

Терапия хронического гепатита С: затраты и эффективность

А.В. Рудакова, Ю.В. Лобзин
НИИ детских инфекций,
Санкт-Петербург

Гепатит С - социально значимое заболевание, представляющее опасность для окружающих

Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715

"Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих"

С изменениями и дополнениями от 13 июля 2012 г.

Перечень социально значимых заболеваний

Код заболеваний по МКБ-10*	Наименование заболеваний
1. A 15 - A 19	туберкулез
2. A 50 - A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
3. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
4. B 17.1; B 18.2	гепатит С
5. B 20 - B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
6. C 00 - C 97	злокачественные новообразования
7. E 10 - E 14	сахарный диабет
8. F 00 - F 99	психические расстройства и расстройства поведения
9. I 10 - I 13.9	болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих

Код заболеваний по МКБ-10*	Наименование заболеваний
1. B 20 - B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
2. A 90 - A 99	вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки
3. B 65 - B 83	гельминтозы
4. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
5. B 17.1; B 18.2	гепатит С
6. A 36	дифтерия
7. A 50 - A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
8. A 30	лепра
9. B 50 - B 54	малярия
10. B 85 - B 89	педикулез, акариаз и другие инфекации
11. A 24	сап и мелиоидоз
12. A 22	сибирская язва
13. A 15 - A 19	туберкулез
14. A 00	холера
15. A 20	чума

Основные причины смертности

[WHO GBD Report 2010, Lozano et al., Lancet 2012, 380]

- HCV инфекция повышает риск развития цирроза в 80 раз
- У 74% пациентов смерть наступает в возрасте 47 – 64 лет
- Сокращение средней продолжительности жизни на 15 лет

№12

№12

№16

№24

1990		2010		
Mean rank (95% UI)	Disorder	Disorder	Mean rank (95% UI)	% change (95% UI)
1-0 (1 to 2)	1 Ischaemic heart disease	1 Ischaemic heart disease	1-0 (1 to 1)	35 (29 to 39)
2-0 (1 to 2)	2 Stroke	2 Stroke	2-0 (2 to 2)	26 (14 to 32)
3-0 (3 to 4)	3 Lower respiratory infections	3 COPD	3-4 (3 to 4)	-7 (-12 to 0)
4-0 (3 to 4)	4 COPD	4 Lower respiratory infections	3-6 (3 to 4)	-18 (-24 to -11)
5-0 (5 to 5)	5 Diarrhoea	5 Lung cancer	5-8 (5 to 10)	48 (24 to 61)
6-1 (6 to 7)	6 Tuberculosis	6 HIV/AIDS	6-4 (5 to 8)	396 (323 to 465)
7-3 (7 to 9)	7 Preterm birth complications	7 Diarrhoea	6-7 (5 to 9)	-42 (-49 to -35)
8-6 (7 to 12)	8 Lung cancer	8 Road injury	8-4 (5 to 11)	47 (18 to 86)
9-4 (7 to 13)	9 Malaria	9 Diabetes	9-0 (7 to 11)	93 (68 to 102)
10-4 (8 to 14)	10 Road injury	10 Tuberculosis	10-1 (8 to 13)	-18 (-35 to -3)
10-8 (8 to 14)	11 Protein-energy malnutrition	11 Malaria	10-3 (6 to 13)	21 (-9 to 56)
12-8 (11 to 16)	12 Cirrhosis	12 Cirrhosis	11-8 (10 to 14)	33 (25 to 41)
13-2 (9 to 18)	13 Stomach cancer	13 Stomach cancer	13-2 (9 to 18)	-28 (-39 to -17)
15-6 (12 to 20)	14 Self-harm	14 Hypertensive heart disease	14-2 (12 to 18)	48 (39 to 56)
15-8 (13 to 19)	15 Diabetes	15 Preterm birth complications	14-4 (12 to 18)	28 (-7 to 17)
16-1 (12 to 20)	16 Congenital anomalies	16 Liver cancer	16-9 (14 to 20)	63 (49 to 78)
16-9 (13 to 20)	17 Neonatal encephalopathy*	17 Neonatal encephalopathy*	17-1 (13 to 20)	-24 (-33 to -15)
18-3 (14 to 22)	18 Hypertensive heart disease	18 Chronic kidney disease	17-4 (15 to 21)	82 (65 to 95)
21-1 (6 to 44)	19 Measles	19 Colorectal cancer	18-5 (15 to 21)	46 (36 to 63)
21-1 (12 to 36)	20 Neonatal sepsis	20 Other cardiovascular and circulatory	19-7 (18 to 21)	46 (40 to 55)
21-3 (19 to 26)	21 Colorectal cancer	21 Protein-energy malnutrition	21-5 (19 to 25)	-32 (-42 to -21)
21-6 (18 to 26)	22 Meningitis	22 Falls	23-3 (21 to 29)	56 (20 to 84)
22-2 (21 to 26)	23 Other cardiovascular and circulatory	23 Congenital anomalies	24-4 (21 to 29)	-22 (-40 to -3)
23-7 (20 to 28)	24 Liver cancer	24 Neonatal encephalopathy*	24-4 (21 to 30)	-20 (-33 to -2)
23-8 (20 to 27)	25 Rheumatic heart disease	25 Neonatal sepsis	25-1 (15 to 35)	-3 (-25 to 27)
	27 Chronic kidney disease	29 Meningitis		
	30 Falls	33 Rheumatic heart disease		
	35 HIV/AIDS	62 Measles		

