

Клинико-экономические аспекты применения инновационного российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в качестве первой линии лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

В.В.Ряженев¹, С.Г.Горохова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Цель. Фармакоэкономическое исследование применения нового антиретровирусного препарата элсульфавирина с точки зрения влияния на бюджет в сравнении с применяемыми медицинскими технологиями.

Материалы и методы. Основу построения фармакоэкономической модели составили исследования, в которых в одинаковых клинических условиях изучена эффективность и безопасность двух ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: элсульфавирина и рилпивирин в комбинации с базисной стандартной терапией тенофовиром/эмтрицитабинном в течение 48 недель. При анализе влияния на бюджет оценивали только прямые медицинские затраты на антиретровирусные препараты в составе выбранных стратегий первой линии антиретровирусной терапии.

Результаты. Продемонстрировано, что при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусную терапию, стратегия лечения с применением элсульфавирина сопровождается экономией затрат в 61 234,88 рублей на 1 пациента при 48-недельном курсе лечения по сравнению с рилпивирин. Анализируемые показатели затратной эффективности для стратегии с применением элсульфавирина оказались ниже, чем для стратегии с применением рилпивирин, что с позиций фармакоэкономики обосновывает в условиях разработанной модели предпочтительное использование элсульфавирина.

Заключение. Применение элсульфавирина является доминирующей стратегией первой линии лечения ВИЧ-инфекции, обоснованной меньшими финансовыми затратами и более предпочтительными показателями затратной эффективности.

Ключевые слова: ВИЧ, элсульфавирин, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Ряженев В.В., Горохова С.Г. Клинико-экономические аспекты применения инновационного российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в качестве первой линии лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(2): 11–17. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-11-17

Clinical and economic aspects of using a novel Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine as a first-line treatment of HIV infection in patients starting antiretroviral therapy for the first time

V.V.Ryazhenov¹, S.G.Gorokhova²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции:

Ряженев Василий Вячеславович, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4
Телефон: (495) 656-2757

Статья поступила 27.03.2018 г., принята к печати 14.06.2018 г.

© Издательство «Династия», 2018

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Vasily V. Ryazhenov, PhD in Pharmacology, head of the chair of regulatory relations in the field of circulation of medicines and medicinal products, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 2/4 Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (495) 656-2757

The article was received 27.03.2018, accepted for publication 14.06.2018

The objective. To perform a budget impact analysis of a novel antiretroviral drug elvitegravir (ESV) compared with currently used medical technologies.

Materials and methods. The pharmacoeconomic model was based on the studies of efficacy and safety of two non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: ESV and rilpivirine (RPV) combined with standard basic tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) therapy for 48 weeks. The studies were performed in similar clinical settings. The budget impact analysis assessed only direct medical costs of antiretroviral drugs within the chosen strategies of first-line antiretroviral therapy (ART).

Results. It was shown that the treatment of ART-naïve HIV patients with ESV is associated with 61,234.88 RUB less costs per patient in a 48-week course compared with RPV treatment. The analyzed values of cost effectiveness were lower for ESV strategy than for the strategy with the use of RPV. It makes ESV a more cost-efficient option within the developed model.

Conclusion. The use of ESV is a preferable strategy of a first-line treatment of HIV. It is associated with less financial costs and more preferable cost effectiveness rate.

Key words: HIV, elvitegravir, antiretroviral therapy

For citation: Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G. Clinical and economic aspects of using a novel Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elvitegravir as a first-line treatment of HIV infection in patients starting antiretroviral therapy for the first time. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(2): 11–17. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-11-17

С появлением антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекция перешла в разряд клинически контролируемых заболеваний. Проведение адекватной АРВТ позволяет добиться вирусологического и иммунологического ответа и улучшить качество жизни и показатели выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов.

Согласно отечественным клиническим протоколам по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (2016), назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений вторичных заболеваний, количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки (количество РНК ВИЧ в 1 мл плазмы) [1]. Лечение проводится пожизненно, при этом АРВТ предполагает использование трех или более агентов, оказывающих воздействие на репродукцию ВИЧ по двум и более механизмам. В России АРВТ получают не более 1/3 больных (225 тысяч), состоящих на диспансерном учете.

