИ	α	212	48
		β	219	32

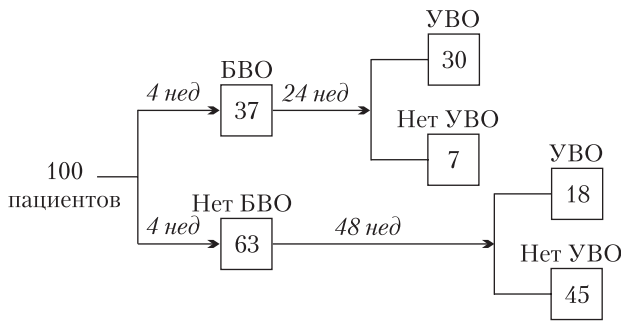


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ВГС_{1,4} инфекцией по первой схеме (ПЭГ-интерферон-альфа-2а 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг ежедневно)

БВО — быстрый вирусологический ответ

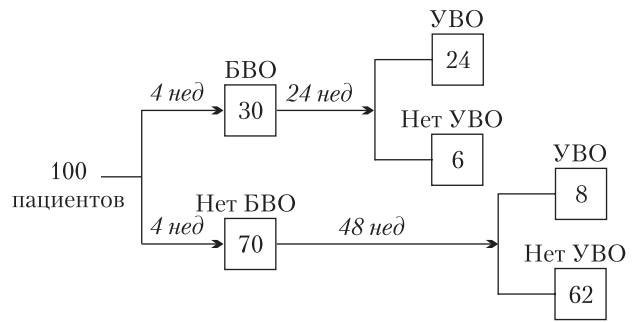


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с ВГС_{1,4} инфекцией по второй схеме (ПЭГ-интерферон-альфа-2b 1,5 мкг/кг/неделю + рибавирин 800 мг ежедневно)

БВО — быстрый вирусологический ответ

Таблица 2. Фармакоэкономическая эффективность альтернативных схем терапии вирусного гепатита С_{1,4} препаратами ПЭГ-интерфероном-альфа-2а («Пегасис») и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b («ПегИнтрон») [13]

Препарат	Форма выпуска	Стоимость упаковки, грн	Стоимость курса лечения для 100 пациентов, тыс. грн	Эффективность лечения	Стоимость достижения УВО у одного пациента, грн
«Пегасис»	180 мкг/0,5 мл	2594,6	10 150	48	211 460
«ПегИнтрон»	120 мкг/0,5 мл	2587,8	10 588	32	329 944

Таким образом, результаты фармакоэкономических расчетов убедительно показывают, что незначительная (всего 0,25 %) разница в стоимости препаратов «Пегасис» и «ПегИнтрон» с учетом разницы в клинической эффективности преобразуется в весьма существенную (57 %) разницу в затратах, необходимых для достижения одинакового результата лечения пациентов с ВГС_{1,4} (рис. 3).

На следующем этапе работы был рассчитан коэффициент эффективности затрат для первой и второй схемы противовирусной терапии в соответствии с данными о клинической эффективности этих схем по результатам других РКИ, указанных в табл. 1.

Полученные результаты фармакоэкономических расчетов представлены на рис. 4. Они пол-

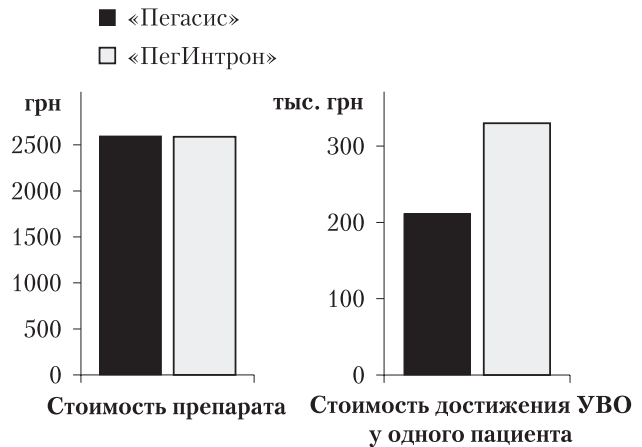


Рис. 3. Сравнительная стоимость препаратов и коэффициента эффективности затрат при лечении пациентов с ВГС_{1,4} ПЭГ-интерфероном-альфа-2а и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b

