

УДК 616.36-002.2-085:615.244

А.В. КОСТЮК<sup>1</sup>, Т.С. НУРГОЖИН<sup>2</sup>, А.К. АЛЬМАДИЕВА<sup>3</sup>, С.Е. ИБРАЕВ<sup>3</sup><sup>1</sup>Республиканский институт последипломного обучения врачей, г. Астана<sup>2</sup>Центр наук о жизни, Университет Назарбаева, г. Астана<sup>3</sup>Медицинский Университет Астана, г. Астана

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ ТЕЛАПРЕВИРОМ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПЕРВОГО ГЕНОТИПА

Фармакоэкономическая оценка применения тройной терапии с Телапревиром в различных схемах терапии больных ХГ С, инфицированных генотипом 1, с выраженным фиброзом печени или ЦП в стадии компенсации.

**Ключевые слова:** тройная терапия, Телапревир, фармакоэкономический анализ.

**Х**ронический гепатит С (ХГ С) – одна из наиболее актуальных проблем системы здравоохранения Республики Казахстан (РК). Примерно у 70–85% лиц, перенесших острую инфекцию вирусного гепатита С (ВГС), развивается хроническая форма инфекции. Согласно данным Министерства здравоохранения РК, число больных ХГ С в 2012 г. составило 6,9 на 100 000 населения, при этом анализ эпидемиологической ситуации свидетельствует о сохранении стабильно высокого уровня заболеваемости населения. ХГ С-инфекция, характеризуется высокой (в 50-80% случаев) частотой формирования хронических форм болезни и риском последующего развития у части больных фибротических изменений печеночной ткани вплоть до цирроза печени (ЦП), а также гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Через 10 лет от момента инфицирования ЦП формируется у 5-10% больных ХГС, а через 20-30 лет – уже у 20-25% пациентов. Риск развития ГЦК у пациентов с инфекцией ВГС в 17 раз выше, чем в общей популяции, и через 20 лет с момента инфицирования ГЦК регистрируется у 4% больных ХГ С [1-7].

Увеличивающиеся темпы распространения ВГС-инфекции среди населения, преимущественно молодого возраста (до 30 лет), накопление в популяции числа больных с длительным сроком инфицирования (более 10-20 лет) и растущие риски развития неблагоприятных исходов, ограниченный доступ к противовирусной терапии (ПВТ) и ее недостаточная эффективность, особенно при первом генотипе ВГС, приводят к росту инвалидизации больных в трудоспособном возрасте вследствие неблагоприятных исходов ХГ С – ЦП и ГЦК. Это сопряжено с высокими медицинскими и социальными затратами и наносит значительный ущерб экономике страны. Помимо медицинских затрат, государство несет значительные потери по причине инвалидизации больных ЦП и ГЦК в исходе ХГ С (выплаты социальных пособий по инвалидности) и недополученного валового внутреннего продукта (ВВП). При сохранении темпов роста заболеваемости ХГ С затраты, связанные с неблагоприятными исходами, будут только увеличиваться [8, 9].

В условиях отсутствия вакцины против ВГС особую важность приобретает повышение охвата больных ХГ С существующими методами ПВТ в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов новых классов, таких как ингибиторы протеазы. Своевременно начатое успешное лечение ХГ С является одним из главных путей сокращения масштабов проблемы ВГС и его последствий в РК, так как позволяет остановить дальнейшее прогрессирование заболевания в ЦП и ГЦК и предотвратить дальнейшее распространение вируса [8].

Цель лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией – предупреждение развития отдаленных осложнений со стороны печени и обусловленного ими смертельного исхода. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) является ключевым маркером успешного лечения, поскольку тесно ассоциируется с долгосрочным отсутствием виремии. ХГ С-инфекция генотипа 1 характеризуется значительно худшим ответом на противовирусную терапию по сравнению с генотипами 2 и 3. К другим факторам, связанным с более низкой частотой достижения УВО, относятся: вирусная нагрузка >600 000 МЕ/мл до начала лечения, мужской пол, возраст >40 лет, раса (частично объясняется полиморфизмом гена интерлейкина-28В), а также инсулинорезистентность. Следует отметить, что ХГ С является значимым, но потенциально устранимым фактором риска осложнений. Достижение пациентом устойчивого вирусологического ответа (УВО) по окончании курса противовирусной терапии (ПВТ) ассоциируется с практически полным выздоровлением и предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания. У пациентов с формированием УВО фиброз печени не прогрессирует, при наличии у них ЦП не развивается хроническая печеночная недостаточность, значительно снижается риск развития ГЦК. Выявление лиц с высоким риском прогрессирования заболевания является серьезной проблемой [10, 11].

В начале 2000-х годов в качестве стандартной противовирусной терапии при ХГ С-инфекции были приняты комбинации рибавирина с пегилированными интерферонами (пегинтерфероном) альфа-2а или альфа-2b. Оба вида лечения характеризуются высокой частотой возникновения побочных эффектов. В 2011 г. было одобрено применение первых противовирусных препаратов прямого действия – боцепревира и теллапревира – для лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией генотипа 1. Оба препарата назначают в сочетании с пегинтерфероном (α-2а или α-2b) и рибавирином [12, 13, 14].

Принятие решений о стратегии лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией, ранее не получавших противовирусную терапию, основывается на различных факторах, связанных как с заболеванием, так и с пациентом, – генотипе ВГС-инфекции, наличии и тяжести печеночной патологии, сопутствующей патологии и демографических характеристик [15]. На принятие клинических решений также влияют результаты непрекращающейся разработки новых терапевтических стратегий, включая испытания полностью пероральных безинтерфероновых схем лечения, которые могут стать доступными в ближайшие годы. Понимание сравнительных преимуществ и недостатков двойной и тройной схемы противовирусной терапии (а также их

зависимости от дозы препаратов, продолжительности лечения и режима дозирования – в фиксированной дозе или в зависимости от ответа на лечение) крайне важно для принятия информированных решений. Такое понимание, в частности, актуально сейчас, учитывая широкое применение новых терапевтических опций (телапревир и боцепревир) при лечении хронической ВГС-инфекции [16, 17, 18].

С учетом результатов современных тенденций ХГС и данных о возможности изменения естественного течения ХГС путем прерывания патологической цепи перехода от гепатита к тяжелому фиброзу, а затем с более высокой скоростью к ЦП, больные с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и компенсированным ЦП (класс А по классификации Чайлда-Пью) являются целевыми группами для применения современной тройной схемы ПВТ. Их излечение предупредит дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие смертельных осложнений. Это в краткосрочной перспективе позволит предотвратить значительные затраты системы здравоохранения на пациентов с компенсированным ЦП, декомпенсированным ЦП и ГЦК [19, 20].

