

Клинико-экономический анализ применения ингибиторов протеазы в составе первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией

С.В. Горяйнов¹, М.В. Авксентьева^{1,3}

¹ Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Цель исследования. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией следующих трех препаратов, назначаемых в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) в составе первой линии высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ): атазанавира, бустированного ритонавиrom (ATV/r), по сравнению с лопинавиром, бустированным ритонавиром (LPV/r), и с дарунавиром, бустированным ритонавиром (DRV/r).

Материалы и методы. Для сравнения ATV/r и LPV/r был проведен анализ «затраты – эффективность» с расчетом показателя приращения эффективности затрат (инкрементного отношения «затраты – эффективность» [ICER]). Оценка сравнительной клинической эффективности, позволившая применить анализ «затраты – эффективность», осуществлялась на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) CASTLE.

Для сравнения ATV/r и DRV/r проводился анализ минимизации затрат с расчетом показателя минимизации затрат (CMD), при этом также были рассчитаны упущенные возможности в виде дополнительного количества пациентов, которых можно было бы пролечить на сэкономленные средства при назначении ATV/r вместо DRV/r. Сравнение клинической эффективности и безопасности ATV/r и DRV/r было выполнено нами методом непрямого сравнения с использованием результатов РКИ CASTLE и ARTEMIS.

Показателем клинической эффективности служила вероятность наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения, показателем клинической безопасности – риск диареи, связанной с назначением препаратов. Учитывались только прямые медицинские затраты на используемые препараты. В анализ «затраты – эффективность» были дополнительно включены затраты на лечение диареи, при этом расчеты производились на когорту из 100 пациентов за период лечения 96 недель.

Результаты. Назначение ATV/r в комбинации с НИОТ, по сравнению с LPV/r, повышало вероятность наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: отношение вероятностей (ОВ) = 1,090 (95 % ДИ 1,002; 1,186), $p < 0,05$ – и сопровождалось меньшим риском диареи: относительный риск (ОР) = 0,202 (95 % ДИ 0,107; 0,381), $p < 0,0001$. ATV/r не отличался от DRV/r по вероятности наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: ОВ = 0,981 (95 % ДИ 0,869; 1,107), $p = 0,77$, – и риску развития диареи на фоне лечения: ОР = 0,543 (95 % ДИ 0,227; 1,296), $p = 0,17$. ICER при сравнении ATV/r и LPV/r составил 174 733,87 руб. на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом. CMD при сравнении ATV/r и DRV/r составил 235 871,42 руб., что позволяет дополнительно пролечить 59 пациентов при назначении ATV/r вместо DRV/r 100 пациентам.

Заключение. С клинико-экономической точки зрения ATV/r по сравнению с LPV/r и DRV/r является более предпочтительным при назначении в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААРТ, так как обладает, во-первых, большей эффективностью и лучшей переносимостью при умеренных дополнительных затратах, а, во-вторых, меньшей стоимостью при сопоставимых эффективности и переносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ, ингибиторы протеазы, НИОТ, ВААРТ, не прямое сравнение.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Имея по меркам клинической медицины относительно непродолжительную историю, берущую начало с первой половины 80-х гг. XX века, проблема инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) тем не менее очень быстро приобрела мировое значение [1]. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, чрезвычайно широк спектр серьезных клинических проявлений ВИЧ-инфекции, которая, в конечном счете, может приводить к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), сопровождающегося высо-

кой летальностью. Во-вторых, ВИЧ характеризуется высокой контагиозностью, что отчасти связано с его парентеральным механизмом передачи, имеющим огромное значение в условиях современного мира и современной медицины особенно. В-третьих, значительные трудности представляет разработка препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, в частности из-за проблемы развития резистентности. Несмотря на серьезные достижения в области понимания патогенеза и лечения ВИЧ-инфекции, а также на создание международных организаций и программ, нацеленных на профилактику этого заболевания, его актуальность

не становится меньше, а заболеваемость продолжает расти. Так, согласно данным отчета глобальной программы UNAIDS, распространенность ВИЧ-инфекции в мире выросла с 28,6 млн в 2001 г. до 33,3 млн человек в 2009 г. [2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. в мире насчитывалось уже 34,2 млн пациентов с ВИЧ-инфекцией [3]. Отчасти рост числа ВИЧ-инфицированных связан с появлением эффективного лечения, позволившего снизить смертность от СПИДа и удерживать ее на одном уровне – 1,8 млн человек в год за период с 2001 по 2009 гг. Тем не менее заболеваемость ВИЧ-инфекцией за этот же период увеличилась с 2,6 млн до 3,1 млн человек в год.