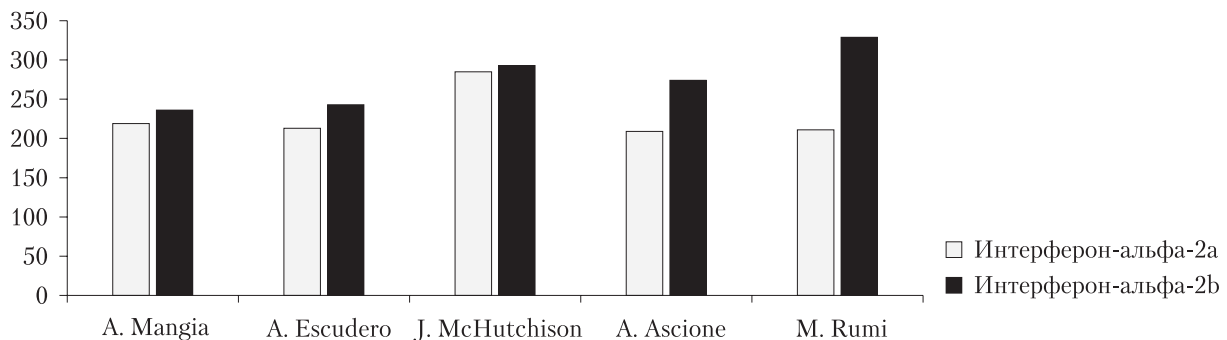


Рис. 4. Стоимость достижения УВО у одного пациента с ВГС_{1,4} ПЭГ-интерфероном-альфа-2а и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b по данным различных РКИ

Таблиця 3. Фармакоэкономическая эффективность альтернативных схем терапии вирусного гепатита С_{2,3} и С_{1,4} препаратами ПЭГ-интерфероном-альфа-2а («Пегасис») и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b («ПегИнтрон»), по данным РКИ

Авторы	ПЭГ-интерферон	Количество пациентов с ВГС _{2,3} с УВО, %	Стоимость достижения УВО у одного пациента с ВГС _{2,3} , грн	Количество пациентов с ВГС _{1,4} с УВО, %	Стоимость достижения УВО у одного пациента с ВГС _{1,4} , грн
Ascione A.	α	88,1	70 681,5	68,8	137 574
	β	74,6	83 253	54,4	173 236,8
Rumi M.	α	96	64 865	66	143 410,6
	β	82	75 740	54	174 820

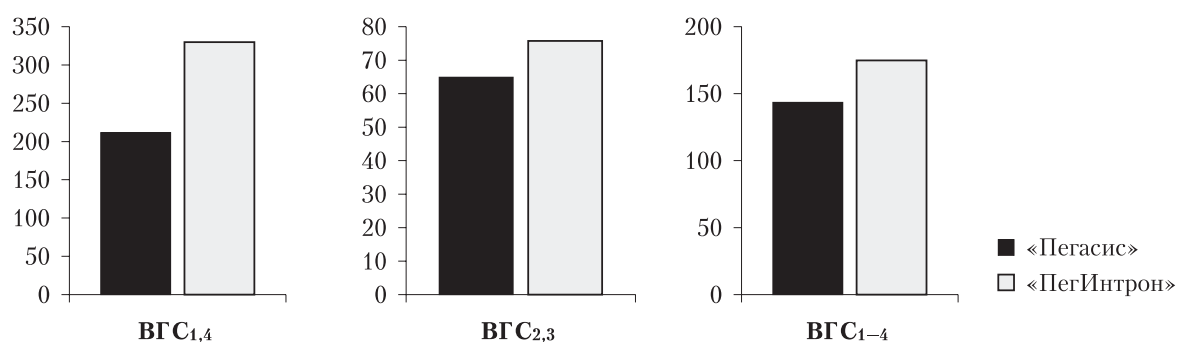


Рис. 5. Стоимость достижения УВО у одного пациента с ВГС при лечении ПЭГ-интерфероном-альфа-2а и ПЭГ-интерфероном-альфа-2b, тыс. грн

ностью подтверждают результаты фармакоэкономического анализа, основанного на исследованиях М. Rumi и соавт., и убедительно свидетельствуют о большей экономической целесообразности применения препарата «Пегасис» у пациентов с ВГС_{1,4} по сравнению с препаратом «ПегИнтрон».

Лечение ПЭГ-интерферонами ВГС_{2,3}

Фармакоэкономические расчеты для определения эффективности затрат при использовании одной из двух возможных схем противовирусной терапии у пациентов с ВГ генотипа С_{2,3}, а также в целом во всей популяции пациентов проведены на основании РКИ М. Rumi и соавт. (2010) и А. Ascione и соавт. (2010). Полученные результаты представлены в табл. 3 и на рис. 5. Они убедительно показывают, что при лечении пациентов с ВГС_{2,3}, так же, как и ВГС_{1,4} применение препарата «Пегасис» позволяет получить не только большую клиническую, но и большую экономическую эффективность по сравнению с препаратом «ПегИнтрон».