До недавнего времени возможности успешного лечения этой группы больных стандартной двойной схемой терапии ХГС с применением пегилированных интерферонов (Пег-ИФН) и рибавирина (РБВ) были ограничены ее малой эффективностью, так как стадия фиброза является независимым предиктором уменьшения частоты достижения УВО [21, 22, 23, 24, 25]. По данным одного из самых крупных исследований применения пегилированных интерферонов IDEAL эффективность этиотропной терапии у больных с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП, инфицированных генотипом 1 ВГС, составляет всего 20,7% для комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ -2b с рибавирином и 23,6% для комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ -2a с РБВ в стандартных дозах. Общая эффективность ПВТ у всех групп больных ХГС составила около 40% [16]. Необходимо учитывать, что преобладающим на территории СНГ является именно 1-й генотип ВГС, который особенно трудно поддается противовирусной терапии, однако в Казахстане отмечается равное соотношение генотипов 1b и генотипов 2 и 3 среди коренного и некоренного населения РК [26].

С появлением в 2012 г. на казахстанском фармацевтическом рынке препарата Телапревир новой фармакологической группы (ингибиторы протеазы ВГС), возможности терапии для больных ХГС, инфицированных генотипом 1, существенно расширились.

Телапревир (ТПВ) представляет собой пептидомиметический ингибитор сериновой протеазы NS3/4A. Механизм действия препарата заключается в связывании с NS3/4A протеазой и, соответственно, предотвращении дальнейшего созревания NS полипротеина вируса гепатита С из-за ингибирования расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, необходимые для функционирования вируса. Результатом действия препарата является ингибирование репликации вируса гепатита С. В исследованиях показано, что ТПВ эффективен в отношении пациентов с генотипом 1. Максимальная длительность приема препарата составляет 12 недель, назначается только в составе комбинированной терапии. Рекомендуемая доза ТПВ – 750 мг внутрь каждые 8 часов, препарат рекомендуется применять с обогащенной жирами пищей. Нельзя снижать дозу или временно прекращать прием препарата, так как это существенно повышает риск развития резистентности к препарату и, как следствие, неэффективности проводимой терапии.

В развитых странах мира комбинация Пег-ИФН и

РБВ с ингибиторами протеазы ВГС является стандартом лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 с выраженным фиброзом печени и ЦП в стадии компенсации.

В Казахстане, учитывая ограниченность выделяемых на здравоохранение ресурсов, для ранее нелеченных пациентов этой группы можно рассматривать два альтернативных пути терапии: пациенты получают тройную терапию (ТПВ в комбинации с Пег-ИФН и РБВ) – одноступенчатая схема, либо они сначала получают двойную терапию Пег-ИФН и РБВ, а затем пациенты с неудачей лечения (больные с рецидивом или полным или частичным отсутствием ответа на лечение) получают тройную терапию – двухступенчатая схема.

Цель настоящего исследования – проведение систематического обзора и фармакоэкономической оценки применения ТПВ в различных схемах терапии больных ХГС, инфицированных генотипом 1, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду-Пью).

#### Материал и методы

Нами был произведен систематический обзор результатов исследований, опубликованных с 1947 г. по июнь 2013 г. Был осуществлен поиск литературных источников в базе Ovid MEDLINE, Cochrane Library Database, Embase, TRIP Database, Scopus, CINAHL, PsychINFO.

Всего было обнаружено 9432 источника, из которых в соответствии с критериями включения в обзор было включено 7 источников литературы с высоким качеством доказательств (метаанализы, систематические обзоры, Кохрановские обзоры, отчеты по оценке медицинских технологий). Мы ограничили поиск критерием только англоязычные статьи и исследования, опубликованные как абстракты конференций, использовались только при анализе чувствительности.

Каждое исследование было оценено путем тщательного изучения двумя обзорователями независимо друг от друга. Были включены РКИ с участием ранее нелеченных пациентов, сравнивавших тройную терапию Пег-ИФН- $\alpha$ -2a или 2b, плюс РБВ, плюс ТПВ или боцепревир (БПВ) против двойной терапии, или различные дозы, или продолжительность двойной или тройной терапии. Клиническими результатами были смертность, развитие цирроза, печеночной декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы и необходимость в трансплантации. УВО принимался во внимание как первичный промежуточный результат и был определен как отсутствие определяемого РНК ХГС в сыворотке крови на 6-й месяц после окончания курса терапии. В исследовании учитывались ограничения относительно побочных явлений, в частности таких серьезных побочных явлений, как нейтропения, анемия, психические побочные явления, гриппоподобные симптомы и сыпь [27].

Один исследователь описывал детальный дизайн каждого исследования, прошедшего отбор, включая популяции, особенности, вмешательства, анализ, последствия и результаты. Второй исследователь просматривал данные для уточнения. Оба исследователя независимо друг от друга проводили обзор по критериям для оценки качества исследований как хорошее, достаточное или плохое. Разногласия были устранены посредством консенсуса. Предельная сила содержимого каждого доказательства оценивалась как «высокое», «умеренное», «низкое» или «неэффективное», в соответствии с опросником AHRQ «Руководство методологии обзоров по эффективности и сравнительной эффективности», на основе качества исследований, последовательности (логичности) между исследованиями, точности оценок, прямоты доказательств [28, 29, 30].

Экономическая целесообразность применения тройной терапии у пациентов с ХГ С оценена при помощи моделирования с построением дерева решений и использования метода «затраты-эффективность». «Затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) – фармакоэкономический метод, который сравнивает как стоимость альтернативных методов лечения, так и их эффективность [31, 32, 33, 34]. Статистическая гетерогенность была изучена посредством чувствительного анализа и анализа подгрупп, основанных на качестве исследований, различиях в дозировках и препаратах и изолированных исследованиях. Обработка и анализ были произведены посредством SAS, версия 9,4 и SPSS, версия 18,0.

#### Результаты исследования

Два исследования с достаточным качеством (n=1097 и n=520) сравнивали тройную терапию с БПВ, Пег-ИФН- $\alpha$ -2b и РБВ против двойной терапии для ранее не подвергавшихся антивирусной терапии пациентов с генотипом 1. От 7 до 10% пациентов в анамнезе имели цирроз или тяжелый фиброз. Методологические дефекты включали открытый дизайн. 48-недельный режим приема БПВ (4 недели введения двойной терапии следовали после истечения 44 недель тройной терапии) показал более высокую вероятность УВО, чем 48 недель двойной терапии (суммарный РР, 1.8) с объединенным абсолютным повышением 31% точек (ДИ 23-39%). Другие режимы тройной терапии, оцененные в исследованиях (28 недель с последующими введениями или без введения двойной терапии, проводимая в зависимости от ответа тройная терапия в течение 28-48 недель), были связаны с более низким или аналогичным уровнем УВО в сравнении с 48-недельным режимом введения.