Основу АРВТ составляют нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), которые по структуре аналогичны природным нуклеозидам, а функционально могут быть либо конкурентными ингибиторами, либо альтернативными субстратами обратной транскриптазы. Основными препаратами данной группы являются тенофовир, эмтрицитабин, абакавир, ламивудин, азидотимидин (зидовудин), диданозин и ряд других.

Среди третьих агентов, присоединяемых к НИОТ, ключевым компонентами являются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), которые инактивируют обратную транскриптазу по принципу аллостерического ингибирования. Доказано, что они не требуют внутрнклеточной модификации для проявления активности, в отличие от НИОТ, и обладают большей специфичностью и меньшей токсичностью, чем другая группа третьих агентов – ингибиторы протеазы. Основными применяемыми препаратами данного класса являются эфавиренз, невирапин, этравирин, рилпивирин.

В последние годы в России зарегистрированы новые препараты, имеющие в своем составе ННИОТ нового поколения: 1) в 2013 г. – комбинированный препарат Эвиплера

(«Янссен-Силаг»), в 1 таблетке которого содержится ННИОТ рилпивирин 25 мг и 2 НИОТ – эмтрицитабин 200 мг и тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг, 2) в 2017 г. – препарат Элпиды («Вириом»), содержащий элсульфавирин (в процессе разработки использовались также рабочие названия: VM-1500, элпивирин).

Оба препарата показаны в качестве первой линии АРВТ у взрослых пациентов, но Эвиплера применяется только в случае, если исходный (до лечения) уровень ВИЧ РНК не превышает 100 000 копий/мл. Элпиды применяется независимо от исходной вирусной нагрузки, в том числе у пациентов с уровнем ВИЧ РНК >100 000 копий/мл.

В прямых сравнительных исследованиях этих препаратов со стандартным режимом 1-й линии АРВТ, рекомендуемым ВОЗ и отечественными протоколами (2 НИОТ: тенофовир/эмтрицитабин + 1 ННИОТ: эфавиренз), продемонстрировано, что они не уступают по эффективности стандартному режиму, но существенно превосходят его в безопасности, переносимости, частоте нежелательных явлений (НЯ), в том числе со стороны центральной нервной системы [2–4]. Данное обстоятельство имеет важное значение, поскольку известно, что применение эфавиренза в первой линии АРВТ сопровождается частым развитием НЯ со стороны нервной системы и психики, особенно у лиц, инфицированных ВИЧ при употреблении наркотических веществ. По этой причине схемы, включающие эфавиренз, в США и Евросоюзе переведены из приоритетных режимов первой линии АРВТ в альтернативные.

С учетом того, что при ВИЧ-инфекции антиретровирусные препараты (АРВП) принимаются пожизненно, приверженность к лечению, зависящая в том числе от частоты НЯ, является одним из основных факторов выбора препаратов. Плохая переносимость лечения служит причиной низкой приверженности и преждевременного прекращения лечения, что увеличивает риск развития резистентности, оставляет в арсенале врача все меньше возможностей для успешного лечения, повышает вероятность распространения инфекции.

Недостаточная эффективность первой линии АРВТ сопровождается увеличением затрат на последующие линии терапии.

Учитывая указанные обстоятельства, внедрение в клиническую практику новых ННИОТ с лучшим профилем безопасности и переносимости по сравнению с эфавирензом является несомненно актуальной задачей для российского здравоохранения, так же как изучение клинико-экономических аспектов различных стратегий АРВТ.

В связи с появлением на российском фармацевтическом рынке первого (начиная с 1999 г.) инновационного российского препарата для лечения ВИЧ-инфекции элсульфавирина (ESV) нами проведено фармакоэкономическое исследование для определения экономической целесообразности применения препарата в первой линии АРВТ в сравнении с существующими сходными медицинскими технологиями с рилпивиринем (RPV).

Материалы и методы

На начальном этапе исследования проведен систематический информационный поиск в библиографических базах данных PubMed, Cochrane, регистрах клинических исследований GRLS, ClinicalTrials.gov, проанализированы международные и отечественные рекомендации, результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности новых медицинских технологий в качестве первой линии лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее не получавших АРВТ.