■ Communicable, maternal, neonatal, and nutritional disorders
■ Non-communicable diseases
■ Injuries

— Ascending order in rank
--- Descending order in rank

Заболееваемость ХГС в мире

Country	Income Classification	Most Prevalent Genotypes	Anti-HCV ^a , %	No. Infected
China	Upper-middle	1, 2, 6	2.2	29 791 212
India	Lower-middle	1, 3	1.5	18 216 960
Egypt	Lower-middle	4	14	11 826 360
Indonesia	Lower-middle	1, 2	3.9	9 436 986
Pakistan	Lower-middle	3	5.9	9 422 402
Russia	Upper-middle	1, 3	4.1	5 796 498
United States	High	1, 2, 3	1.8	5 367 834
Democratic Republic of Congo	Low	4	6.4	4 010 240
Nigeria	Lower-middle	1, 2	2.1	3 323 439
Japan	High	1, 2	2.4	3 058 008
Cameroon	Lower-middle	1, 2, 4	13.8	2 754 204
Brazil	Upper-middle	1, 3	1.4	2 609 670
Uganda	Low	1, 4	6.6	2 230 536
Philippines	Lower-middle	1	2.2	1 932 854
Italy	High	1, 2	3.2	1 923 136
Ukraine	Lower-middle	1	4.0	1 864 840
Uzbekistan	Lower-middle	1, 3	6.5	1 774 955
Turkey	Upper-middle	1	2.2	1 549 108
Ethiopia	Low	1, 2, 4	1.9	1 500 734
Thailand	Upper-middle	1, 3, 6	2.2	1 499 058
World's population			2%–3%	160–180 million

Заболеваемость ХВГ в РФ

Структура заболеваемости ХВГ:

НСV – 74,7% (39,1 на 100 000 населения)

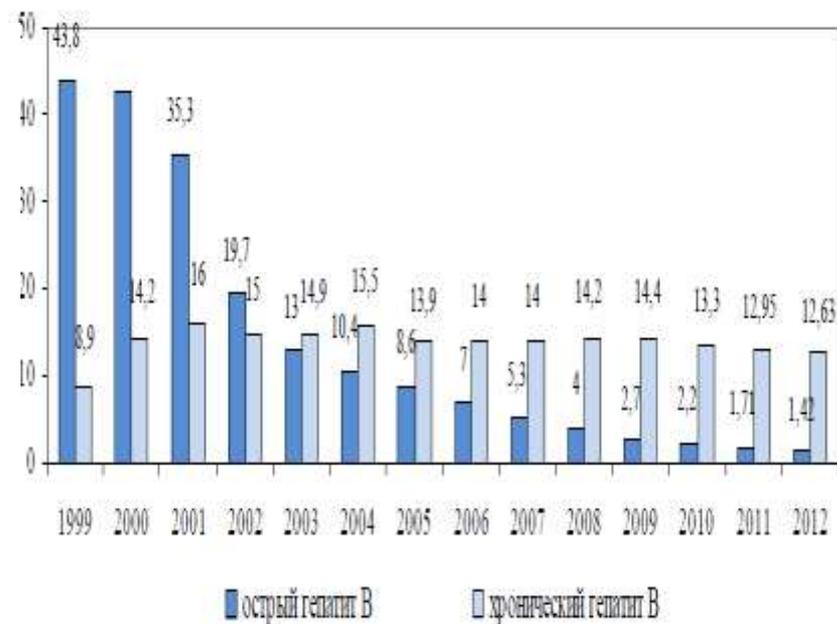
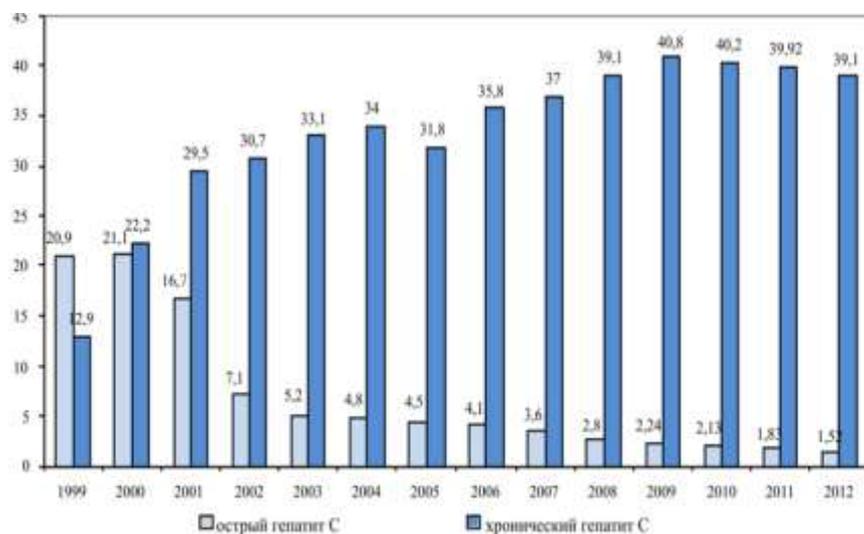
НВV – 24,2% (12,63 на 100 000 населения)

