

# Фармакоэкономический анализ применения этравирина в сравнении с ралтегравиром в комплексной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами

Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

**Резюме.** *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов этравирина и ралтегравир в комплексной терапии ВИЧ-инфекции. *Методология:* В ходе работы были проведены анализ эффективности затрат и анализ «влияния на бюджет» схем терапии ВИЧ-инфекции, основанных на этравирине и ралтегравире, у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами. *Результаты:* В расчёте на 1-го пациента показатель эффективности затрат, необходимых для достижения показателя РНК ВИЧ < 50 копий при 2-летнем горизонте анализа составляет для этравирина 2 958 646 руб., ралтегравира — 3 859 041 руб. Применение этравирина вместо ралтегравира в комплексной схеме терапии ВИЧ-инфекции позволяет добиться экономии бюджетных средств в размере 513 225 рублей на 1-го пациента, проходившего лечение в течение 2-х лет. *Выводы:* По клинико-экономической эффективности этравирин значительно превосходит ралтегравир в лечении ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** фармакоэкономический анализ, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, этравирин, ралтегравир

## Pharmacoeconomic analysis of the etravirine compared to raltegravir in treatment HIV-infected adult patients, previously treated with antiretroviral drugs

Ashikhmin Y.I., Belousov D.U.

LLC «Center of pharmacoeconomics research», Moscow

**Abstract.** *Objective:* To perform comprehensive pharmacoeconomical assessment of use etravirine and raltegravir in HIV-infected patients. *Methodology:* Cost-effectiveness and budget impact analyses of etravirine or raltegravir on the top of optimized background therapy in adult treatment-experienced HIV-infected patients were conducted. *Results:* Cost to achieve an undetectable viral load (<50 copies/ml) were 2 958 646 rubles for etravirine-based treatment regimen and 3 859 041 rubles for raltegravir-based therapy per one HIV-infected patient treated within two years. Use of etravirine instead of raltegravir associated with budget savings in the amount of 513 225 rubles per one HIV-infected patient treated during two years. *Conclusions:* Etravirine shown to outperform raltegravir in terms of cost-effectiveness and budget savings in management of adult treatment-experienced HIV-infected patients.

**Key words:** pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, HIV-infection, antiretroviral therapy, etravirine, raltegravir

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

## Введение

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), и синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) служат одной из наиболее значимых проблем мирового и российского здравоохранения.

Согласно данным Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом кумулятивное число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) на конец 2014 г. составило 907 607 человек [18].

Помимо замедления темпов распространения ВИЧ-инфекции, одной из ключевых задач российского здравоохранения служит обеспечение пациентов с ВИЧ-инфекцией эффективными антиретровирусными препаратами, закупка которых происходит централизованно.

Среди современных антиретровирусных препаратов, вышедших на рынок за последние годы, наибольший интерес с точек зрения высокой эффективности и хорошей переносимости представляют ралтегравир (Исентресс®, компании Merck Sharp & Dohme B.V.) и этравирин (Интеленс®, Johnson & Johnson). Проведённые клинические исследования этих препаратов [3, 4, 11, 18, 19] показали их высокую клиническую эффективность и безопасность в терапии резистентной ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов.

Равная эффективность лекарственных препаратов при различной цене дополнительно подчёркивает важность проведения фармакоэкономического анализа, который может помочь при выборе препарата, оптимального для использования в рамках системы здравоохранения в условиях финансовой экономики, чему и посвящена данная статья.

## Цель исследования

Целью исследования было проведение сравнительного фармакоэкономического анализа препаратов этравирин (Интеленс®) и ралтегравир (Исентресс®) в комплексной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами в условиях системы здравоохранения РФ.

## Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [16]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели и задач исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; про-

ведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; проведение анализа «влияния на бюджет»; формирование выводов.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 2000 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) по применению антиретровирусных препаратов у больных ВИЧ-1. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «HIV» и другие.

**Целевой популяцией** являются российские ВИЧ-инфицированные пациенты, обладающие следующими характеристиками:

- возраст от 18 до 60 лет;
- применение антиретровирусной терапии (АРТ) в анамнезе;
- наличие резистентности ВИЧ к различным режимам АРТ, включая резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

**Количество анализируемых пациентов:** в каждой моделируемой альтернативной группе изучается по 1000 больных с ВИЧ-инфекцией.

**Перспектива анализа.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения в рамках системы обязательного страхования.

**Целевая аудитория:** инфекционисты, эпидемиологи, клинические фармакологи, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

**Временной горизонт** фармакоэкономического анализа составил 2 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получат максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ); при этом был принят промежуточный анализ результатов, полученных по окончании 1-го года терапии.