Прямых сравнительных исследований ESV и RPV head-to-head не обнаружено. По результатам первичного поиска отобраны исследования со сходным дизайном, в которых в одинаковых клинических условиях изучалась эффективность и безопасность ESV в дозах 20 и 40 мг/сут (оптимальной выбрана доза 20 мг/сут) [2]; в другом исследовании применяли RPV в дозе 25 мг/сут [3, 4]. В обоих исследованиях – в комбинации с базисной стандартной терапией тенофовиром/эмтрицитабином (TDF/FTC) в дозах 300/200 мг/сут в сравнении со стандартным режимом 1-й линии АРВТ: комбинацией эфавиренза (EFV) в дозе 600 мг/сут с TDF/FTC в дозе 300/200 мг/сут.

Эти исследования составили основу построения фармакоэкономической модели.

Данные исследований

Результаты многоцентрового рандомизированного частично слепого исследования ESV продемонстрировали, что препарат не уступал по вирусологической и иммунологической эффективности EFV. Доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой через 48 недель исследования составила 81 и 73,7% соответственно, в том числе у пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой (ВИЧ РНК >100 000 копий/мл) – 77,8 и 68,2%, прирост среднего количества CD4⁺-лимфоцитов – 207 и 173 клеток/мкл (МИТТ-анализ). Ни в одном случае не наблюдалось неэффективности лечения и развития резистентности.

При этом ESV оказался значительно более безопасным по сравнению с EFV: частота НЯ, приведших к отмене лечения, составила 1,7 и 12,1% соответственно, НЯ 3–4-й степени тяжести – 10,0 и 17,2%, НЯ со стороны нервной системы – 26,7 и 58,6%, НЯ со стороны психики – 15,0 и 37,9%, НЯ со стороны кожных покровов – 6,7 и 34,5% [2].

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования RPV в сочетании с TDF/FTC

также продемонстрировали одинаковую вирусологическую эффективность RPV и EFV. Доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой через 48 недель исследования составила 83% в обеих группах. При этом безопасность RPV была лучше по сравнению с EFV: частота НЯ, приведших к отмене лечения, составила 2 и 8% соответственно, НЯ 2–4-й степени тяжести – 16,0 и 31,0%, НЯ со стороны нервной системы – 26,6 и 46,2%, НЯ со стороны психики – 28,6 и 37,2%, НЯ со стороны кожных покровов – 10,1 и 17,7% [3, 4].

Таким образом, в выбранных нами исследованиях сравнение изучаемых препаратов со стандартом 1-й линии лечения EFV проводилось в одинаковых клинических условиях. Оба изучаемых препарата (ESV и RPV) оказались сопоставимы с EFV по эффективности, но продемонстрировали лучший профиль безопасности и переносимости.

Модель затрат на ведение пациентов

В соответствии с поставленной целью была построена модель затрат на ведение пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, с позиций анализа влияния на бюджет [5]. В разработанной модели анализировали 2 стратегии 1-й линии АРВТ в сравнении со стандартным режимом:

- Стратегия 1 (ESV): ESV 20 мг/сут + TDF/FTC 300/200 мг/сут;
- Стратегия 2 (RPV): RPV 25 мг/сут + TDF/FTC 300/200 мг/сут.

Стандартным режимом считали EFV 600 мг/сут + TDF/FTC 300/200 мг/сут.

Продолжительность применения Стратегий и стандартного режима АРВТ в рамках построенной модели принимали 48 недель.

При анализе влияния на бюджет оценивали только прямые медицинские затраты на АРВТ в составе двух выбранных стратегий 1-й линии АРВТ. Затраты на амбулаторно-поликлиническое наблюдение до и в процессе АРВТ и на лабораторный мониторинг принимали равными в сравниваемых группах и в ходе данного анализа не рассматривали. Расходы на коррекцию терапии НЯ не учитывали, так как в рамках построенной модели рассчитывали относительные показатели вероятности развития НЯ.

Учитывали цены только на оригинальные лекарственные препараты (с точки зрения реализации программы импортозамещения).

