

# Анализ минимизации затрат терапии ВИЧ-инфекции этравирином и ралтегравиром

Белоусов Ю. Б.<sup>1</sup>, Афанасьева Е. В.<sup>2</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>2</sup>, Бекетов А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

## Введение

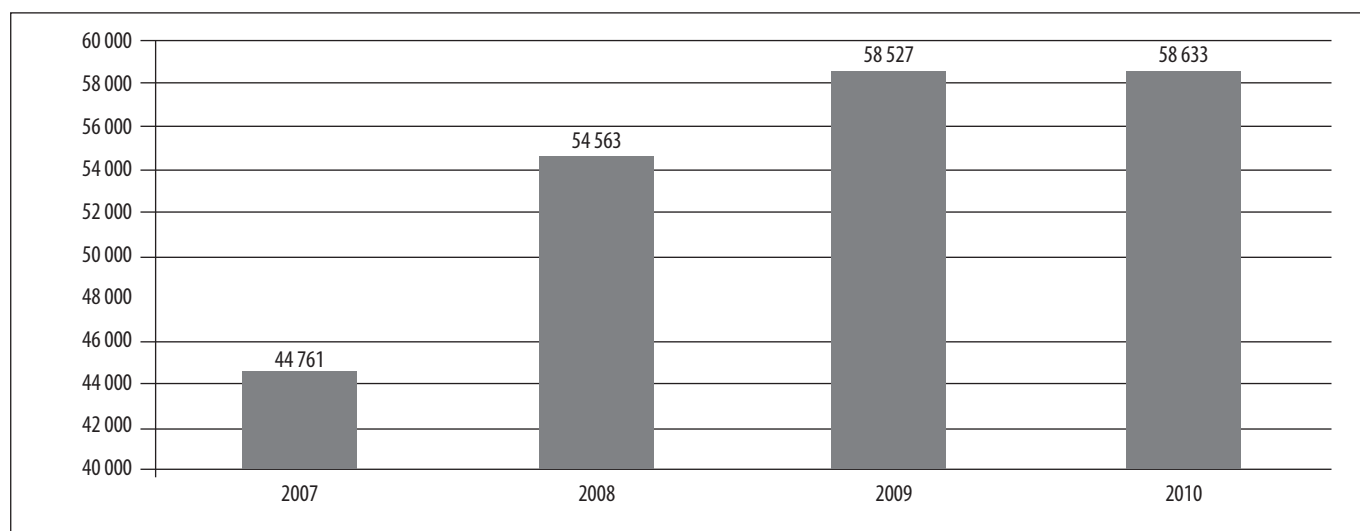
СПИД — одна из важнейших социальных проблем современности. Эпидемия СПИДа, ведущая к стойкой утрате трудоспособности и преждевременной смертности, является приоритетной проблемой мирового сообщества. Несмотря на колоссальные меры по борьбе со СПИДом заболеваемость ВИЧ не снижается. В мире в 2007 и 2008 гг. было 33 и 33,4 млн людей с ВИЧ-инфекцией.

На РФ и Украину приходится около 90 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов на Евразийском континенте. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация в отношении ВИЧ-инфекции на территории РФ характеризуется увеличением числа вновь выявляемых ВИЧ-инфицированных при меняющихся путях передачи возбудителя. Лидирующие позиции в передаче ВИЧ-инфекции сохраняет использование заражённого инъекционного инструментария при употреблении наркотиков [8], хотя рискованное сексуальное поведение наркоманов также повышает вероятность распространения ВИЧ.

В РФ число инфицированных ВИЧ до 1.01.2011 г. составило 589 581 человек, из которых 5 227 — дети, 14 721 — иностранные граждане. Показатель заболеваемости составил 41,3 на 100 тыс. населения (в 2009 г. — 41,2). Число новых случаев ВИЧ-инфекции в 2010 г. достигло 58 633. Динамика выявления новых случаев ВИЧ-инфицированных лиц с 2007 по 2010 г. отражена на рисунке.

Высокоактивная антиретровирусная терапии (ВААРТ) — новая эффективная лекарственная технология, применение которой позволило добиться снижения смертности ВИЧ-инфицированных пациентов от причин, связанных с ВИЧ [7]. Широкомасштабное использование ВААРТ требует значительных материальных ресурсов. Правительство РФ понимает необходимость таких действий: Министерство здравоохранения и социального развития на профилактику и лечение ВИЧ-инфекции в 2009—2011 гг. выделило более 30 млрд руб.

ВААРТ сопровождается двумя сложностями — побочные явления и резистентность ВИЧ.