Одно исследование (n=75) обнаружило, что тройная терапия с основанным на весе дозированием РБВ, 400-1000 мг/в день, продемонстрировала более низкую вероятность УВО в сравнении с тройной терапией стандартными дозами (800-1400 мг/в день) РБВ (36% против 50%, РР 0.71, ДИ 0.39-1.3).

Шесть рандомизированных исследований сравнивали тройную терапию ТПВ, Пег-ИФН и РБВ против двойной терапии ВГ С при генотипе 1. Одно исследование использовало только Пег-ИФН- $\alpha$ -2b, одно оценивало режимы с Пег-ИФН- $\alpha$ -2a или 2b, и оставшиеся использовали только Пег-ИФН- $\alpha$ -2a. Распространенность начального ЦП ранжировалась от 0 до 11%. Одно исследование было оценено как хорошего качества и остальные – как достаточного. Методологические недостатки включали открытый дизайн или неясные процедуры ослепления, нечеткие методы рандомизации. Во всех режимах тройной терапии ТПВ был применен с Пег-ИФН плюс РБВ в первые 8-12 недель. Для режимов дольше 12 недель двойная терапия была продолжена до конца лечения.

Три исследования (n=189-323) обнаружили, что режим введения ТПВ с установленной продолжительностью 24 недели был связан с высокой вероятностью УВО, чем 48 недель двойной терапии (суммарный РР, 1.5, ДИ 1.3-1.8), с абсолютным повышением 22% точек (ДИ 13-31%).

Еще два исследования не обнаружили различий между 12 неделями тройной терапии и 48 неделями двойной терапии, и 1 исследование не обнаружило различий между 48 и 24 неделями тройной терапии с ТПВ.

Одно исследование (n=1088) обнаружило, что тройная терапия ТПВ, проводимая в зависимости от ответа (тройная терапия 8-12 нед. следовала за двойной терапией в целом от 24 до 48 нед., в зависимости от БВО) может быть связана с высокой вероятностью возникновения УВО, чем двойная терапия в течение 48 недель (РР 1.6, ДИ 1.4-1.9), с абсолютным повышением 25-31% точек.

Еще одно исследование обнаружило схожие степени УВО (81-85%) для режимов тройной терапии, проводимой в зависимости от ответа, где варьировались дозы ТПВ (750 мг 3 раза в день против 1125 мг 2 раза в день) и вид Пег-ИФН ( $\alpha$ -2a против  $\alpha$ -2b).

Другое исследование распространилось на пациентов с БВО к первичной тройной терапии ТПВ и сообщило о схожих высоких уровнях УВО при режимах 24-48 недель (92% и 88%, соответственно). У пациентов с генотипом 1, одно исследование по двойной терапии с Пег-ИФН- $\alpha$ -2b против  $\alpha$ -2a, два исследования 48 недель тройной терапии БПВ с дальнейшим переходом на двойную терапию против 48 недель двойной терапии и 2 исследования тройной терапии ТПВ (в зависимости от ответа или с фиксированной продолжительностью) против 48 недель двойной терапии, не обнаружили четкого различия в оценках РР, основанных на расе, поле, возрасте, стадии фиброза и весе. Для боцепревира оценка РР была выше с первоначальной ВГС РНК вирусной нагрузкой более чем 600-800,000 МЕ/мл (суммарный РР, 2.0), чем с более низкой вирусной нагрузкой (суммарный РР, 1.3), но не обнаружено четких различий в оценках РР для тройной терапии ТПВ против двойной терапии согласно первичной вирусной нагрузке в 2 исследованиях. Вразрез режимам абсолютное достижение степени УВО было ниже у более старых пациентов, чернокожих пациентов, пациентов с более прогрессирующим фиброзом и пациентов с более высокой вирусной нагрузкой.

Четыре исследования с Пег-ИФН- $\alpha$ -2a против  $\alpha$ -2b не обнаружили четких различий в оценках РР в соответствии с генотипами, хотя абсолютные степени УВО были ниже от 24 до 42% у пациентов с генотипом 1.

Два исследования обнаружили, что 48-недельный режим тройной терапии с БПВ с последующей двойной терапией был связан с более высоким риском для возникновения нейтропении (суммарный РР 1.8), извращения вкуса (суммарный РР 2.5), анемии (суммарный РР 2.0), чем двойная терапия в течение 48 недель. Около 25% пациентов, получивших тройную терапию, испытали анемию (4-5% тяжести, определенных как с низким уровнем гемоглобина меньше чем 80 или менее чем 85 г/л) и около 33% нейтропении (8-15% тяжести, определенных как количество нейтрофилов <500 клеток/л). Таким образом, не выявлено различий в риске отказа из-за побочных явлений, серьезных побочных явлений или других побочных явлений при тройной терапии.

24-недельный режим тройной терапии с ТПВ был связан с более высоким риском анемий (3 исследования, суммарный РР 1.3) и высыпаниями (3 исследования, суммарный РР 1.4), чем двойная терапия в течение 48 недель, однако не были обнаружены статистически значимые различия риска возникновения серьезных побочных эффектов, отказа от лечения из-за нежелательных явлений, нейтропении, депрессии, утомления, головной боли, озноба/дрожи или гриппоподобных симптомов. Тройная терапия была также связана с повышенным риском тромбоцитопении в одном исследовании (РР 1.8). Примерно у половины пациентов, которым был назначен ТПВ, были обнаружены высыпания/сыпь (тяжелая сыпь у 7-10%) и около половины перенесли анемию (тяжелая анемия 4-11%). Другое исследование обнаружило, что проводимая в зависимости от ответа терапия ТПВ в течение 24-48 недель была связана с более высоким риском отказа из-за нежелательных явлений (РР 3.8), анемии (РР 2.0), сыпи (РР 1.5) и тяжелой сыпи (5% против 1%, РР 4.6), чем двойная терапия в течение 48 недель.

В других исследованиях монотерапия ТПВ в течение двух недель сопровождалась значительным и устойчивым снижением уровня вирусной нагрузки только у

25% больных (у 7 из 28), наблюдалось возникновение нескольких мутаций, обусловленных резистентностью к ТПВ. Однако, комбинация ТПВ с Пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ позволяет существенно снизить риск развития мутаций к препарату. Результаты мультицентровых рандомизированных исследований ТПВ II фазы (PROVE-1, PROVE-2, PROVE-3) продемонстрировали статистически достоверное преимущество тройной терапии (теллапревир + пегИФН-альфа-2 $\alpha$  + РБВ) по сравнению со стандартным режимом (пегИФН-альфа-2 $\alpha$  + РБВ). Добавление ТПВ позволяет сократить общую продолжительность лечения с 48 до 24 недель для некоторых категорий пациентов, что является значимым прогрессом в лечении ХГ С. В этих исследованиях также показано, что наибольшая эффективность получена у больных с рецидивом в сравнении с пациентами, не ответившими ранее на ПВТ [35, 36, 37].