Аналогичные тенденции отмечаются и в Российской Федерации. За период с 2008 по 2011 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ выросла с 38,5 до 43,6 на 100 тыс. человек [4]. За первые 6 месяцев 2012 г. был зарегистрирован 32 561 случай впервые диагностированной ВИЧ-инфекции. Общее число зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией также выросло с 502 120 чел. в 2008 г. до 682 726 человек в первом полугодии 2012 г. Помимо общих с другими странами характеристик, эпидемиология ВИЧ-инфекции в РФ имеет некоторые особенности. Так, число заболевших мужчин и женщин в мире примерно одинаково (на долю женщин приходится около 50 %), тогда как в РФ большая часть пациентов с ВИЧ-инфекцией – мужчины (64,2 %) [5], и лишь в последние годы отмечено увеличение доли заболевших женщин до 41–43 %. Также большинство случаев ВИЧ-инфицирования в РФ связано с использованием инъекционных наркотиков, тогда как, например, в странах Северной и Латинской Америки, Западной Европы подавляющее большинство случаев заболевания связано с гомосексуальными отношениями между мужчинами [5]. Другая отличительная черта ВИЧ-инфекции в РФ – продолжающийся резко выраженный рост смертности, вызванной СПИДом. Так, в 2008 г. всего было зарегистрировано 5402 случая смерти из-за СПИДа, а в 2010 г. этот показатель составил уже 11 605 случаев – более чем двукратный рост за 2 года. В 2011 г. всего в РФ было зарегистрировано 14 576 случаев смерти среди больных СПИДом, и такое же количество – только за первое полугодие 2012 г. (14 595 случаев) [4]. Таким образом, очевидно ухудшение эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией в РФ: свидетельства тому – сохраняющийся рост заболеваемости и катастрофический рост числа смертей, вызванных СПИДом.

Достижения в понимании патогенеза ВИЧ-инфекции сделали возможным создание лекарственных препаратов для лечения этого заболевания. В свою очередь, это привело к разработке высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), заключающейся

в назначении такой комбинации как минимум из трех препаратов, которая позволяет добиться эффективно-го подавления репликации ВИЧ (хотя и не элиминирует его полностью) и снижает вероятность развития резистентности. Появление и внедрение ВААРТ в клиническую практику привело к кардинальному изменению прогноза при ВИЧ-инфекции, а именно – к выраженному снижению связанных с ней заболеваний и летальности [6]. Назначение ВААРТ является главным условием профилактики СПИДа. В качестве третьих агентов в составе схем ВААРТ широкое распространение получили ингибиторы протеазы (ИП), бустированные ритоновиром (г) [7, 8, 9]. В настоящее время в РФ доступны три ИП, которые рекомендуется применять в составе ВААРТ: атазанавир (ATV), дарунавир (DRV) и лопинавир (LPV). Еще один ИП – саквинавир (SQV) – применяется крайне редко. Согласно современным тенденциям в медицине, выбор конкретного препарата из группы ИП определяется как его клиническими, так и экономическими преимуществами, что диктует необходимость проведения клин-ико-экономического исследования для обоснования оптимальной схемы терапии. До настоящего времени в РФ не проводилось клин-ико-экономического анализа применения ИП в комбинации с НИОТ в составе ВААРТ, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Гипотеза исследования. В рамках настоящего исследования были сформулированы две гипотезы, определившие его цель:

1. Назначение ATV/г в комбинации с НИОТ в качестве первой линии ВААРТ является более предпочтительным, чем назначение LPV/г, из-за большей вероятности эффективного подавления репликации ВИЧ при умеренном увеличении связанных с этим затрат.

2. Назначение ATV/г в комбинации с НИОТ в качестве первой линии ВААРТ является более предпочтительным, чем назначение DRV/г, поскольку требует меньших суммарных затрат при сопоставимой эффективности обоих препаратов.

Цель исследования. Провести клин-ико-экономический анализ применения ATV/г в сравнении с LPV/г и DRV/г в условиях комбинации с НИОТ в первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и последовательно выполнены следующие задачи:

1. Оценка клинической эффективности ATV/г по сравнению с LPV/г и DRV/г, назначаемых в комбинации с НИОТ в первой линии ВААРТ, на основании результатов клинических испытаний.

2. Определение структуры и размеров затрат, связанных с назначением препаратов.

3. Проведение клин-ико-экономического анализа ATV/г в сравнении с LPV/г и ATV/г в сравнении с

DRV/г, исходя из результатов оценки сравнительной клинической эффективности препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности. Для сравнения клинической эффективности рассматриваемых в настоящем исследовании препаратов использовались только результаты опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так как именно РКИ являются «золотым стандартом» для изучения эффективности лекарственных препаратов.