**Препараты сравнения.** В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются антиретровирусные лекарственные средства этравирин (Интеленс®) и ралтегравир (Исентресс®). Назначение данных средств взрослым пациентам, рефрактерным к ранее применяемым антиретровирусным препаратам, считается оптимальным выбором.

В ходе анализа сравнивались следующие схемы лечения:

- этравирин (Интеленс®), таблетки 200 мг x 2 раза в день;
- ралтегравир (Исентресс®), таблетки 400 мг x 2 раза в день.

При проведении анализа эффективности затрат было сделано допущение, что моделируемые пациенты получают «фоновую» оптимизированную терапию, включающую дарунавир (Презиста®), ритонавир (Норвир®), абакавир (Абакавир-АВС®), ламивудин (Амивирен®).

Необходимо подчеркнуть, что в исследованиях DUET и BENCHMARK участвовали очень тяжёлые пациенты, их клинический профиль не соответствует профилю подавляющего большинства российских пациентов, «переключаемых» на 2-ую линию терапии. Чтобы приблизить сравниваемые режимы к российской клинической практике [15] при проведении анализа «влияния на бюджет» было сделано допущение, что моделируемые пациенты получают «фоновую» терапию, включающую два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ): ламивудин (Амивирен®), абакавир (Абакавир-АВС®). Эффективность терапии ралтегравиром на фоне двух НИОТ была показана в работах [8, 9]. Этравирин также изучался на фоне применения двух НИОТ [7].

Схема терапии и дозировки препаратов были взяты в соответствии с инструкциями по их применению [13] и Клиническими рекомендациями [15, 17].

**Источники данных об эффективности.** Ввиду того, что прямые сравнительные исследования ралтегравира и этравирина не проводились, в качестве основного источника данных о сравнительной эффективности (под эффективностью мы понимали действенность [*efficacy*]) использовались результаты исследований BENCHMRK I и BENCHMRK II (обобщённый анализ эффективности ралтегравира) [3, 4, 10, 11] и исследований DUET I и DUET II (обобщённый анализ эффективности этравирина) [3, 6].

**Критерии клинической эффективности.** В качестве основного критерия клинической эффективности лечения при проведении АРТ было принято снижение уровня вирусной нагрузки у пациентов до значения РНК ВИЧ <50 копий /мл.

**Источники данных о безопасности:** данные о вероятности развития нежелательных явлений были взяты из рандомизированных контролируемых клинических исследований.

**Критерии безопасности:**

- вероятность развития НЯ;
- вероятность развития различных онкологических и инфекционных заболеваний.

**Параметры использования ресурсов здравоохранения:**

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением используемые на этапе диагностики и подбора терапии, а также на этапе ремиссии у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Обзор клинико-экономической модели.** Для проведения расчётов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel с расчётами параметров, включённых в модель. Исследование было реализовано с использованием метода «древа принятия решений». Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов, получавших терапию препаратами сравнения: этравирином или ралтегравиром в рамках АРТ 2-ой линии. Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом «резистентная ВИЧ-инфекция», начинают долгосрочную терапию одним из изучаемых антиретровирусным лекарственным препаратом. В ходе курса терапии для каждого из сравниваемых препаратов регистрируется набор параметров клинической эффективности и использования ресурсов здравоохранения.

Схематическое представление модели исследования в виде «древа принятия решений» представлено на рис. 1.

**Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии.** При определении стоимости лечения этравирином, ралтегравиром, а также препаратами «фоновой» терапии использовались максимальные розничные цены, рассчитанные согласно цен, взятых из Государственного реестра предельных отпускных цен [13], с учетом НДС (10%) и средней оптовой надбавки (10%).

**Анализ прямых медицинских затрат.** При оценке прямых медицинских затрат на лечение моделируемой когорты пациентов с ВИЧ-инфекцией, помимо стоимости закупки лекарственных препаратов, также учитывались затраты на проведение лабораторных исследований (использованы цены независимой лаборатории «Инвитро») [14]; наблюдение за состоянием пациентов; коррекция нежелательных явлений (НЯ); расходы на лечение ВИЧ-инфекции и её осложнений, согласно генеральному тарифному соглашению ФОМС г. Санкт-Петербурга [12].

**Анализ эффективности затрат.** Модель учитывает анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) конкретного препарата, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с ВИЧ-1.

Был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef$$

где

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного с ВИЧ-1;

Ef — эффективность (*efficacy* — действенность), выраженная в вероятности достижения пациентами показателя РНК ВИЧ <50 копий/мл.



Рис. 1. Схематическое представление модели исследования дополнительной антиретровирусной терапии при резистентной ВИЧ-инфекции с использованием препаратов второй линии («дерево принятия решений»)

**Анализ «влияния на бюджет»** (*Budget Impact Analysis — BIA*) показывает сэкономленные материальные средства при замене одного антиретровирусного препарата на другой и влияние, оказываемое на бюджет системы здравоохранения.