Затраты на Стратегию 1 включали затраты на оригинальные лекарственные препараты Элпиды (EFV) и Трувады (TDF/FTC), затраты на Стратегию 2 – на оригинальный лекарственный препарат Эвиплера (RPV/TDF/FTC). На основании анализа клинических исследований RPV было сделано допущение о равной эффективности и безопасности нефиксированной и фиксированной комбинации доз RPV + TDF/FTC [6].

Цены препаратов Эвиплера и Трувады соответствовали ценам в завершившихся аукционах по состоянию на 1 декабря 2017 года, цена препарата Элпиды определена производителем препарата.

Затраты в каждой стратегии рассчитывали на 1 пациента и группу из 100 пациентов (гипотетическое число, выбранное для удобства расчетов).

Показатели затратной эффективности («затраты-эффективность», cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле

$$CER = C/Eff,$$

где C – стоимость фармакотерапии терапии всех пациентов в группе (в рублях); Eff – эффективность терапии.

Клиническую эффективность анализируемых стратегий в условиях модели оценивали по нескольким показателям: 1) вирусологическая эффективность после 48 недель лечения, 2) достижение клинического результата без развития НЯ со стороны нервной системы, психики, кожных покровов.

В рамках анализа чувствительности учитывали влияние изменения цен на сравниваемые стратегии. При этом в рамках Стратегии 1 анализировали увеличение и снижение цены препарата Элпиды, стоимость препарата Трувада осталась без изменений. Шаг изменения цены составил 5%, максимальное изменение цены – 15%.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе рассчитаны прямые затраты на фармакотерапию при применении сравниваемых стратегий. Затраты на 1 пациента при Стратегии 1 были ожидаемо ниже, чем при Стратегии 2 – на 21%, разница затрат в расчете на 100 пациентов составила 6 123 197 руб. (табл. 1).

При анализе структуры затрат отмечено, что при Стратегии 2 100% расходов приходятся на импортный препарат, в то время как при Стратегии 1 37% общих расходов приходится на российский препарат с полным циклом производства в РФ, что позволяет рассматривать Стратегию 1 как

предпочтительную в государственных программах импортозамещения.

Показатели клинической эффективности

1) Вирусологическая эффективность.

На основании показателя относительного увеличения доли пациентов с неопределяемым уровнем ВИЧ РНК по сравнению со стандартным режимом в выбранных исследованиях ESV и RPV проведен расчет вирусологической эффективности (доли пациентов с неопределяемым уровнем ВИЧ РНК) для Стратегий 1 и 2 относительно унифицированного среднего показателя вирусологической эффективности стандартного режима с применением EFV (табл. 2).

2) Клиническая эффективность проводимой терапии без развития НЯ.

На основании показателей снижения частоты НЯ по сравнению со стандартным режимом проведен расчет частоты НЯ со стороны нервной системы, психики, кожных покровов для Стратегий 1 и 2 относительно унифицированного среднего показателя стандартного режима с применением EFV (табл. 3–5).

Показатели затратной эффективности

Показатель затратной эффективности в достижении вирусологического ответа для Стратегии 1 оказался на 27,9% ниже, чем для Стратегии 2 (304 480,44 против 422 098,24 соответственно), что свидетельствует о лучшей затратной эффективности Стратегии 1 в условиях разработанной модели (табл. 6).

Показатель затратной эффективности в достижении клинического результата без развития НЯ со стороны нервной системы для Стратегии 1 оказался на 27,3% ниже, чем для Стратегии 2 (307 478,08 против 422 883,60 соответствен-

Таблица 1. Цены на лекарственные препараты и стоимость терапии в условиях модели с временным горизонтом 48 недель

Препараты	Цена 1 упаковки препарата, руб. (с НДС)	Стоимость 48 недель терапии, 1 пациент, руб.	Стоимость 48 недель терапии, 100 пациентов, руб.	Доля затрат, %
Стратегия 1 (ESV)				
ESV (Элпиды, 30 капс. в 1 упак.)	7700,00	86 240,00	8 624 000,00	37*
TDF/FTC (Трувада, 30 табл. в упак.)	13214,00	147 996,80	14 799 680,00	63
Всего	–	234 236,80	23 423 680,00	100
Стратегия 2 (RPV)				
RPV/TDF/FTC (Эвиплера, 30 табл. в 1 упак.)	26 381,14	295 468,77	29 546 877,00	100

*полный цикл производства в РФ.