Полученные результаты совпадают с данными ряда зарубежных исследований, в которых пока-

зана экономическая целесообразность применения препарата «Пегасис» у пациентов с ВГС. В зарубежных исследованиях также показано, что высокая цена курса лечения «Пегасисом» намного ниже затрат в случае неэффективности терапии и развития в дальнейшем ЦП и/или ГЦК. Затраты на лечение «Пегасисом» также не идут ни в какое сравнение с затратами — финансовыми и моральными — при возникновении необходимости трансплантации печени [12, 15].

Выводы

У пациентов с ВГС, ранее не получавших противовирусного лечения, терапия ПЭГ-интерфероном-альфа-2а в сочетании с рибавирином (препараты «Пегасис» и «Копегус» производства Hoffmann La-Roche) позволяет достичь высокой вирусологической эффективности.

В условиях современного украинского фармацевтического рынка применение у пациентов с ВГС, ранее не получавших противовирусную терапию, препарата «Пегасис» позволяет в 1,2–1,5 раза снизить затраты, необходимые для достижения УВО у одного пациента по сравнению с препаратом «ПегИнтрон».

Список літератури

1. Аптека on line.— [Електронний ресурс].— Режим доступу к сайту <http://www.pharmbase.com.ua> — Название с экрана.
2. Ивашкин В.Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С: по материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 102—129.
3. Козлов В.К., Стельмах В.В., Радченко В.Г. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения.— СПб, Диалект.— 80 с.
4. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити.— К.: Фенікс, 2002.— 296 с.
5. Яковлева Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. та ін. Фармакоєкономіка.— Вінниця: Нова книга, 2009.— 208 с.
6. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology.— 2010.— Vol. 138, N 1.— P. 116—122.
7. Berg T., Von Wagner M., Nasser S. et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1.— P. comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130, N 4.— P. 1086—1097.
8. Escudero A., Rodriguez F., Miguel A. et al. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: Prospective, non-randomized study // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— Vol. 23.— P. 861—866.
9. Kim W.R. The burden of hepatitis C in the United States // Hepatology.— 2002.— Vol. 36.— P. 30—34.
10. Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial // Hepatology.— 2008.— Vol. 47.— P. 43—50.
11. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med.— Vol. 361, N 6.
12. Orlewska E. Cost-effectiveness of pegylated IFN- α 2b and -2a and ribavirin for chronic hepatitis C treatment // Drug Evaluation.— 2004.— Vol. 4, N 5.— P. 495—504.
13. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M. et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C // Gastroenterology.— 2010.— Vol. 138, N 1.— P. 108—115.
14. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology.— 2002.— Vol. 36.— P. 1—2.
15. Shepherd J. A systematic review of the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C // Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.— 2007.— Vol. 7, N 6.— P. 577—595.
16. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 31 (suppl 1).— P. 54—60.
17. Strader D.B., Seeff L.B. The natural history of chronic hepatitis C infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1996.— Vol. 8.— P. 324—328.
18. World Health Organization. Hepatitis C. 2002.— Geneva: WHO; 2002.— [Електронний ресурс].— Режим доступу к сайту <http://www.who.int> — Название с экрана.
19. Zaman A., Fennerty M.B., Keffe E.B. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— N 7.— P. 661—670.

Н.В. Бездітко

Фармакоєкономічні аспекти застосування пегільованих інтерферонів у хворих з хронічним вірусним гепатитом С

У статті наведено результати фармакоєкономічного дослідження різних ПЕГ-інтерферонів у пацієнтів з вірусним гепатитом С, які раніше не отримували противірусного лікування. Лікування ПЕГ-інтерфероном-альфа-2а в поєднанні з рибавірином (препарати «Pegasys» і «Copegus», Hoffmann La-Roche) має високу вірусологічну ефективність і значно знижує затрати на лікування порівняно з аналогом.

N.V. Bezdetko

Pharmacoeconomic aspects of the use of the pegylated interferon in patients with chronic viral hepatitis C

The article presents results of pharmacoeconomic investigation of different pegylated interferons in patients with viral hepatitis C, who never receive the antiviral treatment. The PEG-interferon-alfa-2a treatment in combination with ribavirin (Pegasys and Copegus preparations, Hoffmann La-Roche) had the high antiviral efficacy and considerably reduced expenses for the treatment in comparison with the analogue.

Контактна інформація

Бездітко Наталя Володимирівна, д. мед. н., проф. кафедри 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Кафедра фармакоєкономіки Національного фармацевтичного університету
Тел. (57) 752-03-47

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2010 р.