

Мицура В.М.¹, Жаворонок С.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Mitsura V.¹, Zhavoronok S.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Сравнительный клинико-экономический анализ протоколов противовирусного лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь

Comparative clinical and economic analysis of protocols of antiviral therapy for chronic hepatitis C in the Republic of Belarus

Резюме

В статье на основе литературных данных и результатов собственных исследований рассчитан экономический ущерб при естественном течении хронического гепатита С (ХГС). Проанализирована клиническая и экономическая эффективность схем противовирусного лечения на основе «стандартного» интерферона-альфа (ИФН) и пегилированного ИФН-альфа в комбинации с рибавирином (РБВ). Предложена стратегия лечения, основанная на генотипе вируса и полиморфизме гена интерлейкина-28В для лиц с генотипом 1, при которой лица с предикторами хорошего ответа на лечение (49% пациентов с ХГС) смогут получить лечение препаратами «стандартного» ИФН и РБВ. Данная стратегия позволит излечить 46% пациентов с ХГС в белорусской популяции, сэкономив как минимум 2735,4 млрд бел. руб.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферонотерапия, фармакоэкономика.

Resume

On the basis of literature data and the results of our research economic damage of the natural course of chronic hepatitis C (CHC) was calculated. The clinical and cost-effectiveness of schemes of antiviral treatment based on standard interferon (IFN) and pegylated IFN alpha (PegIFN- α) combined with ribavirin (RBV) were analyzed. The treatment strategy was proposed. It is based on viral genotype and polymorphism of interleukin-28B gene for those patients with viral genotype 1. In persons with good predictors of treatment response (49% of patients with CHC) the treatment based on standard IFN + RBV should be applied. This strategy will cure 46% of patients with HCV in the Belarusian population, saving at least 2735.4 billion rubles.

Keywords: chronic hepatitis C, interferon therapy, pharmacoeconomics.

■ ВВЕДЕНИЕ

Целью лечения хронического гепатита С (ХГС) является эрадикация вируса, которая определяется как достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), т.е. отсутствия в сыворотке крови рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С (ВГС) в конце терапии и через 6 мес. после ее завершения. При достижении стойкого ответа, как правило, наступает клинико-лабораторная ремиссия заболевания, положительная динамика морфологических изменений с уменьшением выраженности фиброза печени и приостановление либо замедление прогрессирования болезни, а также снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Принципиально все больные с ХГС могут считаться кандидатами на специфическую противовирусную терапию [3]. Распространенность ВГС-инфекции (серопозитивность по анти-ВГС) в Европейском регионе в среднем составляет 2,3% среди взрослого населения, а у 2,0% определяется РНК ВГС. Распространенность инфекции в Беларуси в полной мере не изучена, в сопредельных странах колеблется в диапазоне 1–5% (Россия, Польша), а в Украине и Литве превышает 10% [4]. Цирроз печени (ЦП) развивается в течение жизни примерно у 20% пациентов с ХГС [5]. По нашим данным, ЦП формируется чаще у мужчин (58,2%), диагностируется впервые в среднем в 47 лет. Декомпенсация ЦП в среднем обнаруживается через 2 года после выявления (в 49 лет) [6].

При достижении СВО частота рецидивов через 4–5 лет после завершения терапии не превышает 1% [2].

В настоящее время основу противовирусной терапии ХГС составляют препараты интерферона-альфа (ИФН-α) в комбинации с рибавирином (РБВ), с частотой СВО 38–43% [2, 7]. Соединение молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулой ИФН позволило получить препарат («пегилированный» ИФН, ПЭГ-ИФН) с улучшенной фармакокинетикой и более высокими результатами лечения [8]. Стандартные схемы противовирусного лечения ХГС во многих странах сегодня основаны на комбинированной терапии: ПЭГ-ИФН-α+РБВ. В настоящее время используются 2 препарата: ПЭГ-ИФН-α-2а и ПЭГ-ИФН-α-2b. Применение их комбинации с РБВ позволяет достичь в среднем 54–63% стойкой ремиссии [9–11].