Таблица 2. Относительные показатели вирусологической эффективности изучаемых стратегий в сравнении со стандартным режимом в условиях модели

Стратегия	Доля пациентов с ВИЧ РНК <50 копий/мл через 48 недель лечения, %	Увеличение вирусологической эффективности по сравнению со стандартным режимом	Вирусологическая эффективность относительно унифицированного показателя стандартного режима, %
1 (ESV)	81,0	1,099	76,93
Стандартный режим (EFV)	73,7	1,0	70,00*
2 (RPV)	83,0	1,0	70,0
Стандартный режим (EFV)	83,0	1,0	70,0*

*унифицированный средний показатель вирусологической эффективности для стандартного режима.

Таблица 3. Относительная частота НЯ со стороны нервной системы для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Частота НЯ со стороны нервной системы, %	Относительное снижение частоты НЯ со стороны нервной системы по сравнению со стандартным режимом	Частота НЯ со стороны нервной системы относительно унифицированного показателя стандартного режима, %
1 (ESV)	26,67	2,20	23,82
2 (RPV)	26,59	1,74	30,13
Стандартный режим (EFV)	58,62	46,22	52,42*

*унифицированный средний показатель частоты НЯ для стандартного режима.

но) (табл. 7), что свидетельствует о лучшей затратной эффективности Стратегии 1 в условиях модели по данному показателю.

Показатель затратной эффективности в достижении клинического результата без развития НЯ со стороны психики для Стратегии 1 оказался ниже на 33,8%, чем для Стратегии 2 (275 087,26 против 415 567,89 соответственно) (табл. 8), что свидетельствует о лучшей затратной эффективности Стратегии 1 в условиях модели по данному показателю.

Показатель затратной эффективности в достижении клинического результата без развития НЯ со стороны кожных покровов для Стратегии 1 оказался ниже на 29,0%, чем

для Стратегии 2 (246 694,89 против 347 283,46 соответственно) (табл. 9), что свидетельствует о лучшей затратной эффективности Стратегии 1 в условиях модели по данному показателю.

Таким образом, полученные данные затратной эффективности (рис. 1) свидетельствуют о фармакоэкономической обоснованности использования Стратегии 1 в условиях разработанной модели.

Анализ чувствительности результатов

Проведенный анализ чувствительности, оценивавший динамику изменения результата в зависимости от изменения ключевых переменных, участвовавших в построении

Таблица 4. Относительная частота НЯ со стороны психики для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Частота НЯ со стороны психики, %	Снижение частоты НЯ со стороны психики по сравнению со стандартным режимом	Частота НЯ со стороны психики относительно унифицированного показателя стандартного режима, %
1 (ESV)	15,00	2,53	14,85
2 (RPV)	28,61	1,30	28,90
Стандартный режим (EFV)	37,93	37,21	37,57*

*унифицированный средний показатель частоты НЯ для стандартного режима.

Таблица 5. Относительная частота НЯ со стороны кожных покровов для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Частота НЯ со стороны кожных покровов, %	Снижение частоты НЯ со стороны кожных покровов по сравнению со стандартным режимом	Частота НЯ со стороны кожных покровов относительно унифицированного показателя стандартного режима, %
1 (ESV)	6,67	5,17	5,05
2 (RPV)	10,12	1,75	14,92
Стандартный режим (EFV)	34,48	17,73	26,11*

*унифицированный средний показатель частоты НЯ для стандартного режима.