Сравнение клинической эффективности ATV/г и LPV/г осуществлялось на основании результатов открытого РКИ CASTLE, проведенного J.M. Molina и др. среди взрослых пациентов, ранее не получавших ВААРТ [10].

На момент проведения исследования не было найдено опубликованных результатов РКИ, в которых проводилось бы сравнение ATV/г и DRV/г. По этой причине была применена методика непрямого сравнения режимов ВААРТ, использующая результаты отдельных РКИ, в которых сравнивались интересующие нас виды лечения с одним общим для них контролем (рис. 1) [11].

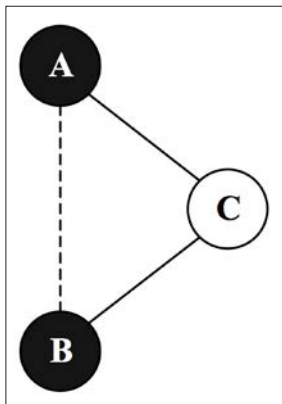


Рис. 1. Непрямое сравнение. Закрашенные круги обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный – общий контроль. Сплошные линии обозначают прямые сравнительные РКИ, прерывистая – не прямое сравнение.

Для непрямого сравнения ATV/г и DRV/г использовались результаты упомянутого выше РКИ CASTLE, в котором оценивалась клиническая эффективность ATV/г, и результаты РКИ ARTEMIS, выполненного Mills и др. и изучавшего клиническую эффективность DRV/г [10, 12]. В обоих РКИ каждый из препаратов сравнивался с LPV/г, который использовался в качестве общего контроля. Непосредственно для непрямого сравнения был применен метод, предложенный H.C. Bucher и др. [13]. Тестирование гипотезы при не прямом сравнении проводилось с помощью z-теста [14].

Во всех РКИ изучаемые препараты назначались в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином (TDF/FTC), и все включенные в исследования пациенты ранее не получали ВААРТ.

Показатели клинической эффективности. Показателем клинической эффективности, по которому

проводилось сравнение препаратов, являлась вероятность вирусологического ответа через 96 недель лечения. На данном этапе развития медицины полная элиминация ВИЧ не представляется возможной, однако длительная, пожизненная антиретровирусная терапия позволяет контролировать заболевание. Об этом свидетельствуют данные, полученные в когортных исследованиях, – ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов сегодня не отличается от таковой в общей популяции [15]. Учитывая это, мы выбрали данные, полученные на 96-й неделе исследований, как наиболее полно оценивающие длительное применение антиретровирусной терапии. Критерием наличия вирусологического ответа служил уровень вирусной РНК < 50 копий/мл. Также проводилось сравнение препаратов по безопасности их применения, в качестве показателя которой использовался риск диареи, связанной с назначением ИП. Выбор этого показателя обусловлен тем, что диарея является наиболее частым и клинически значимым нежелательным явлением, сопровождающим назначение ИП и приводящим к дополнительным затратам, которые учитываются в фармакоэкономическом анализе. Другие нежелательные реакции, описанные в литературе [10, 11, 12], либо не требовали дополнительных расходов, либо имели одинаковую вероятность развития у пациентов, получающих разные препараты, и, таким образом, не приводили к различиям в структуре затрат в этих группах.

Клико-экономический анализ. Для сравнения ATV/г и LPV/г использовался анализ «затраты – эффективность», в котором было рассчитано инкрементное отношение «затраты – эффективность» (ICER)¹. Расчет ICER проводился по формуле:

$$ICER = (C_1 - C_2) / (E_1 - E_2),$$

где C_1 – затраты на лечение всех пациентов с применением ATV/г, C_2 – затраты на лечение всех пациентов с использованием LPV/г, E_1 – количество пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения ATV/г, E_2 – количество пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения LPV/г. Расчеты производились на когорту из 100 пациентов. Дополнительно были проведены три анализа чувствительности: в первом допускалось изолированное увеличение цены на одну упаковку ATV на 15 %, во втором – изолированное снижение цены на одну упаковку LPV/г на 15 %, в третьем – одновременное увеличение цены на упаковку ATV на 15 % и снижение цены на упаковку LPV/г на 15 %.