Динамика выявления новых случаев ВИЧ-инфицированных лиц в РФ (2007—2010 гг.)

Таблица 1

Исследования и результаты в конечной точке

Исследование	Препарат	Доза (2 раза/сут.)	Численность выборки	ВИЧ < 50 копий/мл	
BENCHMRK I	РАЛ	400 мг	232	142/232	61 %
	Плацебо		118	39/118	33 %
BENCHMRK II	РАЛ	400 мг	230	149/229	65 %
	Плацебо		119	41/119	34 %
DUET I	ЭТР	200 мг	304	170/304	56 %
	Плацебо		308	119/308	39 %
DUET II	ЭТР	200 мг	295	183/295	62 %
	Плацебо		296	129/296	44 %

Резистентность ВИЧ приобретает все большую значимость, прежде всего в силу широкой распространенности и влияния на эффективность противовирусной терапии. При развитии устойчивости к препаратам сразу нескольких групп возможности выбора режимов ВААРТ значительно сокращаются.

В британском исследовании UK CHIC в анализ были включены 7891 ВИЧ-инфицированных больных, из которых 6468 (82 %) начали антиретровирусную терапию (АРТ) с ННИОТ-содержащего режима, а 1423 — с ИП-содержащего режима. Определяли частоту развития вирусологической несостоятельности АРТ (два последовательных показателя вирусной нагрузки (ВН) > 400 копий/мл через  $\geq$  6 месяцев терапии) и резистентности ВИЧ. Исследователи определили, что к 8-му году АРТ вирусологическая несостоятельность в тот или иной момент времени отмечалась у 28 % больных (95 % ДИ 27—31 %), а резистентность ВИЧ — у 17 % больных (95 % ДИ 15—19 %). Абсолютное число больных, у которых была определена какая-либо мутация резистентности, составило 798 (10 %) [10].

По данным некоммерческой гуманитарной организации «Врачи без границ» (Medecins Sans Frontieres — MSF), только в южноафриканском городе Каеличе (Khayelitsha) 12,2 % пациентов в течение 5 лет (2005—2009 гг.) нуждались в переходе на препараты второй линии из-за увеличения ВН [11].

Таким образом, развитие резистентности приводит к росту необходимости в препаратах второй линии. Так, по прогнозам MSF, к 2012 г. приблизительно 500 тыс. чел. во всем мире будут резистентны к лекарственным средствам первой линии [11].

В 2008 г. в РФ были одобрены два новых препарата, применяемые при развитии резистентности к другим антиретровирусным средствам: этрави-

рин (ЭТР) (Интеленс™, фирмы Janssen-Cilag) и ралтегравир (РАЛ) (Исентресс®, фирмы Merck Sharp & Dohme B. V.) для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1).

ЭТР и РАЛ показаны к применению в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1-инфекции при антиретровирусной терапии взрослых пациентов, имеющих признаки репликации вируса и штаммы ВИЧ-1, резистентные ко многим антиретровирусным препаратам.

За последнее время было проведено 4 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследования с ЭТР и РАЛ в присутствии оптимизированного фонового режима (ОФР/optimized background regimen) — DUET I [3] и DUET II [4]; BENCHMRK I и II [1, 5, 6]. Прямых сравнительных исследований ЭТР и РАЛ не проводилось.

В исследованиях изучались сходные методы лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1, но они отличались по характеру ОФР, в частности, при использовании дарунавира/ритонавира (ДРВ/р). Все пациенты в исследованиях DUET получали фоновые ДРВ/р, тогда как в исследованиях BENCHMRK ДРВ/р получило менее половины пациентов [1, 5, 6].

Рандомизированные клинические исследования являются важным источником информации для клиницистов при выборе метода лечения. При этом наблюдается недостаток прямых сравнительных исследований клинической эффективности альтернативно назначаемых препаратов. Для таких ситуаций используется мета-анализ.

Для сопоставления эффективности ЭТР и РАЛ N. Hawkins, A. Davies провели регрессионный анализ данных исследований DUET I и II, а также BENCHMRK I и II с учётом различий между популяциями исследований. Полученные результаты были

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Цена за уп., руб.	Стоимость в сут., руб.	СМА-анализ, руб.
Ралтегравир (РАЛ)	Исентресс® 400 мг № 60	30 624,60	1 020,82	—
Этравирин (ЭТР)	Интеленс™ 100 мг № 120	18 318	610,60	доминирует
<i>Разница ЭТР в сравнении с РАЛ</i>				<b>- 410,22</b>

Примечание. МНН — международное непатентованное название.