Таблица 6. Показатели затратной эффективности (CER) в достижении вирусологического ответа для сравниваемых стратегий в условиях построенной модели

Стратегия	Стоимость 48 недель терапии 100 пациентов, руб. (С)	Вирусологическая эффективность относительно унифицированного показателя стандартного режима, % (Eff)	Показатель затратной эффективности, CER (C/Eff)
1 (ESV)	23 423 680,00	76,93	304 480,44
2 (RPV)	29 546 877,00	70,00	422 098,24

Таблица 7. Затратная эффективность в достижении клинического результата без НЯ со стороны нервной системы для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Стоимость 48 недель терапии 100 пациентов, руб.	Частота НЯ со стороны нервной системы относительно унифицированного показателя стандартного режима, %	Число пациентов без развития НЯ со стороны нервной системы (на 100 пациентов)	Затратная эффективность, CER
1 (ESV)	23 423 680,00	23,82	76,18 (= 100 – 23,82)	307 478,08
2 (RPV)	29 546 877,00	30,13	69,87 (= 100 – 30,13)	422 883,60

Таблица 8. Затратная эффективность в достижении клинического результата без НЯ со стороны психики для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Стоимость 48 недель терапии 100 пациентов, руб.	Частота НЯ со стороны психики относительно унифицированного показателя стандартного режима	Число пациентов без развития НЯ со стороны психики (на 100 пациентов)	Затратная эффективность, CER
1 (ESV)	23 423 680,00	14,85	85,15 (= 100–14,85)	275 087,26
2 (RPV)	29 546 877,00	28,90	71,10 (= 100–28,90)	415 567,89

Таблица 9. Затратная эффективность в достижении клинического результата без НЯ со стороны кожных покровов для сравниваемых стратегий в условиях модели

Стратегия	Стоимость 48 недель терапии 100 пациентов, руб.	Частота НЯ со стороны кожных покровов относительно унифицированного показателя стандартного режима	Число пациентов без развития НЯ со стороны кожных покровов (на 100 пациентов)	Затратная эффективность, CER
1 (ESV)	23 423 680,00	5,05	94,95 (= 100 – 5,05)	246 694,89
2 (RPV)	29 546 877,00	14,92	85,08 (= 100 – 14,92)	347 283,46

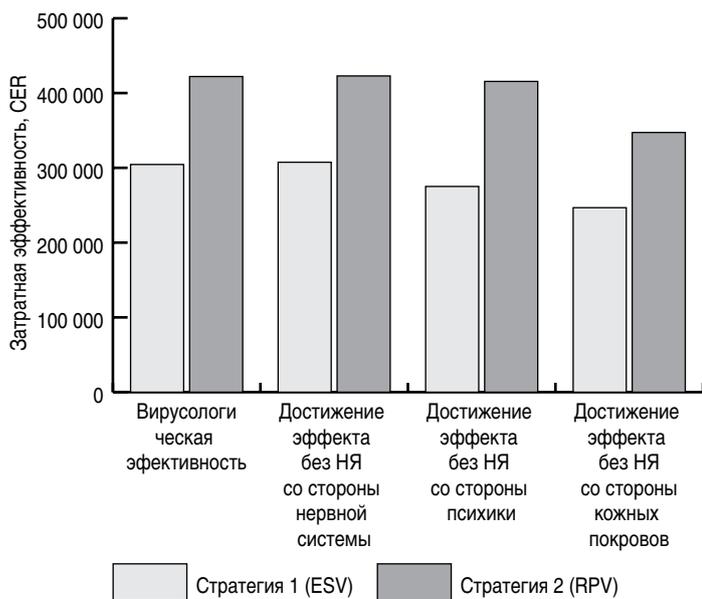


Рис. 1. Затратная эффективность в достижении клинического результата без НЯ для сравниваемых стратегий в условиях модели.

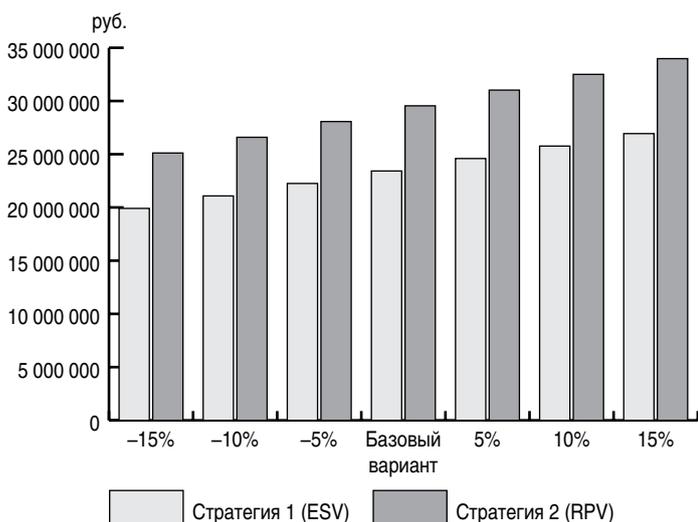


Рис. 2. Анализ чувствительности результатов: изменение стоимости (руб.) сравниваемых стратегий в условиях модели (шаг 5%).