**Дисконтирование.** Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов проводилось по дисконтной ставке 3,5% в год.

**Анализ чувствительности.** Для проверки устойчивости полученных результатов в модели был проведён однофакторный анализ чувствительности. В качестве чувствительного параметра была выбрана цена антиретровирусных препаратов, и оценено её влияние на показатели CER и экономии затрат.

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях CER и экономии затрат.

## Результаты исследования

**Показатели клинической эффективности.** Результаты исследований BENCHMRK I, BENCHMRK II и DUET I, DUET II, которые использовались при проведении данного анализа, приведены в табл. 1.

Точка эффективности на 48 неделе использовалась в дальнейшем при проведении промежуточного анализа (1 год), точка эффективности 96 недель использовалась при проведении 2-летнего моделирования (табл. 2).

В модели были учтены основные НЯ, возникшие на фоне терапии ралтегравиром и этравиринем в исследованиях BENCHMRK и DUET. Вероятность их развития показана в табл. 3.

Также при моделировании исходов на 2 года были учтены вероятности развития онкологических и инфекционных заболеваний, которые были взяты из исследований BENCHMRK и DUET (табл. 4).

Таблица 1

Доля пациентов, достигших точки эффективности — снижение уровня вирусной нагрузки до значения РНК ВИЧ <50 копий/мл, в исследованиях BENCHMRK I и BENCHMRK II [4, 10]; DUET I и DUET II [3, 6]

Препарат	Число пациентов, принявших участие в исследовании	Доля пациентов, с уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ > 50 копий/мл,%	
		к 48 неделе терапии	к 96 неделе терапии
Этравирин — DUET I и DUET II	598	60%	57%
Ралтегравир — BENCHMRK I и BENCHMRK II	462	62%	57%

Таблица 2

Число пациентов с РНК ВИЧ > 50 копий/мл в моделируемых когортах в конце 1 и 2 года наблюдения

Моделируемые когорты	Число пациентов в моделируемой когорте	Число пациентов с РНК ВИЧ > 50 копий/мл	
		1 год	2 год
Когорта 1 (этравирин)	1 000	600	570
Когорта 2 (ралтегравир)	1 000	620	570

Таблица 3

Вероятность развития нежелательных явлений на фоне применения препаратов сравнения в клинических исследованиях [3, 4, 6, 10]

Нежелательные явления	Ралтегравир	Этравирин
Диарея	0,043	0,190
Тошнота	0,024	0,150
Головная боль	0,026	0,120
Реакции в месте введения	0,015	0,120
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >300 мг/дл)	0,080	0,090
Повышение АЛТ >5 N	0,043	0,040
Снижение нейтрофилов <750 клеток в мм <sup>3</sup>	0,041	Н.Д.
Повышение амилазы >2 N	0,043	0,100
Фатальные случаи	0,022	0,032
Сыпь	Н.Д.	0,210
Назофарингит	Н.Д.	0,140
Герпес-вирусная инфекция	Н.Д.	0,100

Примечание: Н.Д. — нет данных.

Таблица 4

Вероятность развития различных онкологических и инфекционных заболеваний в исследуемых когортах [3, 4, 6, 10]

Заболевания	Ралтегравир	Этравирин
Не-ходжкинские лимфомы	0,043	0,022
Саркома Капоши	0,022	0,065
Рак прямой кишки и анального канала	0,065	Н.Д.
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,022	Н.Д.
Плоскоклеточный рак кожи	0,043	Н.Д.
Плоскоклеточный рак гортани	0,022	Н.Д.
Болезнь Ходжкина	Н.Д.	0,043
Кандидоз пищевода	Н.Д.	0,043
Инфекция <i>Mycobacterium avium</i>	Н.Д.	0,043
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Н.Д.	0,043
Цитомегаловирусный ретинит	Н.Д.	0,022

Примечание: Н.Д. — нет данных.

Таблица 5

Затраты на лекарственную терапию препаратами этравирин и ралтегравир из расчёта лечения одного пациента в течение 1 года и 2 лет, соответственно

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с учётом НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2 лет, руб.
Этравирин (Интеленс®)	табл. №60, 200 мг	1 таблетка 2 раза в день	17 486,8	21 159,1	257 435,4	514 870,9
Ралтегравир (Исентресс®)	табл. №60, 400 мг	1 таблетка 2 раза в день	34 805,5	42 114,6	512 394,8	1 024 789,6

Таблица 6

Затраты на лекарственную терапию ВИЧ-инфекции моделируемой популяции пациентов числом 1000 человек, с использованием препаратов этравирин и ралтегравир в течение 1 года и 2 лет

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Этравирин (Интеленс®)	257 435 430	514 870 859
Ралтегравир (Исентресс®)	512 394 822	1 024 789 644