В исследовании ADVANCE [38] участвовали 1088 ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С с генотипом 1, набранные в 123 международных центрах. Больные были рандомизированы в три группы: первая – получавшие ТПВ в комбинации с пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ в течение 12 недель (группа T12PR), после чего лечение продолжалось в течение еще 12 недель (группа T12PR48) и РБВ в случае получения быстрого (БВО) и раннего (РВО) вирусологических ответов (отсутствия РНК вируса на 4 и 12 неделях лечения). Если БВО и РВО не были получены, лечение продолжалось в течение 36 недель. Вторую группу составили пациенты, получавшие ТПВ в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ в течение 8 недель (группа T8PR), после чего лечение Пег-ИФН и РБВ продолжалось 12 или 36 недель в зависимости от наличия или отсутствия БВО и РВО, как в первой группе. Третья группа получала плацебо в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ в течение 12 недель (группа PR), после чего лечение продолжалось в течение 36 недель Пег-ИФН и РБВ.

В исследовании ILLUMINATE [39] оценивали частоту достижения УВО у больных, получавших комбинированную терапию (Пег-ИФН, РБВ и ТПВ) в течение 12 недель, далее проводилась стандартная ПВТ (Пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ). На 20-й неделе терапии в зависимости от результата вирусологического исследования больные рандомизировались в группы для последующего продолжения ПВТ (Пег-ИФН- $\alpha$ -2а и РБВ) в течение 4 (группа T12PR24) или 28 недель (T12PR48). Отдельную группу составляли больные, не достигшие БВО и получавшие стандартную ПВТ в течение 48 недель. В этом исследовании общая частота достижения УВО достигла 74%, при этом среди пациентов с БВО (65%) УВО наблюдался в 87% случаев. Удлинение ПВТ до 48 недель не имело преимуществ перед продолжительностью лечения в течение 24 недель: УВО был достигнут в 90% и 92%, соответственно,  $p > 0,05$ . Однако частота рецидивов была несколько выше (6%) у больных группы T12PR24 в сравнении с группой T12PR48 (1%). В группе больных, не достигших полного БВО, после 48-недельного лечения частота УВО составила 64%.

Особую группу составляют больные ХГ С, получавшие ранее стандартную ПВТ, но не ответившие на нее устойчивым вирусологическим ответом. Практическому врачу трудно решить, как вести дальше таких больных. Повторные курсы стандартной терапии чаще всего вновь оказываются неудачными. В международном исследовании REALIZE был оценен эффект применения ТПВ у пациентов с ХГ С, генотипом 1, ранее получавших ПВТ с недостаточным эффектом: с нулевым (не ответившие) и частичным ответом, а также у больных с рецидивами после ПВТ. В исследование были включены 663 больных, рандомизированных в три группы. Во всех группах в течение 48 недель проводилась стандартная терапия

пегИФН и РБВ. В первой группе (T12PR48) первые 12 недель пациенты получали третий компонент ПВТ: Теллапревир. Во второй группе больные после вводного периода (4 недели терапии пегИФН и РБВ) получали в течение 12 недель третий компонент терапии (ТПВ), далее стандартная терапия до 48 недель (группа T12PR48 вводного периода).

Результаты исследования REALIZE показали, что трехкомпонентная противовирусная терапия с применением ТПВ эффективнее стандартной: у больных с рецидивом заболевания УВО был получен в 84% случаев в группе T12PR48, в 88% – в группе T12PR48 вводного периода и в 22% – в группе пациентов, не получавших ТПВ (PR48). Значительно ниже была частота развития УВО у больных с частичным ответом на проводимую ранее ПВТ: в 61% случаев в группе T12PR48, в 56% – в группе T12PR48 вводного периода и в 15% – в группе PR48. У больных, ранее не ответивших на ПВТ, УВО был получен в 31%, 33% и 5%, соответственно. Так же, как и в исследовании ADVANCE, частота развития нежелательных явлений была выше в группе больных, получавших ТПВ (37%), в сравнении с контрольной группой (22%). Наиболее часто развивались нежелательные кожные реакции, анемия, нарушения со стороны ЖКТ.

Анализ результатов проведенных исследований подтвердил значение БВО и степени фиброза как независимых прогностических факторов для получения эффекта, как от первичного, так и от повторного курса ПВТ. В исследованиях ADVANCE и ILLUMINATE минимально выраженный фиброз был сопряжен с более высокой частотой УВО в сравнении с мостовидным фиброзом и/или циррозом. Аналогичные данные получены и в исследовании REALIZE, эти результаты наблюдались у пациентов с предшествующими рецидивами, частичным и нулевым ответом. Однако, даже у больных с продвинутыми поражениями печени (мостовидный фиброз, цирроз) добавление ТПВ в схему лечения способствует значимому повышению эффективности по сравнению с двойной терапией Пег-ИФН и РБВ, как у не получавших ранее лечения пациентов, так и пациентов с предшествующей неэффективностью [40].

На основании проведенного систематического обзора были идентифицированы исследования, которые использовались для экстраполяции данных при проведении фармакоэкономического анализа. Мы провели при помощи моделирования с построением дерева решений и использования метода «затраты-эффективность», фармакоэкономическое исследование двух альтернативных путей терапии: одноступенчатой и двухступенчатой схемы [9].

Стратегия одноступенчатой терапии подразумевает, что все больные выбранной целевой группы получают ТПВ в комбинации с Пег-ИФН и РБВ в стандартных дозах в первой линии терапии. Для оценки затрат использовались показатели эффективности данной схемы по результатам исследования ILLUMINATE [41]. Выбор исследования определяется участием в нем большого количества пациентов целевой группы и возможностью точного описания эффективности и продолжительности терапии для различных ее подгрупп. В исследование было включено 149 больных – 88 пациентов с фиброзом печени третьей стадии (F3 по METAVIR) и 61 с ЦП класса А по Чайлду-Пью. При описании параметров эффективности учитывались все пациенты, получившие хотя бы одну дозу лекарственных препаратов в исследовании, что объективно приближает эффективность препаратов к реальной практике. Все пациенты вначале получали тройную терапию указанными препаратами в стандартных дозах в течение 12 недель. На 20-й неделе пациенты с прод-

Таблица 1 – Распределение пациентов исследования ILLUMINATE по подгруппам

	абс.	%
Общее число больных F-F4	149	100
Общее число больных F3	88	59,1
Общее число больных F4	61	40,9
Число больных с F3 п-БВО	41	27,5
Число больных с F4 п-БВО	30	20,1
Число больных с F3 без п-БВО	47	31,5
Число больных с F4 без п-БВО	31	20,8
Общее число больных УВО с F3	64	42,9
Общее число больных УВО с F4	30	20,1
Число больных УВО с F3 п-БВО	37	24,8
Число больных УВО с F3 без п-БВО	27	18,1
Число больных УВО с F4 п-БВО	23	15,4
Число больных УВО с F4 без п-БВО	7	4,7

ленным быстрым вирусологическим ответом (п-БВО), что означало отсутствие определяемой РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях терапии, были рандомизированы на две группы: с продолжительностью дальнейшей терапии пегилированными интерферонами и рибавирином в течение 4 или 28 недель. Пациенты, не достигшие п-БВО, получали двойную терапию еще 28 недель. Таким образом, общая длительность терапии составляла 24 недели у достигших п-БВО пациентов или 48 недель – у не достигших п-БВО. Из 149 человек 36 завершили исследование ранее 20 недель, но при оценке эффективности эти больные отнесены к группе недостигших п-БВО, то есть были включены в оценку общей эффективности (табл. 1).