К основным прогностическим факторам получения СВО относятся генотип ВГС и полиморфизмы гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В). Лучше всего заболевание поддается лечению у лиц, имеющих генотип вируса 2 или 3, поэтому длительность лечения у них сокращается до 24 нед. [12, 13]. Среди генотипов ВГС в Беларуси преобладает генотип 1 (субтипы 1b и 1a), который встречается в 67,4% случаев [14]. Эффективность лечения пациентов с ВГС генотипа 1 ИФН+РБВ в среднем составляет 31%, ПЭГ-ИФН-α+РБВ – 42%. Для пациентов с генотипами 2 или 3 частота СВО выше – 67% и 79% соответственно [13, 15]. Нами изучены полиморфизмы гена ИЛ-28В в белорусской популяции, более информативным признан полиморфизм SNP 39738787C>T (rs12979860). Так, генотип СС, предиктор ответа на интерферонотерапию, встречается у 24% пациентов с генотипом 1 (СВО достигнут у 50%) [16]. У пациентов европейского происхождения с генотипом 1 ВГС, получавших лечение ПЭГ-ИФН+РБВ в течение 48 нед., при наличии «неблагоприятных» вариантов (СТ и ТТ) СВО был достигнут в 31,8% случаев [17].

Фармакоэкономические исследования показали, что лечение ИФН+РБВ на стадии ХГС позволяет значительно уменьшить расходы на последующее лечение у лиц с прогрессированием заболевания до

В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения необходимо учитывать не только клинические, но и фармако-экономические показатели эффективности различных схем терапии для выбора оптимальных режимов терапии.

цирроза печени и ГЦК. По сравнению с отсутствием лечения применение комбинированной терапии ИФН+РБВ позволяет увеличить число качественно прожитых лет жизни (Quality-Adjusted-Life-Years – QALY) на 0,24–1,12 [15, 18, 19]. Применение ПЭГ-ИФН+РБВ приводит к увеличению QALY на 1,54 года [20]. Коэффициент эффективности дополнительных затрат при применении комбинированной терапии ИФН+РБВ составляет 4506 долл. США на 1 дополнительный год жизни, а использование ПЭГ-ИФН+РБВ увеличивает этот коэффициент еще на 4800 долл. США [21].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для фармакоэкономической оценки был использован критерий «затраты – эффективность» с расчетом стоимости одной ремиссии. При оценке схем лечения нами принято, что терапия ХГС с генотипом 1 ВГС длится 48 нед., терапия генотипов 2 и 3 – 24 нед. За критерий клинической эффективности был принят СВО, учитывались только прямые затраты на лечение (средняя стоимость препаратов в млн белорусских рублей (бел. руб.) в аптечной сети в ноябре 2013 г.). Средними дозировками считались: доза «стандартного» интерферона альфа 2а – 3 млн ЕД через день; ПЭГ-ИФН-α2а – 180 мкг/нед., рибавирина – 1000 мг/сут. Производимые производителями препаратов «акции», направленные на снижение стоимости терапии, не учитывались. Прочие затраты (стоимость обследования до и в процессе лечения, нахождение в стационаре и т.п.) приняты равными для всех схем лечения. При сравнении двух схем терапии с различной стоимостью и клинической эффективностью выполнен инкрементный анализ (incremental cost-effectiveness analysis – ICEA) по формуле:

$$ICEA = \frac{(\text{стоимость схемы 1} - \text{стоимость схемы 2})}{(\text{эффективность схемы 1} - \text{эффективность схемы 2})}$$

Демографические показатели и данные о размере внутреннего валового продукта взяты с официального сайта Национального статистического комитета Республики Беларусь (belstat.gov.by).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассмотрим экономические последствия естественного течения ХГС. Согласно данным официальной статистики (belstat.gov.by), в 2012 г. доля внутреннего валового продукта на каждого работающего гражданина составила 115,222 млн бел. руб. Примем, что из 100 человек, инфицированных ВГС, ЦП разовьется в течение жизни у 20, в среднем в 47 лет, а декомпенсация возникнет через 2 года после диагноза ЦП, в 49 лет. Предположим, утрата трудоспособности наступает с момента постановки диагноза декомпенсированного ЦП. Реально ущерб от декомпенсированного ЦП еще выше, так как нами не учитывались затраты на амбулаторное и стационарное лечение пациентов с ЦП и ГЦК, пособия по инвалидности, стоимость трансплантации печени и ведение пациентов после трансплантации. В таком случае мужчины теряют 11 лет трудоспособного возраста, женщины – 6. Таким образом, ущерб от 20 случаев ЦП (из которых, по нашим данным, 12 мужчин и 8 женщин) составит: $12 \times 11 \times 115,222 + 8 \times 6 \times 115,222 = 20\,739,96$ млн бел. руб.

Если принять, что распространенность ВГС-инфекции в Беларуси находится на уровне средневропейской (примерно 2% популяции, или примерно 189 300 человек), то ущерб составит 39 260 744,28 млн бел. руб.