Таблица 7

Затраты на закупку препаратов, использующихся в рамках фоновой терапии, в расчёте на одного пациента (лечение в течение одного и двух лет; анализ «влияния на бюджет»)

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2-х лет, руб.
Ламивудин (Амивирен®)	табл. №60, 150 мг	1 таблетка 2 раза в день	520	629,2	7 655,3	15 310,5
Абакавир (Абакавир-АВС®)	табл. №60, 300 мг	1 таблетка 2 раза в день	4 202	4 576,2	55 677,3	111 354,7

Таблица 8

Затраты на закупку препаратов, использующихся в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на 1000 моделируемых пациентов (лечение в течение одного и двух лет; анализ «влияния на бюджет»)

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Ламивудин (Амивирен®)	7 655 267	15 310 533
Абакавир (Абакавир-АВС®)	55 677 343	111 354 687
<b>Итоговые затраты, руб.</b>	<b>63 332 610</b>	<b>126 665 220</b>

Таблица 9

Затраты на закупку препаратов, использующихся в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на одного пациента (лечение в течение одного и двух лет; анализ эффективности затрат)

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2 лет, руб.
Дарунавир (Презиста®)	табл. №60, 600 мг	1 таблетка 2 раза в день	25 237	30 536,8	371 530,7	743 061,4
Ритонавир (Норвир®)	табл. №84, 100 мг	1 таблетка 2 раза в день	5 171	6 256,9	54 375,5	108 751,1
Абакавир (Абакавир-АВС®)	табл. №60, 300 мг	1 таблетка 2 раза в день	4 202	4 576,2	55 677,3	111 354,7
Ламивудин (Амивирен®)	табл. №60, 150 мг	1 таблетка 2 раза в день	520	629,2	7 655,3	15 310,5

Таблица 10

Затраты на закупку препаратов, использующихся в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на 1000 моделируемых пациентов (лечение в течение одного и двух лет; анализ эффективности затрат)

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Дарунавир (Презиста®)	371 530 702	743 061 403
Ритонавир (Норвир®)	54 375 527	108 751 055
Абакавир (Абакавир-АВС®)	55 677 343	111 354 687
Ламивудин (Амивирен®)	7 655 267	15 310 533
<b>Итоговые затраты, руб.</b>	<b>489 238 839</b>	<b>978 477 678</b>

**Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии.** Расчёт стоимости курса лечения сравниваемых препаратов показаны в табл. 5 и 6, затраты на «фоновую» терапию — в табл. 7-10.

Как видно из табл. 6, затраты на закупку этравирина для лечения одного пациента в течение 2-х лет составляют 514 871 руб., в то время как для обеспечения лечения ралтегравиром в течение 2-х лет необходимо 1 024 790 руб. Таким образом, 2-летний курс лечения ралтегравиром оказывается на 99% (или практически в два раза) дороже двухлетнего курса лечения этравирином.

На основании этих данных были рассчитаны затраты, необходимые для обеспечения препаратами сравнения моделируемой когорты пациентов в 1000 человек (табл. 6).

Как видно из табл. 6, в моделируемой когорте пациентов, затраты на лекарственную терапию ралтегравиром оказываются на 509,9 млн руб. выше, чем затраты на этравирин при лечении пациентов в течение 2-х лет.

При проведении анализа «влияния на бюджет» было принято, что в обеих моделируемых популяциях применяется одинаковая схема «фоновой» терапии, затраты на закупку медикаментов для неё показаны ниже, в табл. 7 и 8.

Как видно из табл. 8, затраты лекарственные препараты для «фоновой» терапии для обеспечения лечения каждой из моделируемых когорт пациентов, составили 63,3 млн руб. на 1 год и 126,7 млн руб. на 2 года.

Затраты на закупку медикаментов для «фоновой» терапии, которая использовалась при проведении анализа эффективности затрат, показаны ниже, в табл. 9 и 10.

**Прямые медицинские затраты.** В ходе анализа были определены медицинские затраты, связанные с ведением пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение 1-го года и 2-х лет, включая затраты на подбор терапии, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых [15, 17]. Было принято, что в обеих

Таблица 11

**Прямые медицинские затраты, связанные с ведением пациентов с ВИЧ-инфекцией (без учёта затрат на закупку препаратов для АРТ) в расчёте на одного пациента**