В исследовании было показано, что эффективность терапии больных с выраженным фиброзом (F3) с п-БВО не имела статистически значимых отличий в группах с общей продолжительностью лечения 24 недели или 48 недель и составила 95% и 86%, соответственно. Как видно из таблицы 1, доля пациентов с F3, достигших п-БВО, составила 27,5% от общего числа пациентов. В соответствии с выводами исследования эта доля может получать терапию продолжительностью 24 недели без ущерба для ее эффективности – 12 недель тройную и далее 12 недель – двойную терапию. Для расчетов использовалась эффективность терапии у данной группы 95%, что соответствует значению эффективности в исследовании ILLUMINATE при продолжительности терапии 24 недели. В то же время в исследовании было показано, что больные с ЦП класса А вне зависимости от достижения п-БВО должны получать терапию суммарной продолжительностью 48 недель, так как в исследовании эти больные при продолжительности лечения 24 недели достигли УВО в 67% случаев, а при продолжительности лечения 48 недель – в 92%. Далее при расчетах для этой группы использовалось значение эффективности – 92%. Среди больных, не достигших п-БВО, эффективность по критерию достижения УВО составила 57,45% для пациентов с F3 и 22,58% – для пациентов с ЦП класса А. Общая продолжительность лечения у этих двух подгрупп больных составляла 48 недель.

Общая эффективность по критерию достижения УВО для всех пациентов рассчитывалась по формуле:

$$GE_1 = ((EF3\_e-RVR \times QF3\_e-RVR) + (EF3\_e-RVRnone \times QF3\_e-RVRnone) + (EF4\_e-RVR \times QF4\_e-RVR) + (EF4\_e-RVRnone \times QF4\_e-RVRnone)) / GQ = (95 \times 41 + 57,45 \times 47 + 92 \times 30 + 22,58 \times 31) / 149 = 67,2$$

*GE\_1* – общая эффективность одноступенчатой схемы;  
*GQ* – общее число пациентов в исследовании;  
*EF3\_e-RVR* – эффективность для пациентов F3 с п-БВО;  
*QF3\_e-RVR* – число пациентов F3 с п-БВО;  
*EF3\_e-RVRnone* – эффективность для пациентов F3 без п-БВО;  
*QF3\_e-RVRnone* – число пациентов F3 без п-БВО;  
*EF4\_e-RVR* – эффективность для пациентов ЦП класса А с п-БВО;  
*QF4\_e-RVR* – число пациентов ЦП класса А с п-БВО;  
*EF4\_e-RVRnone* – эффективность для пациентов ЦП класса А без п-БВО;  
*QF4\_e-RVRnone* – число пациентов ЦП класса А без п-БВО.

Таким образом, для дальнейших расчетов эффективность одноступенчатой схемы терапии принималась равной 67,2%, доля больных с суммарной продолжительностью терапии 24 недели – 27,5% (пациенты с F3 и п-БВО), 48 недель – 72,5%.

Стратегия двухступенчатой терапии подразумевает, что больные сначала получают терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, а затем все пациенты с неудачной терапией (больные с рецидивом, а также различные группы пациентов, не достигших УВО) получают тройную терапию. Параметры эффективности первой линии терапии основаны на данных исследования IDEAL, а второй линии – на данных исследования REALIZE [42, 43].

Целью исследования IDEAL было оценить эффективность двух пегилированных интерферонов Пег-ИФН- $\alpha$ -2b и Пег-ИФН- $\alpha$ -2a в стандартных дозах и низких дозах Пег-ИФН- $\alpha$ -2b в комбинации с рибавирином у ранее нелеченных пациентов с ВГС 1-го генотипа. В данной работе использованы выборочные результаты исследования для группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду-Пью (n=221), получавших указанные комбинации препаратов в стандартных дозах. Длительность терапии составляла 48 недель. Эффективность по критерию достижения УВО составила 20,7% для комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ -2b с рибавирином и 23,6% для комбинации пег-ИФН- $\alpha$ -2a с рибавирином в стандартных дозах. В группах Пег-ИФН- $\alpha$ -2b и Пег-ИФН- $\alpha$ -2a было 111 и 110 пациентов, соответственно, и средняя эффективность для всех больных составила 22,17%. В исследовании нет данных о частоте рецидивов в группе больных с фиброзом печени F3 и ЦП, поэтому в дальнейшем она будет приниматься равной общей частоте рецидивов в исследовании для групп со стандартными дозами – 27,84%. Таким образом, по причине неэффективности первой линии терапии на вторую линию перейдет 77,83% пациентов, а доля больных с рецидивом среди них составит 35,8%.

Целью исследования REALIZE была оценка эффективности применения тройной терапии ТПВ с Пег-ИФН и РБВ у различных групп больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с предшествующим неудачным лечением двойной терапией. В данной работе использованы выборочные результаты исследования для группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду-Пью. При этом так же, как и для исследования IDEAL, используются данные эффективности по объединенной группе. Для больных с предыдущим рецидивом она составила по критерию достижения УВО 84,4%, для всех остальных больных – 35,3%. Продолжительность курса терапии для всех больных составляла 48 недель.