модели, подтвердил полученные данные о том, что применение Стратегии 1 экономически более предпочтительно в сравнении со Стратегией 2: даже при увеличении стоимости ESV на 10% относительно базового варианта при одновременном снижении на 10% стоимости режима с применением RPV использование ESV остается более предпочтительным (рис. 2).

Заключение

Таким образом, проведено фармакоэкономическое исследование применения нового АРВП элсульфавирина (ESV) с точки зрения влияния на бюджет.

Результаты исследования продемонстрировали, что при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, стратегия лечения с применением ESV сопровождается

экономией затрат в 61 234,88 рублей на 1 пациента при 48-недельном курсе лечения. Учитывая ежегодный рост числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции (100 000 в 2016 г.), применение этой стратегии может обеспечить снижение затрат бюджета.

Целесообразность перехода на стратегию с применением ESV у первичных пациентов подтверждается данными клинико-экономической эффективности. Режим ESV 20 мг/сут + TDF/FTC 300/200 мг/сут через 48 недель лечения оказался сопоставим по вирусологической и иммунологической эффективности с режимом RPV/TDF/FTC 25/300/200 мг/сут, однако является более предпочтительным по профилю безопасности и переносимости. Данный вывод сделан на основании непрямого сравнения режимов ESV + TDF/FTC и RPV/TDF/FTC (поскольку прямых сравнительных исследований не проводилось) путем опосредованного сравнения каждого из них со стандартным режимом (EFV 600 мг/сут + TDF/FTC 300/200 мг/сут).

Все анализируемые показатели затратной эффективности для стратегии с применением ESV оказались ниже, чем для стратегии с применением RPV, что с позиций фармакоэкономики обосновывает в условиях разработанной модели предпочтительное использование ESV.

В выборе базисной терапии (НИОТ) следует учитывать, что применение TDF/FTC является более эффективным и экономичным вариантом по сравнению со схемами, содержащими абакавир (ABC/3TC) за счет меньшей частоты перехода на дорогостоящие схемы 2-й линии [7].

В рамках исследования дополнительные затраты на коррекцию НЯ терапии не учитывались, так как рассчитывались относительные показатели вероятности развития НЯ. Однако более благоприятный профиль безопасности ESV в сравнении с применяемыми технологиями позволяет предполагать снижение затрат при применении ESV и по данной статье бюджета.

Таким образом, применение ESV является доминирующей стратегией первой линии лечения ВИЧ-инфекции, обоснованной меньшими финансовыми затратами и более предпочтительными показателями затратной эффективности.

Финансирование

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Клинические рекомендации «Антиретровирусная терапия у взрослых» Национальной Ассоциации специалистов в области профилактики, лечения и диагностики ВИЧ-инфекции, 2016.
2. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабинном – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у больных с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение. Инфекционные болезни. 2017;15(3):5-13. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13
3. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected

- with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):238-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7
4. Cahn P. Rilpivirine in the treatment of HIV infection: evidence from the ECHO and THRIVE studies. *Clin Invest*. 2012;2:1133-44.
 5. Ряженев ВВ, Горохова СГ, Бунятян НД. Анализ влияния на бюджет: особенности применения метода. *Фармация*. 2011;1:41-4.
 6. Deeks E. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a review of its use in HIV infection. *Drugs*. 2014 Nov;74(17):2079-95. DOI: 10.1007/s40265-014-0318-1
 7. Пядушкина ЕА, Игнатьева ВИ, Омеляновский ВВ. Сравнительный клинико-экономический анализ применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в форме фиксированных комбинаций доз у пациентов без опыта антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;2(16):66-73.
 3. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):238-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7
 4. Cahn P. Rilpivirine in the treatment of HIV infection: evidence from the ECHO and THRIVE studies. *Clin Invest*. 2012;2:1133-44.
 5. Ryazhenov VV, Gorokhova SG, Bunyatyan ND. Analiz vliyaniya na byudzheta: osobennosti primeneniya metoda. *Farmatsiya*. 2011;1:41-4. (In Russian).
 6. Deeks E. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a review of its use in HIV infection. *Drugs*. 2014 Nov;74(17):2079-95. DOI: 10.1007/s40265-014-0318-1
 7. Pyadushkina EA, Ignatyeva VI, Omelyanovsky VV. Comparative Clinical and Economic Analysis of the Use of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor in the Form of Fixed Dose Combination with the Patients Who Have No Experience in Anti-Retroviral Therapy of AIDS. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014;2(16):66-73. (In Russian).

References

1. Klinicheskie rekomendatsii «Antiretrovirusnaya terapiya u vzroslykh» Natsional'noi Assotsiatsii spetsialistov v oblasti profilaktiki, lecheniya i diagnostiki VICH-infektsii, 2016. (In Russian).
2. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozyrev OA, Nagimova FI, Zakharova NG, et al. Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulvirine in combination with tenofovir/emtricitabine – multicenter comparative trial vs efavirenz in naïve HIV patients. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2017;15(3):5-13. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13 (In Russian).

Информация о соавторе:

Горохова Светлана Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры профпатологии и производственной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Телефон: (495) 365-4003

Information about co-author:

Svetlana G. Gorokhova, MD, PhD, DSc, professor at the chair of profpathology and occupational medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Address: 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation
Phone: (495) 365-4003

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Новые данные: результаты российского 96-недельного многоцентрового исследования элсульфавирина в 1-й линии лечения ВИЧ-инфекции

В 2017 г. получены результаты 96-недельного многоцентрового рандомизированного исследования элсульфавирина (ESV, «ЭЛПИДА») – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИИОТ) нового поколения, 1-го в 21 веке оригинального российского препарата для лечения ВИЧ-инфекции, разработанного компанией «Вириом» в партнерстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) при поддержке Федеральной программы «Фарма 2020».

Препарат применялся в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение.

Исследование включало 2 этапа: 1) прямое сравнительное исследование с эфавирензом (EFV) – 48 недель, 2) открытое наблюдение – 48 недель.

Результаты исследования продемонстрировали высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность ESV, не уступающую EFV: доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 81,0% в группе ESV; при исходно высокой вирусной нагрузке (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) – 77,8%, прирост медианы CD4⁺-лимфоцитов – 197,5 клеток/мкл (МИТТ-анализ (modified intent-to-treat) рандомизированных пациентов, получивших, по крайней мере, 1 дозу препарата и у которых имелось хотя бы 1 измерение РНК ВИЧ после исходного).

При этом в группе ESV значительно реже регистрировали нежелательные явления (НЯ), связанные с препаратом, чем в группе EFV (36,7% и 77,1%, $p < 0,001$), НЯ со стороны нервной системы и психики (31,7% и 62,1%, $p = 0,002$), кожных поражений (1,7% и 25,9%, $p < 0,001$), отсутствовали серьезные НЯ, связанные с ESV.

Через 96 недель сохранялась высокая эффективность и безопасность лечения ESV: доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 81,0%, медиана количества CD4⁺-лимфоцитов – 565,0 клеток/мкл, с приростом +245,5 клеток/мкл по сравнению с данными до лечения; не выявлено случаев развития резистентности, отмены лечения из-за НЯ, новых данных в отношении безопасности, влияющих на соотношение польза/риск.

На основании результатов исследования элсульфавирин включен в «Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных с ВИЧ-инфекцией» Национального научного общества инфекционистов в качестве 1-й линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с 2 НИОТ.

- 1) А.В.Кравченко с соавт. *Инфекционные болезни*, 2017, 15 (3): 5–13.
- 2) Murphy R. et al. CROI 2017, Late-Breaker Poster Session, Poster 2637.
- 3) Murphy R. et al. AIDS 2018 Conference, Abstract THPEB043.