Исследование	Частота проведения исследований		Стоимость одного теста, руб.	Затраты на исследования, проведённые в течение	
	1-й год	2-й год		1-й год, руб.	2-х лет, руб.
Консультация инфекциониста	4	4	522	2 089	4 178
Оценка CD4+	4	4	3 050	12 200	24 400
Вирусная нагрузка ВИЧ	6	4	11 800	70 800	118 000
Тест на резистентность	1	1	8 900	8 900	17 800
Тест на HLA-B*5701	1		1 040	1 040	1 040
Серология HbSAg	1		339	339	339
Серология anti-HCV	1		480	480	480
Серология CMV: Антитела класса IgG к цитомегаловирусу	1		520	520	520
Серология CMV: Антитела класса IgM к цитомегаловирусу	1		670	670	670
Серология токсоплазмоз: Антитела класса IgM к <i>Toxoplasma gondii</i>	1		690	690	690
Серология токсоплазмоз: Антитела класса IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>	1		520	520	520
Клинический анализ крови	2	2	670	1 340	2 680
Общий анализ мочи	2	2	320	640	1 280
Биохимический анализ крови (развёрнутый)	2	2	4 079	8 158	16 316
<b>Итого:</b>				<b>108 386</b>	<b>188 913</b>

**Допущение:** в 1-ый год в связи с назначением нового режима АРТ потребуется 2 дополнительных теста на вирусную нагрузку. Затраты на один развёрнутый биохимический анализ крови, используемый в расчётах ниже, составили 4 079 руб.

когортах затраты на ведение пациентов с ВИЧ-инфекцией и подбором терапии будут одинаковыми.

Необходимые тесты, их периодичность и затраты приведены в табл. 11.

Таким образом, прямые медицинские затраты на ведение одного пациента с ВИЧ-инфекцией, без учёта стоимости закупки препаратов для АРТ, в течение 1-го года составляют 108 386 руб., 2-х лет — 188 913 руб. При ведении популяции из 1000 человек, прямые расходы составят 109,4 млн. руб. и 188,9 млн. руб., соответственно, в течение 1-го года и первых 2-х лет.

Было сделано допущение, что пациенты с пневмониями, вызванными *Mycobacterium avium* и *Pneumocystis jiroveci*, будут госпитализированы в стационар и пролечены в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭС) «Пневмония тяжёлого течения» (затраты составляют — 44 642 руб.). Моделируемые пациенты с развитием герпесвирусной инфекции также проходили лечение в соответствии с МЭС стационарного лечения герпесвирусной инфекции (15 253 руб.), больные с кандидозом пищевода проходили лечение по МЭС по стационарному лечению кандидоза (28 066 руб.).

Было сделано допущение, что моделируемые пациенты с развитием агранулоцитоза, как и лица со снижением нейтрофилов менее 750 в мкл<sup>1</sup>, будут проходить стационарное лечение по поводу агранулоцитоза (119 825 руб. согласно тарифам ТФОМС г. Санкт-Петербурга).

При учёте затрат на лечение злокачественных новообразований и осложнений ВИЧ-инфекции также использовались соответствующие тарифы ТФОМС г. Санкт-Петербурга.

Было показано, что при ведении популяции из 1000 ВИЧ-инфицированных человек, прямые расходы составят 108,4 млн.руб. и 188,9 млн. руб., соответственно, в течение 1-го года и первых 2-х лет.

Прямые затраты на лечение осложнений, онкологических заболеваний и коррекцию побочных эффектов на фоне применения ралтегравира показаны в табл. 12.

Как видно из табл. 12, прямые медицинские затраты на коррекцию НЯ на фоне терапии моделируемой популяции ралтегравиrom составляют 7 472 887 руб.

Прямые затраты на лечение осложнений, онкологических заболеваний и коррекцию НЯ на фоне применения этравирин показаны в табл. 13.

Согласно полученным данным, при использовании препарата этравирин вместо ралтегравира в моделируемой популяции можно добиться снижения первичных затрат на коррекцию НЯ на 3 306 645 руб. в течение 2-х лет.

**Анализ эффективности затрат.** Структура затрат и суммарные затраты на ведение моделируемых когорт пациентов показаны в табл. 14.

С использованием обозначенных выше данных был проведён расчёт показателя эффективности затрат (СЕР) по уровню достижения РНК ВИЧ >50 копий/мл в обеих моделируемых когортах (табл. 15).

В итоге, в расчёте на 1 пациента СЕР по показателю «затраты, необходимые для достижения показателя РНК ВИЧ <50 копий/мл» составляет для этравирин 1 425 101 руб. (первый год) и 2 958 646 руб. (два года), для ралтегравира — 1 790 355 руб. и 3 859 041 руб., соответственно.