Общая эффективность выбранной группы пациентов с учетом их распределения по исследованию IDEAL и эф-

Таблица 2 – Цены на лекарственные препараты

МНН	Коммерческое название	Производитель	Предельная цена по приказу №224 от 15 апреля 2013 г.
Пегинтерферон альфа-2а 180 ЕД	Пегасис	Хоффман-Ля Рош	48 020,41
Пегинтерферон альфа-2b 120 ЕД	Пегинтрон	Шеринг-Плау	63 176,60
Рибавирин 200 мг	Ребетол Копегус	Шеринг-Плау, Хоффман-Ля Рош	24,92
Телапревир 375 мг	Инсиво	Янссен-Силаг	12 774,00*
Боцепревир 200 мг	Виктрелис	Шеринг-Плау	2 456,74

\* Данные компании-производителя

фективностью у данных групп по исследованию REALIZE рассчитывалась следующим образом:

$$GE_2 = (Qrelapse_{IDEAL} / Qnon-resp_{IDEAL}) \times Erelapse_{REALIZE} + (1 - (Qrelapse_{IDEAL} / Qnon-resp_{IDEAL})) \times Epart-resp_{REALIZE} = (0,278/0,7783) \times 84,4\% + (1 - (0,278/0,7783)) \times 35,3\% = 52,9\%$$

*GE<sub>2</sub>* – общая эффективность двухступенчатой схемы;  
*Qrelapse<sub>IDEAL</sub>* – доля больных с рецидивом в IDEAL;  
*Qnon-resp<sub>IDEAL</sub>* – доля не ответивших в IDEAL;  
*Erelapse<sub>REALIZE</sub>* – эффективность для больных с рецидивом в REALIZE;  
*Qrelapse<sub>IDEAL</sub>* – доля больных с рецидивом в IDEAL;  
*Epart-resp<sub>REALIZE</sub>* – эффективность для больных с нулевым и частичным ответом в REALIZE.

Таким образом, эффективность тройной терапии выбранной группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду-Пью, неудачно лечившихся в исследовании IDEAL, для целей настоящего исследования принималась равной 52,9%.

При проведении фармакоэкономического анализа использован метод «затраты/эффективность». При расчете затрат учитывались только прямые медицинские затраты на ПВТ. В качестве параметра эффективности использовалось количество пациентов, достигших УВО. Рассчитаны значения затрат на достижение УВО в расчете на 1 пациента, а также коэффициент приращения затрат. Все расчеты выполнены в ценах 2013 г., для наглядности представления результатов анализ проводился в расчете на 100 человек в каждой из сравниваемых групп.

При расчетах использованы предельные цены препаратов, согласно приложению 1 к приказу МЗ РК №224 от 15 апреля 2013 года «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупке у единого дистрибьютора на 2014 год». Предельная цена препарата ТПВ использована на основании рекомендаций компании-производителя.

Таблица 3 – Стоимость курсов терапии

Препараты	Продолжительность, нед.	Стоимость, тенге
Пег-ИФН-α-2а+РБВ	24	1 177 609
Пег-ИФН-α-2а+РБВ	48	2 355 218
Пег-ИФН-α-2b+РБВ	24	1 541 358
Пег-ИФН-α-2b+РБВ	48	3 082 715
Пег-ИФН-медиана+РБВ	24	1 359 483
Пег-ИФН-медиана+РБВ	48	2 718 966
ТПП	12	6 422 976
ТПП+Пег-ИФН-α-2а+РБВ	24	7 600 585
ТПП+Пег-ИФН-α-2а+РБВ	48	8 778 194
ТПП+Пег-ИФН-α-2b+РБВ	24	7 964 333
ТПП+Пег-ИФН-α-2b+РБВ	48	9 505 691

При определении суточных и недельных доз Пег-ИФН и РБВ дозировка рассчитывалась в соответствии с международными рекомендациями [17, 18]. В таблице 2 представлены цены на лекарственные препараты по состоянию на 2013 год.

В таблице 3 представлены данные о стоимости курсов изучаемых препаратов в зависимости от продолжительности и схемы лечения. При расчетах делалось допущение, что удельный вес схем с Пегасисом и Пегинтроном на рынке одинаков и использовалась средняя стоимость двух схем.

В таблице 4 представлены результаты фармакоэкономической оценки одно- и двухступенчатой схем терапии больных ХГС с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП, исходя из расчета, что в каждой из сравниваемых групп начинает лечение 100 пациентов.

Результаты фармакоэкономического анализа убедительно свидетельствуют, что у ранее не получавших ПВТ больных с ХГС генотипом 1 с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду-Пью применение одноступенчатой схемы терапии в виде комбинации ТПВ, Пег-ИФН и РБВ

Таблица 4 – Показатели соотношения «затраты/эффективность» при использовании различных вариантов противовирусного лечения

Схема терапии	Число пациентов, чел.	Число пациентов с УВО, чел.	Затраты на лечение, тенге	Эффективность, %	Коэффициент «затраты-эффективность», тенге/ %
<b>1-ступенчатая схема (общий)</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>857 941 276</b>	<b>67</b>	<b>12 805 094</b>
24 нед курс (п-БВО)	100	26	760 058 500	26	
48 нед курс (без п-БВО)	72	41	97 882 776	57	
<b>2-ступенчатая схема (общий)</b>	<b>100</b>	<b>63</b>	<b>1 013 340 500</b>	<b>63</b>	<b>16 084 770</b>
первая линия (48 нед.)	100	22	271 896 600	22	
вторая линия	78	41	741 443 900	52	

в стандартных дозировках экономически более выгодно по сравнению с применением двухступенчатого подхода, в котором пациенты сначала получают комбинированную терапию Пег-ИФН и РБВ, а затем, в случае недостижения УВО, получают тройную терапию с добавлением к указанной комбинации ТПВ. Важно отметить, что преимущества одноступенчатого подхода выражаются не только в меньшей стоимости достижения одного случая УВО – 12 805 094 тенге против 16 084 770 тенге, но и в меньшей суммарной стоимости терапии в расчете на выбранную популяцию пациентов – 857 941 276 тенге против 1 013 340 500 тенге, что особенно актуально в условиях ограниченности ресурсов системы здравоохранения.

При более высокой эффективности одноступенчатой схемы терапии данный факт подчеркивается отрицательным значением коэффициента приращения стоимости эффекта (–38 849 806 тенге/дополнительный случай УВО).

При этом необходимо отметить, что одноступенчатая схема терапии позволит сократить продолжительность лечения до 24 недель почти у трети пациентов, тогда как двухступенчатый подход потребует терапии общей длительностью почти 2 года для более чем 2/3 пациентов, что не только увеличивает затраты на саму терапию, но и на амбулаторные визиты, мониторинг эффективности терапии и, что особенно важно, негативно влияет на приверженность больных к получаемой терапии. Значительная длительность терапии и связанное с этим увеличение вероятности развития побочных эффектов лечения могут снижать и без того невысокую эффективность двухступенчатого подхода.

#### Обсуждение

Антивирусное лечение ХГ С продолжает совершенствоваться. Среди проанализированных нами исследований ни одно не оценивало сравнительную эффективность антивирусных режимов на долгосрочные клинические результаты. Вместо прямого подтверждения длительных клинических результатов были получены степени УВО, которые являются первичными измерениями результатов, на основании которых и оценивается сравнительная эффективность.