Проведены расчеты соотношения «затраты – эффективность» (стоимость одной ремиссии) в зависимости от генотипа вируса при использовании 2 схем терапии: ИФН+РБВ и ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ. Результаты расчетов представлены в табл. 1.

Очевидно, что современные схемы комбинированной противовирусной терапии ХГС на основе ПЭГ-ИФН на 12–15% эффективнее, чем терапия ИФН+РБВ, в то же время их стоимость в 15,6 раза выше. При планировании государственных программ целесообразно шире использовать «стандартные» интерфероны, эффективность затрат при которых в 10,5 раза выше, чем схем с ПЭГ-ИФН.

В белорусской популяции ХГС вызывается преимущественно генотипом вируса 1 – 67% [14]. В таком случае применение схемы 1 позволит достичь СВО у 43 пациентов из 100 (21 из 67 с генотипом 1 и 22 из 33 с генотипами 2 и 3). В среднем затраты на проведение 1 курса терапии ИФН+РБВ с учетом генотипа составят 6,607 млн бел. руб., а стоимость 1 ремиссии – 15,364 млн бел. руб. Данная стратегия позволит предотвратить 8,6 случая ЦП на 100 пролеченных. Если из этих пациентов мужчин – 5, а женщин – 3,6, то экономия составит $5 \times 11 + 3,6 \times 6 = 76,6$ человеко-лет или $76,6 \times 115,222 = 8826,005$ млн бел. руб.

По данному примеру рассчитаны те же показатели для схемы 2 (табл. 2).

Для снижения затрат системы здравоохранения можно предложить подход, основанный на дифференцированном применении препаратов ИФН+РБВ для лиц с генотипами вируса 2 и 3 (33% пациентов с ХГС, частота СВО 67%). Для пациентов с генотипом 1 ВГС следует использовать тестирование на полиморфизм гена ИЛ-28В, при «благоприятном» генотипе СС (встречаемость 24% среди лиц с генотипом 1 ВГС, или 16,1% в общей популяции лиц с ХГС, частота СВО 50%) также можно применять ИФН+РБВ. Для лиц с плохим прогнозом эффективности терапии (генотип 1, аллельные варианты СТ и ТТ, 76% от числа лиц с генотипом 1 ВГС, или 50,9% в общей популяции ХГС, частота СВО 32%) следует использовать ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ. В таком случае из 100 курсов терапии ХГС будут 33 курса ИФН+РБВ длительностью 24 нед. (стоимость 130,548 млн бел. руб.), 16 курсов ИФН+РБВ длительностью 48 нед. (стоимость 126,592 млн бел. руб.) и 51 курс ПЭГ-ИФН+РБВ-α2а+РБВ длительностью 48 нед. (стоимость 6302,733 млн бел. руб.). Частота СВО при данных схемах составит 67%, 50% и 32% соответственно, т.е. всего из 100 пациентов

Проведение противовирусной терапии требует немалых затрат, из которых основной статьей расходов является стоимость медикаментов.

Таблица 1

Сравнение эффективности затрат на 1 ремиссию 2 схем комбинированной терапии ХГС в зависимости от генотипа вируса

Параметр	Схема лечения			
	ИФН+РБВ		ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ	
Генотип ВГС	1	2, 3	1	2, 3
Стоимость курса, млн бел. руб.	7,912	3,956	123,583	61,791
Клиническая эффективность (% СВО)	31	67	46	79
Затраты на 1 ремиссию, млн бел. руб.	25,522	5,904	268,659	78,216

Таблица 2
Эффективность схем комбинированной терапии ХГС с учетом частоты генотипов ВГС в белорусской популяции

Параметр	Схема лечения	
	ИФН+РБВ	ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ
Частота СВО, %	43	57
Стоимость курса, млн бел. руб.	6,607	103,192
Стоимость 1 ремиссии, млн бел. руб.	15,365	181,039
ИСЕА по сравнению со схемой 1, млн бел. руб.	–	11,834
Предотвращение случаев ЦП на 100 пролеченных	8,6	11,4
Экономия за счет предотвращенных случаев ЦП, на 100 лиц с ХГС, млн бел. руб.	8826,005	11 683,511

Если лечению подвергнется как минимум половина лиц с ХГС, т.е. 1% населения, или 94,65 тыс. человек, то экономия только на сохранении трудоспособности от предотвращения случаев ЦП и ГЦК составит 2735,4 млрд бел. руб.