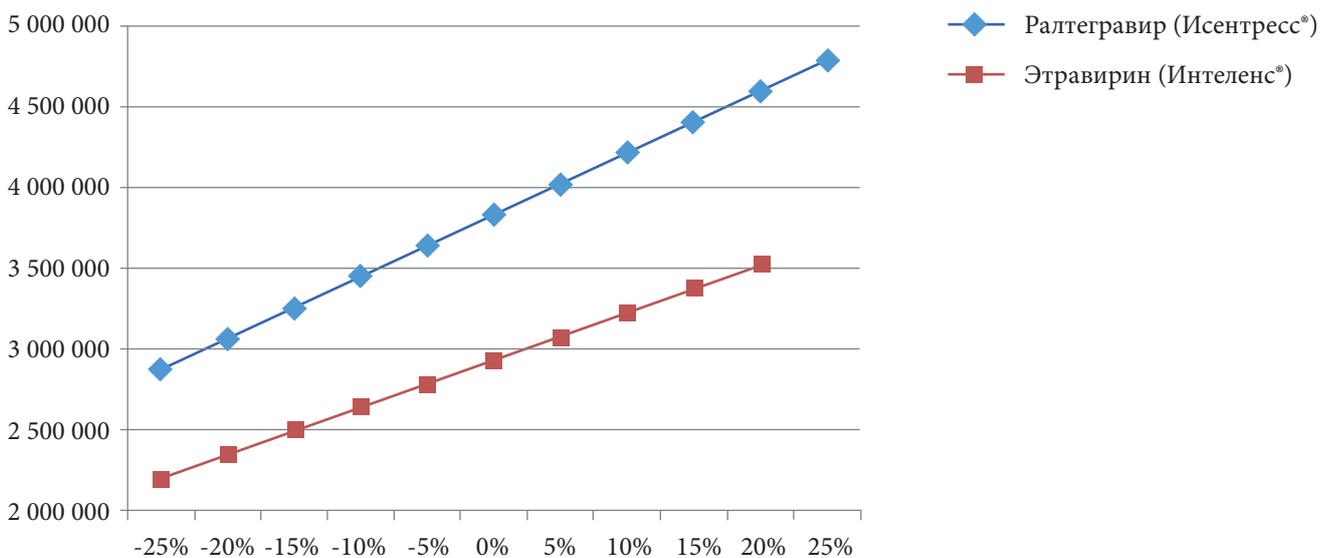


Рис. 2. Графическое представление результатов анализа чувствительности СЕР сравниваемых режимов терапии (отложены на оси ординат) к изменению из цены с шагом в 5%.

Таблица 12

Вероятность развития, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений на фоне терапии ралтегравиром (число пациентов в когорте 1000 чел., горизонт моделирования составляет 2 года)

Нежелательные явления	Вероятность развития НЯ	Количество случаев возникновения НЯ	Затраты на коррекцию НЯ, руб.
Диарея	0,0430	43	22 459
Тошнота	0,0240	24	12 535
Головная боль	0,0260	26	13 580
Реакции в месте введения	0,0150	15	7 835
Гиперхолестеринемия >300 мг/дл	0,0800	80	169 624
Повышение АЛТ >5 N	0,0430	43	174 593
Снижение нейтрофилов <750 клеток в мм <sup>3</sup> (агранулоцитоз)	0,0410	41	4 912 928
Повышение амилазы >2 N	0,0430	43	212820
Не-ходжкинские лимфомы	0,0043	5	549 000
Саркома Капоши	0,0022	3	117 266
Рак прямой кишки и анального канала	0,0065	7	727 510
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,0022	3	329 400
Плоскоклеточный рак кожи	0,0043	5	30 230
Плоскоклеточный рак гортани	0,0022	3	154 881
<b>Итого:</b>			<b>7 472 887</b>

Таблица 13

Вероятность развития, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений на фоне терапии этравиринем (число пациентов в когорте 1000 чел., горизонт моделирования составляет 2 года)

Нежелательные явления	Вероятность развития НЯ	Количество случаев возникновения НЯ	Затраты на коррекцию НЯ, руб.
Диарея	0,1900	190	99 237
Тошнота	0,1500	150	78 345
Головная боль	0,1200	120	62 676
Реакции в месте введения	0,1200	120	62 676
Гиперхолестеринемия >300 мг/дл	0,0900	90	190 827
Повышение АЛТ >5 N	0,0400	40	162 412
Повышение амилазы >2 N	0,1000	100	494 930
Фатальные случаи	0,0320	32	-
Сыпь	0,2100	210	109 683
Назофарингит	0,1400	140	146 244
Герпес-вирусная инфекция	0,1000	100	1 525 300
Не-ходжкинские лимфомы	0,0022	2	219 600
Саркома Капоши	0,0065	6	234 533
Болезнь Ходжкина	0,0043	4	270 340
Кандидоз пищевода	0,0043	4	112 262
Инфекция <i>Mycobacterium avium</i>	0,0043	4	178 570
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>	0,0043	4	178 570
Цитомегаловирусный ретинит	0,0022	2	4 478
<b>Итого:</b>			<b>4 166 243</b>

Примечание. Было сделано допущение, что фатальные случаи не будут сопряжены с дополнительными расходами.