Для сравнения ATV/г и DRV/г использовался анализ минимизации затрат с расчетом показателя минимизации затрат (CMD¹). CMD рассчитывался по формуле:

¹ CMD – размер денежных средств, который можно сэкономить, применяя более дешевую схему вместо более дорогой, при условии их сопоставимой эффективности и безопасности.

$$CMD = C_1 - C_2,$$

где C_1 – затраты на применение DRV/г у одного пациента, C_2 – затраты на применение ATV/г у одного пациента. Дополнительно был рассчитан показатель упущенных возможностей и проведен анализ чувствительности с расчетом точки безубыточности для ATV, т.е. цены упаковки, при которой данный препарат теряет свое экономическое преимущество. Упущенные возможности были рассчитаны как дополнительное количество пациентов, которое можно пролечить препаратом ATV/г на деньги, сэкономленные при назначении его вместо DRV/г.

$$\text{Формула расчета: } N = CMD \times 100 / C,$$

где N – дополнительное количество пациентов, CMD – показатель минимизации затрат, 100 – размер когорты пациентов, на которую производился расчет, C – затраты на лечение одного пациента препаратом ATV/г.

Для обоих анализов длительность лечения составляла 96 недель, что соответствовало длительности применения препаратов в использованных нами РКИ.

Расчет затрат и источники информации о ценах. В настоящем исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, связанные с назначением того или иного препарата. Структура затрат в анализе «затраты – эффективность» включала суммарные затраты на назначение ATV/г или LPV/г в составе ВААПТ 100 пациентам и затраты на лечение диареи, вызванной каждым из препаратов. Суммарные затраты на препарат рассчитывались исходя из количества упаковок, необходимого на период лечения, и стоимости одной упаковки. Как уже упоминалось, ИП назначают только в составе ВААПТ. В частности, во всех РКИ, использованных нами, ATV/г, LPV/г и DRV/г назначались вместе с комбинированным препаратом из двух НИОТ – TDF/FTC. В настоящее время препарат TDF/FTC недоступен в России². По этой причине мы рассчитывали затраты на альтернативный комбинированный препарат абакавир + ламивудин (ABC/3TC), применяемый по аналогичным показаниям. При расчетах учитывались только те режимы дозирования препаратов, которые указаны в инструкции к ним и применялись в использованных в настоящей работе РКИ:

- ATV – 300 мг, 1 р./сут.;
- LPV/г – 400/100 мг, 2 р./сут.;
- DRV – 800 мг, 1 р./сут.;
- г – 100 мг, 1 р./сут.;
- ABC/3TC – 600/300 мг, 1 р./сут.

В отличие от LPV/г, являющегося комбинированным препаратом, в случае ATV/г атазанавир и ритонавир являются отдельными препаратами. То же относится и к DRV/г – комбинированной формы дарунавир и

ритонавира в настоящее время нет. По этой причине в структуре затрат на назначение ATV/г и DRV/г ритонавир фигурирует в виде отдельного препарата.

Затраты на лечение ИП-индуцированной диареи включали стоимость внепланового посещения врача из-за появления данного побочного эффекта и стоимость назначаемых в этой ситуации лекарственных препаратов. Было сделано допущение, что потребуются один внеплановый визит к врачу из-за диареи для назначения терапии, тогда как контроль ее эффективности будет осуществляться при последующих плановых визитах. Согласно имеющимся рекомендациям, для лечения ИП-индуцированной диареи назначаются лоперамид, кальций, панкреатические ферменты, псиллиум и овсяные отруби [16, 17]. Затраты на лечение диареи, вызванной ИП, рассчитывались исходя из допущения, что ее продолжительность составляет 52 дня, или 7,4 недели, что соответствует медиане времени до разрешения этого побочного эффекта по результатам метаанализа РКИ LPV/г [18]. Также было сделано допущение, что в течение дня у пациента возникает три эпизода диареи. Эта величина отражает среднее значение, упоминаемое в литературе, и превышает минимальную частоту стула в день, соответствующую критериям диареи [16]. Учитывались следующие режимы дозирования препаратов для лечения диареи, вызванной ИП [17]:

- Лоперамид – 4 мг однократно и по 2 мг после каждого эпизода диареи;
- кальций – 500 мг 2 р./сут.;
- панкреатические ферменты (панкреатин) – 2 таб. во время еды;
- псиллиум – 1 таб. в сут.

Применение овсяных отрубей в настоящем исследовании не рассматривалось.

В структуре анализа минимизации затрат учитывалась только суммарная стоимость применения ATV/г либо DRV/г, поскольку результаты оценки клинической эффективности и безопасности позволяют предполагать отсутствие между ними клинически значимых различий (см. ниже).