с ХГС достижение СВО можно предполагать у 46. Средние затраты на 1 курс терапии – 65,602 млн бел. руб. Стоимость 1 ремиссии – 142,613 млн бел. руб. Данная стратегия ведет к предотвращению 9,2 случаев ЦП и экономит 9448,204 млн бел. руб. на 100 пролеченных пациентов. Таким образом, вложив 6,56 млрд в лечение 100 пациентов с ХГС, получаем экономию 9,45 млрд бел. руб. Излечение почти половины носителей вируса приведет к уменьшению его циркуляции в популяции и снижению заболеваемости всеми формами ВГС-инфекции в дальнейшем.

■ ВЫВОДЫ

1. При хроническом гепатите С развитие декомпенсированного ЦП с утратой трудоспособности ведет к убыткам в размере как минимум 20,7 млрд бел. руб. на 100 пациентов с ХГС, или 39,2 трлн бел. руб. на всю популяцию лиц с ВГС-инфекцией в Беларуси.
2. Курс лечения ИФН+РБВ в Беларуси (стоимость 6,6 млн бел. руб.) приведет к излечению 43% больных, а ПЭГ-ИФН+РБВ (стоимость 103,2 млн бел. руб.) – 57% пролеченных, что окажет значительный положительный экономический эффект (8,8 млрд и 11,7 млрд бел. руб. на 100 пролеченных соответственно), поскольку у эффективно пролеченных предотвращаются случаи развития ЦП и ГЦК. Реальная экономия будет еще выше, так как следует учесть затраты на амбулаторное и стационарное лечение ЦП и ГЦК, включая трансплантацию печени, выплаты по временной нетрудоспособности и пособия по инвалидности.
3. В целях снижения затрат системы здравоохранения предлагается использовать дифференцированный подход для пациентов с различными генотипами вируса и полиморфизмом ИЛ-28В для генотипа 1 ВГС, применяя «стандартные» интерфероны и рибавирин для пациентов с предикторами высокого ответа на лечение. Данная стратегия позволит излечить 46% пациентов с ХГС в белорусской популяции, сэкономив как минимум 2735,4 млрд бел. руб.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.

2. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin / M.G. Swain et al. // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 1593–1601.
3. Необходимость экономического подхода к оценке эффективности лечения у больных хроническим вирусными гепатитами / В.М. Циркунов и др. // *Рецепт*. – 2001. – № 1–2. – С. 40–45.
4. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association / V.D. Hope et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2013. – May 29. – P. 1–17 (Epub ahead of print).
5. Лечение вирусных гепатитов / А.А. Ключарева и др. / под ред. А.А. Ключаревой. – Мн. : ООО «ДокторДизайн», 2003. – 216 с.
6. Мицура, В.М. Клиническая характеристика HCV-ассоциированного цирроза печени, скорость прогрессирования заболевания и влияние алкоголя / В.М. Мицура // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 79–82.
7. Response to ribavirin, to interferon and to a combination of both in patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes / L. Chemello et al. // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S12.
8. Блохина Н.П., Никитин И.Г. Особенности фармакологической динамики и кинетики пегилированного α -интерферона (40 kDa) «Пегасис»: новые возможности терапии хронического гепатита С // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2002. – № 6. – С. 17–24.
9. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
10. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
11. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
12. Standard Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection / M. Cornberg et al. // *Hepatology*. – 2013. A clinical textbook / Ed. S. Mauss et al. 4th ed. – Duesseldorf: Flying Publisher, 2013. – P. 201–238.
13. Darling, J.M. Hepatitis C / J.M. Darling, S.M. Lemon, M.W. Fried. *Schiff's Diseases of the Liver*. – 11th ed. / Ed. by E.R. Schiff, W.C. Maddrey, M.F. Sorrell. – Wiley-Blackwell, 2012. – P. 582–652.
14. Молекулярно-генетические особенности вируса гепатита С в Республике Беларусь / В.Ф. Еремин и др. // *Здравоохранение*. – 2010. – № 12. – С. 27–33.
15. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population / J. A. Salomon et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 2. – P. 228–287.
16. Значение полиморфизма гена интерлейкина-28В у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина и др. // *Здравоохранение*. – 2013. – № 10. – С. 4–8.
17. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson et al. // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 120–129.
18. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C / M. Sagnemeister et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 483–488.
19. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden / K. Sennfalt et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 870–876.
20. Wong, J.B., Nevens, F. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2002. – Vol. 65. – P. 110–111.
21. Лобзин, Ю.В. Фармакоэкономические аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным или пегилированным интерфероном альфа'2b в комбинации с рибавирином / Ю.В. Лобзин, А.В. Рудакова // *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*. Инф. бюл. – 2005. – № 1. – С. 10–16.

Поступила в редакцию 11.12.2013

Контакты:

e-mail: mitsura_victor@tut.by