Таблица 14

Структура затрат и суммарные затраты на ведение моделируемых когорт пациентов  
(затраты приведены на 1000 человек)

Затраты	Этравирин		Ралтегравир	
	Горизонт планирования			
	1 год	2 года	1 год	2 года
Затраты на лекарственную терапию препаратами сравнения, руб.	257 435 430	514 870 859	512 394 822	1 024 789 644
Затраты на «фоновую» терапию, руб.	489 238 839	978 477 678	489 238 839	978 477 678
Затраты на ведение пациентов с ВИЧ согласно рекомендациям, руб.	108 386 200	188 913 400	108 386 200	188 913 400
Затраты на коррекцию НЯ, руб.	-	4 166 243	-	7 472 887
<b>Суммарные прямые затраты, руб.</b>	<b>855 060 469</b>	<b>1 686 428 180</b>	<b>1 110 019 861</b>	<b>2 199 653 609</b>

Таблица 15

Анализ эффективности затрат в сравниваемых моделируемых когортах, состоящих из 1000 пациентов с горизонтом моделирования 1 год и 2 года

Показатель	Этравирин		Ралтегравир	
	Горизонт моделирования			
	1 год	2 года	1 год	2 года
Суммарные прямые затраты, руб.	855 060 469	1 686 428 180	1 110 019 861	2 199 653 609
Эффективность, выраженная в числе пациентов достигших уровня РНК <50 копий/мл	600	570	620	570
<b>CER, руб.</b>	<b>1 425 101</b>	<b>2 958 646</b>	<b>1 790 355</b>	<b>3 859 041</b>
	<b>доминирует</b>			

**Примечание:** при проведении промежуточного анализа с горизонтом моделирования равным 1 году, не учтены затраты на лечение осложнений ввиду отсутствия подробных данных и их относительно небольшой частоты развития.

В том случае, если в расчёт принимаются только затраты на закупку препаратов сравнения, CER моделируемых когорт (1000 пациентов) для этравирина 429 059 руб. (первый год) и 903 282 руб. (два года), для ралтегравира — 826 443 руб. и 1 797 877 руб., соответственно (в расчёте на 1-го пациента).

Таким образом, проведённый анализ показал, что препарат этравирин (Интеленс®) значительно превосходит ралтегравир (Исентресс®) по показателю эффективности затрат, необходимые для достижения целевого показателя эффективности — снижение вирусной нагрузки до уровня РНК ВИЧ <50 копий/мл у ралтегравира, оказываются на 26% выше в первый год и на 30% выше при расширении горизонта планирования до двух лет.

**Анализ чувствительности.** Анализ чувствительности показал достаточную стабильность полученных результатов проведённого фармакоэкономического анализа. Было показано, что этравирин (Интеленс®) является клинико-эконо-

мически выгодной альтернативой даже при допущении, когда его стоимость увеличена на 15% вместе с одновременным уменьшением стоимости ралтегравира (Исентресс®) на 15%.

Результаты анализа чувствительности представлены графически на рис. 2.

В группе этравирина суммарные затраты на ведение моделируемой когорты пациентов составили 429,154 млн. руб. в первый год (без учёта затрат на коррекцию НЯ) и 834,615 млн. руб. за два года (с учётом затрат на коррекцию НЯ). Затраты на одного пациента в первый год и за два года составили, соответственно, 429 154 руб. и 834 615 руб.

В группе ралтегравира суммарные затраты на ведение моделируемой когорты пациентов составили 684,113 млн руб. в первый год (без учёта затрат на коррекцию НЯ) и 1 347,841 млн. руб. за два года (с учётом затрат на коррекцию НЯ). Затраты на одного пациента в первый год и за два года составили соответственно 684 113 руб. и 1 347 841 руб.

Таким образом, при применении этравирина вместо ралтегравира даёт экономию бюджетных затрат в размере 254,959 млн руб. в течение первого года лечения (или 254 959 руб. на 1-го пролеченного пациента) и 513,225 млн руб. (513 225 руб. на 1-го пролеченного пациента) за два года терапии.

Анализ затрат показывает, что при применении двух сравниваемых режимов терапии преобладают затраты на закупку медикаментов для лечения ВИЧ-инфекции. При этом затраты на этравирин при использовании его в схеме терапии 2-ой линии составляют 60% в общей структуре затрат, а при использовании ралтегравира — 75%.

### Обсуждение

Препараты для лечения ВИЧ-инфекции второй линии АРТ этравирин и ралтегравир показали высокую эффективность в сериях исследований DUET I, II и BENCHMRK I, II, сегодня они являются одними из наиболее перспективных средств лечения ВИЧ-инфекции.