включены в мета-анализ при РНК ВИЧ < 50 копий/мл с конечной точкой ответа на терапию на 24 неделе (табл. 1).

Мета-анализ показал, что при учёте различий в фоновой терапии два новых препарата, РАЛ и ЭТР, показывают сходный терапевтический эффект [2].

Цель исследования

Проведение фармакоэкономического анализа антиретровирусной терапии этравирин и ралтегравиром у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Как было описано выше, ЭТР и РАЛ показали схожую эффективность в достижении неопределяемой вирусной нагрузки. Соответственно, при фармакоэкономическом исследовании ЭТР или РАЛ в ВААРТ для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов за основу нами был взят анализ «минимизации затрат» (СМА-анализ).

Анализ «минимизации затрат» является частным случаем анализа «эффективности затрат» (СЕА — cost effectiveness analysis), при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (СМА — cost minimization analysis) был проведён в соответствии с применяемым в РФ Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования» [9]. СМА-анализ рассчитывали по следующей формуле:

$$СМА = C_1 - C_2, \text{ где:}$$

СМА — показатель разницы затрат,

$C_1$  — затраты на лекарственные средства при применении 1-го метода,

$C_2$  — затраты на лекарственные средства при применении 2-го метода.

Были рассмотрены только затраты на лекарственные средства при оказании медицинской помощи больным с ВИЧ-1, поскольку остальные затраты для данной группы пациентов были приняты сопоставимыми. Стоимость препаратов сравнения была взята из цен Федерального тендера 2011 г. в рамках приоритетного Национального Проекта «Здоровье».

Расчёты и выводы

Оценка прямых затрат на лекарственную терапию РАЛ и ЭТР показана в таблице 2.

Стоимость терапии в сутки рассчитывалась исходя из стоимости 1 мг препарата и рекомендуемой суточной дозировки. Для ралтегравира она составила 800 мг, для этравирин — 400 мг. Затраты на лекарственную терапию ралтегравиром в год (364 дня) составили 371 578,48 рубля, в то время как на этравирин — 222 258,40 рублей.

В результате проведённого исследования метод лечения пациентов этравирин в сравнении с ралтегравиром являлся доминирующим.

Расчётное число больных, которых необходимо пролечить (NNT — number needed to treat) ралтегравиром так, как это обеспечивает этравирин, составляет  $1 \div 0,67 = 1,49$  пациентов, т.е. на 1000 пролеченных ралтегравиром можно обеспечить равноэффективной терапией этравирин 1490 ВИЧ-инфицированных.

Анализ чувствительности показал, что даже при увеличении цены за упаковку этравирин на 65 % его фармакоэкономическая эффективность сохраняется.

Таким образом, по результатам анализа минимизации затрат, при сопоставимой эффективности годовая стоимость этравирин на 149 320 руб. ниже стоимости ралтегравира, что позволяет выбрать его в качестве третьего агента во второй линии терапии ВИЧ-инфицированных резистентных пациентов.

## Литература

1. Efficacy of Raltegravir, an HIV Integrase Inhibitor, in Combination with Regimens Containing Enfuvirtide, Darunavir, or Tipranavir in Patients with Triple-class Resistant Virus: Combined Results from BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2. 11 th European AIDS Conference; 2007.
2. Hawkins N., Davies A. 30 th Annual Meeting of Society for Medical Decision Making, Philadelphia, USA, 18—22 October 2008. Abstract 30 BMA.
3. Lazzarin A., Campbell T., Clotet B., Johnson M., Katlama C., Moll A. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//Lancet. 2007. Vol. 370. № 9581. P. 39—48.
4. Madruga J. V., Cahn P., Grinsztejn B., Haubrich R., Lalezari J., Mills A. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//Lancet. 2007. Vol. 370. № 9581. P. 29—38.
5. Results of BENCHMRK-1, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Raltegravir (MK-0518), a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus. 14 th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007.
6. Steigbigel R., Cooper D., Kumar P., Eron J., Schechter M., Markowitz M. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection//N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 4. P. 339—354.
7. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996—2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies//Clinical Infectious Diseases. 2010. № 50. P. 1387—96.
8. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: 2009.
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002.
10. The UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK CHIC Study Group. Long-Term Probability of Detecting Drug-Resistant HIV in Treatment-Naive Patients Initiating Combination Antiretroviral Therapy//Clinical Infectious Diseases. 2010. Vol. 50. № 9. P. 1275—1285.
11. Еженедельник АПТЕКА. № 36 (807) 19 сентября 2011 г. <http://www.apteka.ua/article/96397>.