Относительная неэффективность двойной терапии у генотипа 1 привело к постоянным усилиям по поиску более эффективного лечения. Недавние исследования обнаружили, что тройная терапия ТПВ или БПВ превосходит двойную терапию, с приближением степени УВО к 70-80% научно обследованных в исследованиях по двойной терапии генотипа 2 или 3.

Тройная терапия ХГС генотипа 1 имеет более короткую продолжительность, что имеет большое значение, если учесть высокую частоту возникновения побочных эффектов, связанных с терапией, базированной на ИФН. Однако тройная терапия также связана с повышенным риском гематологических побочных эффектов (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) при применении БПВ и анемией и сыпью (включая тяжелую сыпь у менее чем 10% пациентов) при применении ТПВ, хотя не доказано четкое повышение риска возникновения серьезных побочных эффектов в целом.

Резюмируя результаты проанализированных исследований, можно говорить о том, что ТПВ имеет относительно большую эффективность, чем БПВ у пациентов, ранее имевших рецидивы. На сегодняшний день, к сожалению, недостаточно данных, чтобы обнаружить различие в результатах лечения между ТПВ и БПВ в общей популяции населения.

Наше исследование имеет ограничения: не были проведены формальные анализы обнаруженных публикаций на наличие систематических ошибок из-за малого количе-

ства исследований с высоким качеством доказательств и хорошим дизайном исследования, но анализ абстрактов и поиск регистров клинических исследований не предполагал публикационных смещений. Практически все рандомизированные исследования имели в своей основе финансирование фармацевтическими компаниями.

Дополнительные исследования были бы полезными для внесения ясности в вопросе изучения сравнительной эффективности видов антивирусного лечения. Исследования необходимы для понимания долгосрочных клинических результатов различных противовирусных терапий, отсроченных нежелательных воздействий ТПВ и БПВ, оценки сравнительной эффективности тройной терапии с ТПВ или БПВ [43].

#### Выводы

У больных ХГ С, инфицированных генотипом 1 ВГ С-инфекции, ранее не получавших ПБТ, с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП применение одноступенчатой схемы терапии в виде комбинации ТПВ, Пег-ИФН и РБВ в стандартных дозировках является клинически и экономически более выгодной стратегией по сравнению с двухступенчатым подходом, при котором терапия начинается с применения комбинации Пег-ИФН и РБВ, а при ее неэффективности продолжается с применением тройной терапии уже в рамках повторного курса лечения. Одноступенчатая схема позволяет вылечить дополнительно 4 человек и сберечь почти 156 млн. тенге при расчете на курс лечения пациентов и должна рассматриваться как терапия выбора у указанной категории больных. Более того, у вылеченных пациентов удастся остановить прогрессирование патологического процесса в печени, что в краткосрочной перспективе позволит предотвратить ежегодные затраты системы здравоохранения на пациентов с декомпенсированным ЦП и ГЦК, а также ежегодные потери ВВП за счет снижения инвалидности и преждевременной смертности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Donato F., Boffetta P., Puoti M. (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. // *Int J Cancer*. 1998, 75 (3): 347-354
- 2 Zein N. N. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. // *Cleve Clin J Med*. 2003, 70, Suppl 4. – S2-S6
- 3 Duchatelle V., Marcellin P., Giostra E. et al. Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. // *J Hepatol*. 1998; 29: 20-28
- 4 Veldt B. J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. // *Gut*. 2004; 53: 1504-1508
- 5 Buti M., Esteban R. Long-term outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. // *Ann Hepatol*. 2007; 6: 267-269
- 6 Reddy K. R., Govindarajan S., Marcellin P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2 a plus ribavirin. // *J Viral Hepat*. 2008. 15: 129-136
- 7 Yasushi Shiratori et al. 2000, Histologic Improvement of Fibrosis in Patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy // *Annals of internal Medicine*. 2000. V. 132 (7), 517-524
- 8 Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002; 36:S30-4

- 9 Якушечкина Н.Д., Ющук О.О., Знойко К.Р. и др. Фармакоэкономическое обоснование применения телупревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом // *Лечащий врач*. – 2013; 23-2: 41-70
- 10 National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002;36:S3-20
- 11 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74
- 12 FDA. Antiviral Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meeting%20materials/drugs/antiviraldrugadvisorycommittee/UCM252562.pdf>. accessed December 6, 2011
- 13 Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human\\_med\\_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed November 11, 2011
- 14 Telaprevir (Incivo). European Medicines Agency. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human\\_med\\_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed November 11, 2011
- 15 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-44
- 16 Chou R, Hartung D, Rahman B, Cottrell EB, Wasson N, Fu R. Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults. A Systematic Review. (Prepared by Oregon Evidence-based Practice Center under contract no. 290-2007-10057-I.) 2012. Accessed at [www.effectivehealthcare.ahrq.gov](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov) on 28 November, 2012
- 17 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. // *J Hepatol*. 2011; 55: 245-264.
- 18 Туганбекова С.К., Калиаскарова К.С. Современные аспекты рациональной диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов (методические рекомендации для практических врачей). Астана: Министерство здравоохранения, Национальный научный медицинский центр, 2011
- 19 Pradat P., Voirin N., Tillmann H. L. et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C persons: an age-dependent process. // *Liver Int*. 2007; 27: 335-339
- 20 Pradat P., Tillmann H. L., Sauleda S., Braconier J. H., Saracco G. et al. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. // *J Viral Hepat*. 2007, 14 (8): 556-563
- 21 Bruno S., Battezzati P. M., Bellati G. et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. // *J Hepatol*. 2001; 34: 748-755
- 22 Grishchenko M., Grieve R. D., Sweeting M. J. et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2009; 25: 171-180
- 23 Shepherd J. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. 2007. 11 (11): iii-106
- 24 Wright M., Grieve R., Roberts J. et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. // *Health Technol. Assess*. 2006; 10: 1-113
- 25 Bennett W. G., Inoue Y., Beck J. R. et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2 b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. // *Ann. Intern. Med*. 1997; 127: 855-865
- 26 Калиаскарова К.С., Туганбекова С.К., Кузембаева К.У. и др. Генотипический профиль и динамика вирусной нагрузки у больных хроническим гепатитом С на фоне стандартной противовирусной терапии у представителей казахской и славянской популяций Республики Казахстан // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2013, 3: 23-28
- 27 Bruno S., Stroffolini T., Colombo M., Bollani S., Benvegnu L. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. // *Hepatology*. 2007, 45 (3): 579-587
- 28 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-84
- 29 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36
- 30 Agency for Healthcare Research and Quality. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. AHRQ publication no. 10(12)-EHC063-EF. April 2012. Accessed at [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/60/318/MethodsGuide\\_Prepublication-Draft\\_20120523.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/60/318/MethodsGuide_Prepublication-Draft_20120523.pdf) on 19 June 2012
- 31 Ягудина Р.И., Чибилаяев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях. *Фармакоэкономика*. 2010; 2: 12-18
- 32 Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011; 3: 3-6
- 33 Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011
- 34 Methods for the Analysis of Costs and Cost-Effectiveness in Randomized Studies. URL:<http://www.ispor.org/OpenSourceIndex/cached/www.upenn.edu/dgimhsr/costgrnt.pdf> accessed June 1, 2012)
- 35 Manns MP, Muir A, Adda N, Jacobson I, Afdhal N, Heathcote EJL, et al. Telaprevir in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior nonresponse, viral breakthrough or relapse to peginterferon- alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE3 study. *J Hepatol* 2009; 50S: 379
- 36 Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1839-1850
- 37 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1827-1838
- 38 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52(suppl):427A
- 39 Sullivan J. Evolution of Treatment-Emergent Resistant Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE) – Oral Presentation 1783, EASL International Congress, Berlin, 2011