Клинико-экономическая эффективность АРТ в настоящее время играет одну из основных ролей при выборе препаратов для централизованной закупки с целью обеспечения качественного лечения ВИЧ-инфекции. Это обстоятельство обуславливало необходимость проведения настоящего фармакоэкономического исследования.

И этравирин, и ралтегравир изучались на фоне применения усиленной ритонавиром терапии ингибитором протеазы в сочетании с НИОТ, что и обусловило выбор вышеозначенной «фоновой» терапии в моделируемых популяциях. Следует подчеркнуть, что в данные исследования включались пациенты с мультирезистентностью ВИЧ, развившейся в процессе смены нескольких линий АРТ.

Включённые в исследования DUET I, II и BENCHMRK I, II, пациенты были сопоставимы по клиническому профилю, единственным существенным различием была частота использования в составе «фоновой» терапии дарунавира/ритонавира. Тогда как в исследованиях DUET все пациенты получали фоновые дарунавира/ритонавира, то в исследованиях BENCHMRK эти препараты получали менее половины пациентов. Корректность использования в данном клинико-экономическом анализе данных по эффективности, полученных из исследований DUET и BENCHMRK обусловлена тем, что ралтегравир и этравирин в целом

демонстрируют сходную эффективность в иных клинических исследованиях при различных режимах «фоновой» терапии.

### Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений. Наиболее важным является отсутствие прямого сравнения данных терапии этравирином и ралтегравиром. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

При выборе АРВ в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом непрямом сравнении терапии, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, и сопутствующие заболевания, а также то, какие АРВ пациент принимал ранее.

### Основные выводы

Проведённое фармакоэкономическое исследование показало, что этравирин (Интеленс®), применяемый для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами, обладает значительно более высокой клинико-экономической эффективностью, чем ралтегравир (Исентресс®), — при равной клинической эффективности.

Применение этравирина позволяет добиться значительной экономии бюджетных средств — 254 959 руб. на одного пациента прошедшего лечение в течение 1 года и 513 225 руб. на одного пациента в течение 2-х лет, в сравнении с ралтегравиром. Немаловажно, что снижение нагрузки на бюджет достигается как ввиду экономии средств на закупке этравирина, так и благодаря уменьшению затрат на коррекцию НЯ.

Таким образом, замещение ралтегравира на этравирин, в допустимых клинических случаях, позволяет оптимизировать расходы на лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Приоритетная закупка препарата этравирина (Интеленс®) в ходе аукционов и тендеров как на федеральном, так и на региональном уровне может способствовать оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения, а также повышению качества медицинской помощи при такой социально-значимой патологии, как ВИЧ-инфекция.

## Литература

1. *Cahn P, et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority (SAILING study). // *Lancet* 2013; 382: 700—08.
2. *Elion R.* A Randomized Phase 3 Study Comparing Once-Daily Elvitegravir With Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Experienced Subjects With HIV-1 infection: 96-Week Results. // *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:494—497.
3. *Eron J, et al.* Clinical endpoints reduced through etravirine use in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled 96-week results from the Phase III DUET trials. Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19—22 July 2009.
4. *Eron J, et al.* Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. // *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 587—96.
5. *Jamison D.T., Jamison J.S.* Discounting. 4. 2003. Bethesda, Fogarty International Center, National Institute of Health. Disease Control Priority Project Working Paper.
6. *Katlama C, et al.* Short communication Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. // *Antiviral Therapy* 2010, vol. 15, no. 7, pp. 1045—1052.
7. *López-Cortés L, et al.* Clinical and Virological Efficacy of Etravirine Plus Two Active Nucleos(t)ide Analogs in an Heterogeneous HIV-Infected Population. // *PLOS one* (2014): e97262.
8. *Martinez E, et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. // *Aids* 24.11 (2010): 1697-1707.
9. *Nguyen A, et al.* A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). // *Aids* 25.12 (2011): 1481-1487.
10. *Steigbigel R, et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir Combined with Optimized Background Therapy in Treatment Experienced Patients with Drug Resistant HIV Infection: Week 96 Results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III Trials. // *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:605—12.
11. *Steigbigel R, et al.* Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection. // *N Engl J Med* 2008; 359:339-354.
12. Генеральное тарифное соглашение ФОМС Санкт-Петербурга, 2015 год. [http://www.spboms.ru/kiop/main?page\\_id=338](http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338) (по состоянию на 24.05.2015).
13. Государственный реестр лекарственных средств, по состоянию на 24.05.2015 г. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
14. Интернет-сайт независимой лаборатории «Инвитро», по состоянию на 24.05.2015 г. <http://invitro.ru>.
15. *Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимица В.Н. и соавт.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М., 2013, 68 стр.
16. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104).
17. Рекомендации ЕАКС, версия 7.01, ноябрь 2013 г.
18. Сайт Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. <http://www.hivrussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf>.