ATV, LPV/г, DRV и г в настоящее время включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), который и был использован в качестве источника цен на них [19]. Стоимость одной упаковки препарата была рассчитана, согласно рекомендациям, приведенным в списке ЖНВЛП, по следующей формуле:

$$P = H \times A \times 1,1,$$

где H – предельная отпускная цена производителя, зарегистрированная в списке ЖНВЛП, A – предельная оптовая надбавка, зарегистрированная в списке ЖНВЛП, 1,1 – НДС в размере 10 %. За исключением ритонавира, принимались во внимание только оригинальные препараты. Результаты расчетов цены состав-

² Препарат был зарегистрирован в РФ недавно и еще не поступил в продажу.

вили: ATV – 7164,31 руб., LPV/r – 8842,85 руб., DRV – 17 419,59 руб., r – 6256,90 руб., ABC/3TC – 7905,81 руб.

Цена одного внепланового визита к врачу в связи с диареей была определена согласно программе Государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи по методике, приведенной в информационном письме Минздравсоцразвития РФ:

$$218,10 \times 1,2806 = 279,30 \text{ (руб.)},$$

где 218,10 – базовая стоимость амбулаторного визита к врачу, 1,2806 – поправочный коэффициент для инфекционного профиля отделения [20].

Стоимость лекарственных препаратов для лечения диареи определялась на основе розничных цен. Источником цены на лоперамид служила предельная розничная цена на препарат с НДС, зарегистрированная в перечне ЖНВЛП. В настоящее время зарегистрировано несколько торговых наименований лоперамида в стандартной для этого препарата форме выпуска – таблетки по 2 мг, 10 шт. в упаковке; поэтому была рассчитана средняя цена для них, составившая 47,14 руб. Схожим образом, в списке ЖНВЛП зарегистрировано несколько торговых наименований панкреатина в различных формах выпуска. Поскольку в использованной литературе не указывалась конкретная дозировка панкреатина, нами была рассчитана средняя цена для всех дозировок препаратов в его наиболее распространенной форме – 20 таблеток в упаковке; их средняя цена составила 243,25 руб. Для препаратов кальция и псиллиума была использована розничная цена, поскольку в настоящее время они не включены в перечень ЖНВЛП³. Для кальция использована розничная цена на единственный препарат, выпускаемый в дозировке 500 мг по 20 таблеток в упаковке, – 390,70 руб. Также в настоящее время в розничной продаже имеется только один препарат псиллиума, выпускаемый в форме таблеток по 610 мг, 200 шт. в упаковке, цена одной упаковки – 960 руб.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность. По данным РКИ CASTLE, через 96 недель лечения у пациентов, получавших ATV/r + TDF/FTC, отмечается статистически значимое повышение вероятности вирусологического ответа по сравнению с группой пациентов, получавших LPV/r + TDF/FTC: 74 и 68 %, соответственно, $p < 0,05$, отношение вероятностей (ОВ) = 1,090 (95 % ДИ 1,002; 1,186) [рис. 2]. Также за период 96 недель в группе первого препарата отмечен меньший риск диареи на фоне лечения: 2 и 12 %, соответственно, $p < 0,0001$, ОВ = 0,202 (95 % ДИ 0,107; 0,381) [рис. 3].

При непрямом сравнении не получено статистически значимой разницы между комбинациями



Рис. 2. Сравнение препаратов по вероятности наступления вирусологического ответа (показаны отношение вероятностей и 95 % доверительный интервал).

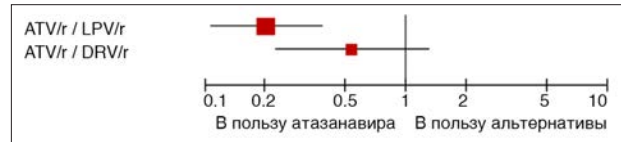


Рис. 3. Сравнение препаратов по риску ИП-индуцированной диареи (показаны отношение рисков и 95 % доверительный интервал).

ATV/r + TDF/FTC и DRV/r + TDF/FTC по вероятности наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: ОВ = 0,981 (95 % ДИ 0,869; 1,107), $p = 0,77$. Также не отмечено статистически значимых различий между этими схемами лечения по риску развития диареи, вызванной применением ИП: ОВ = 0,543 (95 % ДИ 0,227; 1,296), $p = 0,17$.

Анализ «затраты – эффективность» ATV/r по сравнению с LPV/r. По данным проведенной оценки клинической эффективности (см. выше) количество пациентов с вирусологическим ответом через 96 недель лечения составило 74 человека из 100 в случае применения ATV/r против 68 из 100 в случае использования LPV/r. Количество пациентов с ИП-индуцированной диареей тоже было меньше в первом случае и составило 2 и 12 человек из 100, соответственно.