40 Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52(suppl):401A

41 Kenneth E., Sherman, Steven L., Flamm, Nezam H. Afdhal, David R. Nelson, Mark S. Sulkowski, Gregory T. Everson, Michael W. Fried, Michael Adler, Hendrik W. Reesink, Marie Martin, Abdul J. Sankoh, Nathalie Adda, Robert S. Kauffman, Shelley George, Christopher I. Wright, and Fred Poordad for the ILLUMINATE Study Team Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection // *N Engl J Med.* 2011; 365: 1014-1024

42 McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G. W. et al. Peginterferon alfa-2 b or alfa-2 a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. // *N Engl J Med.* 2009, 361 (6): 580-593

43 Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology* 2008; 5: 610-22

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**А.В. КОСТЮК<sup>1</sup>, Т.С. НУРГОЖИН<sup>2</sup>,  
А.К. АЛЬМАДИЕВА<sup>3</sup>, С.Е. ИБРАЕВ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Дәрігерлерді дипломнан кейін оқытатын Республикалық институт, Астана қ.

<sup>2</sup>Өмір туралы ғылым орталығы,

Назарбаев университеті, Астана қ.

<sup>3</sup>Астана Медициналық Университеті, Астана қ.

**БІРІНШІ ГЕНОТИПТЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ С ГЕПАТИТИ БАР НАУҚАСТАРДЫ ТЕЛАПРЕВИРМЕН ЕМДЕУДІҢ ҮШ ЖАҚТЫ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ КЛИНИКА-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУЫ**

Осы зерттеудің басты мақсаты Телапревирді (ТПВ) созылмалы вирусты С (ХГС) гепатитімен ауыратын, 1 генотипті жұқтырған, анық бауыр фиброзы (METAVIR бойынша F3) немесе бауыр циррозы (БЦ) бар (Чайлд-Пью бойынша А класы) науқастарға орнын толтыру сатысында қолданудың жүйелік шолуы мен фармакоэкономикалық бағалауын жүргізу болып табылады.

Фармакоэкономикалық талдауды жүргізетін кезде «шығыны/тиімділігі» әдісі қолданылған. Шығындарды есептейтін кезде ПБТ-ң тікелей медициналық шығындары ғана ескерілген.

Фармакоэкономикалық талдау нәтижелері бұрын вирусқа қарсы терапия алмаған 1 генотиптегі ХГС-мен ауыратын, F3 бауыр фиброзы және Чайлд-Пью бойынша А класындағы БЦ бар науқастарға стандартты мөлшердегі ТПВ + Пег-ИФН (пегилирленген интерферон) және РБВ (рибавирин) қосындысы түріндегі бір сатылы терапия схемасын пайдаланудың Пег-ИФН және РБВ қосындысын пайдалану терапиясынан бастап, ал ол тиімсіз болған жағдайда қайталап емдеу курсы шеңберінде үш жақты терапияны қолданумен жалғасатын терапияға қарағанда экономикалық тұрғыда анағұрлым тиімді болып табылатындығын дәйекті

түрде растады. Бір сатылы емдеу қосымша 4 адамды емдеуге және науқастарды бір емдеу курсына есептегенде шамамен 156 млн. теңгені үнемдеуге мүмкіндік береді және науқастардың осы санаты үшін таңдау терапиясы ретінде қарастырылуы тиіс. Сондай-ақ бұл емделіп шыққан науқастардың бауырындағы патологиялық процестің өршуін тоқтатуға мүмкіндік береді. Бұл қысқа мерзімді болашақта денсаулық сақтау жүйесінің өтемсіз БЦ және ГЦК бар науқастарға шығаратын жыл сайынғы шығынының алдын алуға, сонымен қатар мүгедектік пен мерзімінен ерте қайтыс болу санын төмендету арқылы жыл сайынғы ЖІӨ шығынын қысқартуға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** Үш жақты терапия, Телапревир, фармакоэкономикалық талдау.

**S U M M A R Y**

**A.V. KOSTYUK<sup>1</sup>, T.S. NURGOZHIN<sup>2</sup>,  
A.K. ALMADIEVA<sup>3</sup>, S.E. IBRAEV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Republican Institute of Graduate Medical Education, Astana c.

<sup>2</sup>Centre for Life Sciences, Nazarbayev University, Astana c.

<sup>3</sup>Astana Medical University, Astana c.

**CLINICAL AND ECONOMICAL EVALUATION OF TRIPLE THERAPY WITH TELAPREVIR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, GENOTYPE 1**

The objective of this study was to provide a systematic review and pharmacoeconomic evaluation of Telaprevir (TPV) in various schemes of therapy for patients with chronic hepatitis C (HCV), genotype 1, with severe liver fibrosis (METAVIR stage F3) or liver cirrhosis (LC) in compensated stage (Child-Pugh class A).

During pharmacoeconomic analysis a “cost / effectiveness” method was used. When calculating the costs, only direct medical costs of antiviral therapy were taken into account.

The results of a pharmacoeconomic analysis strongly suggest that in patients with chronic HCV genotype 1 with liver fibrosis F3 and LC Child-Pugh class A, previously treated with antiviral therapy, a single-stage treatment regimen using a combination of TPV + Peg-IFN (pegylated interferon) and RBV (ribavirin) in standard doses, appears economically more efficient compared to a two-stage approach, where the initial therapy includes the combination of Peg-IFN and RBV, and in case of its inefficiency, the re-treatment course is applied using a triple therapy. With a single-stage scheme, 4 patients additionally will become cured and nearly 156 million tenge will be saved per a course of treatment, and therefore this scheme should be considered as the treatment of choice in this category of patients. Moreover, it becomes possible to stop the progression of the pathological process in the liver of cured patients, which in the short term will prevent annual healthcare costs for patients with decompensated LC and hepatocellular carcinoma, as well as annual losses in the gross domestic product GDP by reducing disability and premature death rates.

**Key words:** Triple therapy, Telaprevir, pharmacoeconomic analysis.