Стоимость препаратов, входящих в ВААРТ, приведена в табл. 1.

Общая стоимость назначаемого ИП была максимальной в случае использования DRV/r (сравнение его с ATV/r проводилось далее методом минимизации затрат) и минимальной в случае LPV/r. Общие затраты на ВААРТ с применением ATV/r (в расчете на 100 пациентов) были несколько выше, чем при использовании LPV/r: 39 686 090,96 и 38 637 687,76 руб., соответственно. По сравнению с ИП, общие затраты на

Таблица 1. Затраты на назначаемые препараты в расчете на 100 пациентов

Препарат	Форма выпуска	Суммарные затраты на 100 человек, руб.
ATV/r	150 мг / 100 мг	21 483 433,00*
LPV/r	200 + 50 мг	20 338 555,00
DRV/r	400 мг / 100 мг	45 070 574,70*
ABC/3TC	600 мг / 300 мг	18 183 363,00

* Стоимость ритонавира включена в суммарные затраты

³ По данным интернет-сайта www.medlux.ru. Доступ 26.09.2012.

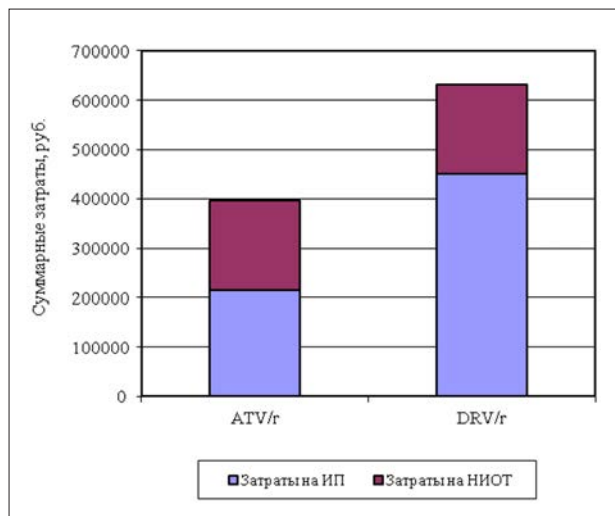


Рис. 4. Суммарные затраты на назначение ATV/r и DRV/r одному пациенту.

назначение НИОТ в составе ВААПТ были меньше, но все же составляли почти половину в структуре суммарных затрат. На лечение ИП-индуцированной диареи приходилась наименьшая часть общих затрат, тем не менее в случае ATV/r она была заметно ниже, чем в случае LPV/r: 19 294,96 и 115 769,76 руб., соответственно.

ICER при сравнении ATV/r и DRV/r составил 174 733,87 руб. на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом.

Результаты расчетов ICER чувствительны к вариациям цены на препараты. Так, при увеличении цены на упаковку ATV на 15 % от исходной этот показатель возрастает до 586 681,69 руб., а в случае снижения цены на упаковку LPV/r на 15 % от исходной — до 683 197,74 руб. При одновременном и разнонаправленном 15-процентном изменении цен на эти препараты ICER увеличивается еще значительно — до 1 095 145,57 руб.

Анализ минимизации затрат на ATV/r по сравнению с затратами на DRV/r. Суммарные затраты на назначение ATV/r в составе ВААПТ одному пациенту были меньше, чем при назначении DRV/r: 396 667,96 и 632 539,38 руб., соответственно (рис. 4).

При сравнении ATV/r и DRV/r показатель минимизации затрат (CMD) равнялся 235 871,42 руб. на одного пациента за 96 недель лечения. Таким образом, при одинаковых затратах можно назначить комбинацию ATV/r 159 пациентам или DRV/r — 100 пациентам. По данным анализа чувствительности точка безубыточности для ATV (цена упаковки, при которой он перестает быть экономически выгодным) составила 17 419,50 руб., т.е. 243 % от исходной цены. Поскольку такое повышение стоимости препарата представляется малореальным, можно считать, что результаты расчетов устойчивы к вариациям цены на ATV.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании был проведен клинико-экономический анализ применения ATV/r в комбинации с НИОТ в составе ВААПТ по сравнению с двумя альтернативами в виде LPV/r и DRV/r. Существующие данные о клинической эффективности дают основания считать, что ATV/r превосходит LPV/r по вероятности достижения вирусологического ответа через 96 недель лечения и сопоставим в этом отношении с DRV/r. В имеющихся РКИ сравнение препаратов по риску диареи не являлось основной целью, и использованные исследования не обладали достаточной для этого статистической мощностью, следовательно, возможна случайная ошибка в полученных результатах. Однако степень и выраженная статистическая значимость различий между ATV/r и LPV/r свидетельствуют о том, что данная разница между препаратами действительно существует. Что касается сравнения ATV/r и DRV/r, то по результатам непрямого сравнения не было получено статистически значимых различий по риску диареи между этими препаратами, однако точечная оценка различий (снижение риска на 46 % в случае ATV/r) позволяет предполагать, что ATV/r обладает преимуществом в этом отношении, а отсутствие статистически значимых различий связано, в первую очередь, с упомянутой выше недостаточностью данных, касающихся риска диареи, в использованных РКИ. Тем не менее возможные различия в абсолютном размере эффекта могут быть небольшими.

Таким образом, по данным РКИ и непрямого сравнения изученные схемы терапии различались только по двум критериям безопасности (диарея и желтуха). При этом важно, что диарея требует лечения и дополнительных затрат (внепланового визита к врачу) [15, 16]. По данным РКИ CASTLE, желтуха несколько чаще наблюдалась в группе ATV/r — 4 %, тогда как в группе LPV/r — 0 % (в РКИ ARTEMIS этой информации не приведено). Однако, несмотря на имеющиеся основания предполагать различия между этими режимами ВААПТ по риску желтухи, реальное клиническое значение этих различий невелико, поскольку данный побочный эффект является транзиторным, не представляет угрозы для жизни и не требует назначения дополнительного лечения и, соответственно, дополнительных затрат.

В ходе анализа «затраты — эффективность» для ATV/r был получен умеренный по размерам ICER на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом через 96 недель лечения (174 733,87 рублей). Несмотря на отсутствие формальных критериев оценки размера ICER в РФ, в данном случае его можно считать приемлемым с учетом того, что ATV/r, по сравнению с LPV/r, обладает дополнительным пре-

имуществом в виде более благоприятного профиля переносимости со стороны ЖКТ.

Проведенный анализ минимизации затрат показал, что замена DRV/г в составе ВААПТ на ATV/г (более дешевый препарат) позволяет сэкономить 235 871 руб. в расчете на одного пациента. В случае назначения ATV/г 100 пациентам с ВИЧ-инфекцией вместо DRV/г сэкономленные средства позволяют дополнительно пролечить 59 пациентов. При этом, как указывалось ранее, есть основания полагать, что ATV/г реже вызывает диарею, нежели DRV/г, хотя клиническое значение этих различий может быть незначительным.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Прежде всего, представленные оценки сравнительной эффективности и безопасности препаратов отражают результаты, наблюдаемые только через 96 недель лечения, и применимы только к взрослым пациентам, получающим первую линии ВААПТ. Кроме того, в настоящем исследовании не рассматривались ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Эта группа препаратов, альтернативная ИП, тоже рекомендуется к применению в описанных условиях, и ее представителем является, в частности, эфавиренз. В связи с этим результаты проведенного исследования применимы только к сравнению ИП между собой. По упомянутым ранее причинам в структуре затрат вместо TDF/FTC учитывался ABC/ЗТС, следовательно, представленные нами суммарные затраты могут отличаться от таковых в случае применения TDF/FTC. Тем не менее само по себе данное обстоятельство не будет влиять на интерпретацию результатов, поскольку в использованных РКИ не имелось каких-либо различий в назначении НИОТ.

Также необходимо отметить, что результаты анализа «затраты – эффективность» применимы лишь в ситуациях, при которых стоимости упаковок ATV и LPV/г примерно равны тем, что были использованы в настоящем исследовании. Анализ чувствительности показал, что даже при относительно умеренном изменении цены на один из препаратов происходит значительное увеличение ICER.

ВЫВОДЫ

ATV/г по сравнению с LPV/г является более предпочтительным для применения в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААПТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как обладает большей эффективностью и лучшей переносимостью со стороны ЖКТ при умеренном размере дополнительных затрат.

ATV/г по сравнению с DRV/г является более предпочтительным для применения в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААПТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как при сопоставимых эффективности и переносимости требует меньших суммарных затрат.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

ЛИТЕРАТУРА

1. Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–871.
2. UNAIDS [электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/documents/20101123_AIDS_scorecards_em.pdf (доступ 20.09.2012).
3. Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (доступ 20.09.2012).
4. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.ru/stat/> (доступ 20.09.2012).
5. Kilmarx P.H. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jul; 4 (4): 240–246.
6. Crum N.F., Riffenburgh R.H., Wegner S., et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Feb 1; 41 (2): 194–200.
7. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F., et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012 Jul 25; 308 (4): 387–402.
8. European AIDS Clinical Society [электронный ресурс]. URL: <http://www.europeanaidscsociety.org/images/stories/EACSPdf/EACSGuidelines-v6.0-English.pdf> (доступ 26.09.2012).
9. Покровский О.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; № 6: 48.
10. Molina J.M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J., et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Mar; 53 (3): 323–332.
11. Glenny A.M., Altman D.G., Song F., et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul; 9 (26): 1–134.
12. Mills A.M., Nelson M., Jayaweera D., et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009 Aug 24; 23 (13): 1679–1688.
13. Bucher H.C., Guyatt H.G., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun; 50 (6): 683–691.
14. Pocock S.J. The simplest statistical test: how to check for a difference between treatments. *BMJ*. 2006 May 27; 332 (7552): 1256–1258.
15. Van Sighem A.I., Gras L.A., et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010 June 19; 24 (10): 1527–1535.
16. Sherman D.S., Fish D.N. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun; 30 (6): 908–914.
17. Бартлетт Д., Галлати Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Москва, 2012.
18. Wegzyn C.M., Fredrick L.M., Stubbs R.O., et al. Diarrhea associated with Lopinavir/Ritonavir-based therapy: Results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012 Jul-Aug; 11 (4): 252–259.
19. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (доступ 26.09.2012).
20. Приложение 3 к информационному письму Минздравсоцразвития России №20-2/10/1 – 8234 от 22 декабря 2011 г. [электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/med-ins/27> (доступ 26.09.2012).

Сведения об авторах:**Горяйнов Сергей Вадимович**

научный сотрудник отдела доказательной медицины, биостатистики и математического моделирования Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (АНО НЦ ОТЗ)

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (903) 133-6572

E-mail: ocdp@inbox.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: avksent@yahoo.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Clinical and Economic Analysis****Economic Analysis of Protease Inhibitors in Combination with NRTIs in Treatment-Naïve Adult Patients with HIV**

S.V. Goryaynov, M.V Avxentyeva

Objective. To conduct economic analysis of ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) in comparison with ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) and ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) in combination with nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) as HAART in treatment-naïve adult patients with HIV-infection.

Methods. Cost-effectiveness analysis with calculation of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used for comparison of ATV/r and LPV/r. Cost-minimization analysis with calculation of cost minimization difference (CMD) was used for comparison of ATV/r with DRV/r. In cost-minimization analysis opportunity cost defined as additional number of patients who could be treated for moneysaved by administration of ATV/r instead of DRV/r was also calculated. Comparison of clinical efficacy and safety of ATV/r with LPV/r was based on the results of randomized controlled trial (RCT) CASTLE. Indirect comparison of clinical efficacy and safety of ATV/r with DRV/r was performed on the basis of results of RCTs CASTLE and ARTEMIS. Virological response after 96 weeks of treatment and protease inhibitors (PIs)-induced diarrhea were considered as clinical efficacy and safety outcomes, respectively. Only direct medical costs for HAART and diarrhea as side-effect of treatment were considered. All calculations were done for the hypothetical cohort of 100 patients treated for 96 weeks.

Results. Combination of ATV/r and NRTIs had statistically significant higher rate of virological response after 96 weeks of treatment than combination of LPV/r and NRTIs: risk ratio (RR) = 1,090 (95 % CI 1,002; 1,186), $p < 0,05$. Also there was statistically significant lower risk of PI-induced diarrhea for ATV/r + NRTIs: RR = 0,202 (95 % CI 0,107; 0,381), $p < 0,0001$. There were no statistically significant difference between combinations ATV/r + NRTIs and DRV/r + NRTIs neither in terms of rate of neither virological response nor PI-induced diarrhea: RR = 0,981 (95 % CI 0,869; 1,107), $p = 0,77$ and 0,543 (95 % CI 0,227; 1,296), $p = 0,17$, respectively. ICER for ATV/r vs. LPV/r was 174 733,87 rubles (RUB) per one additional patient with virological response. CMD for ATV/r vs. DRV/r was 235 871,42 RUB which resulted in opportunity cost of treating 59 patients.

Conclusions. ATV/r is more preferable than LPV/r and DRV/r for administration in combination with NRTIs as HAART in treatment-naïve adult patients with HIV infection. In former case ATV/r has higher efficacy and better safety with moderate increase in costs and in latter case ATV/r is cheaper with similar clinical efficacy and safety.

KEYWORDS: HIV, protease inhibitors, NRTI, HAART, pharmacoeconomic analysis, indirect comparison.