Другие – 1,1%

Вакцинировано в 2012 г.

Всего - 5 646 928

Детей – 1 717 159



**Особенности эпидемиологии HCV инфекции:
Высокая заболеваемость среди лиц трудоспособного
возраста
> 2 млн случаев в РФ
> 100 000 чел. в Санкт-Петербурге**

Население РФ (01.01.2012)	143,1 млн. чел.
Частота выявления анти-HCV	4,1%
Оценочное число случаев анти-HCV	5,9 млн
Частота перехода в хроническую форму	60%-80%
Оценочное число случаев ХГС	3,6-4,7 млн
Количество новых случаев в год	свыше 43 000

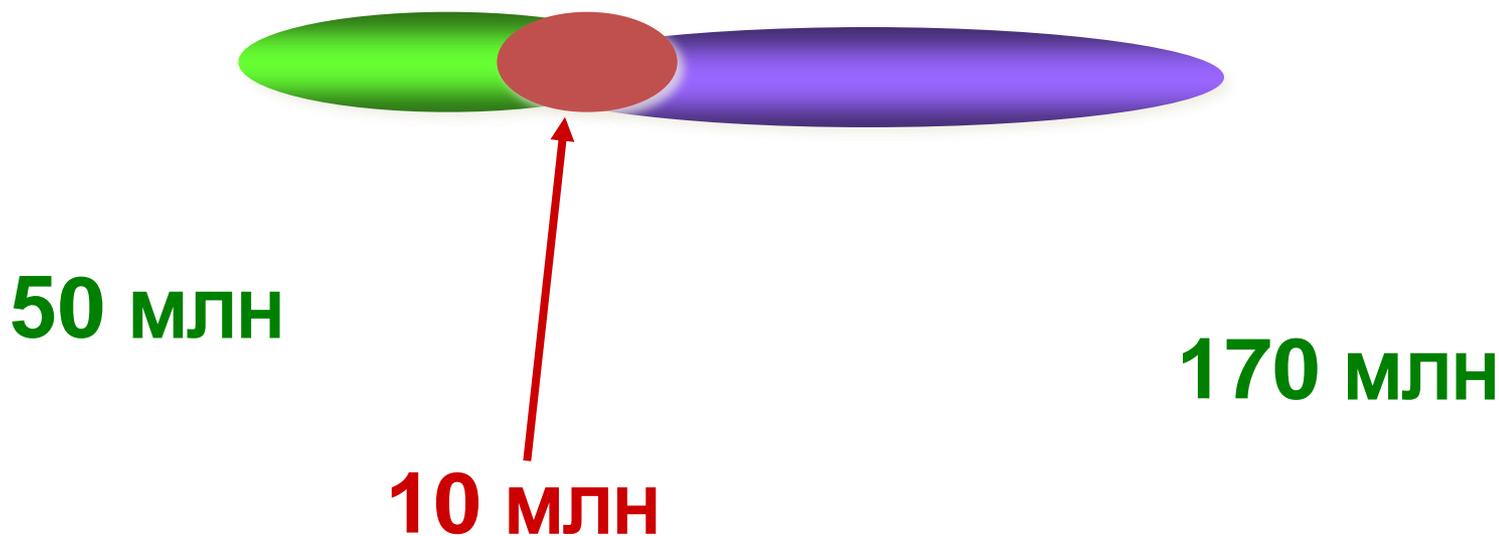


**ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора
Референс центр по мониторингу
за вирусными гепатитами**

Количество пациентов с ВИЧ и ХГС

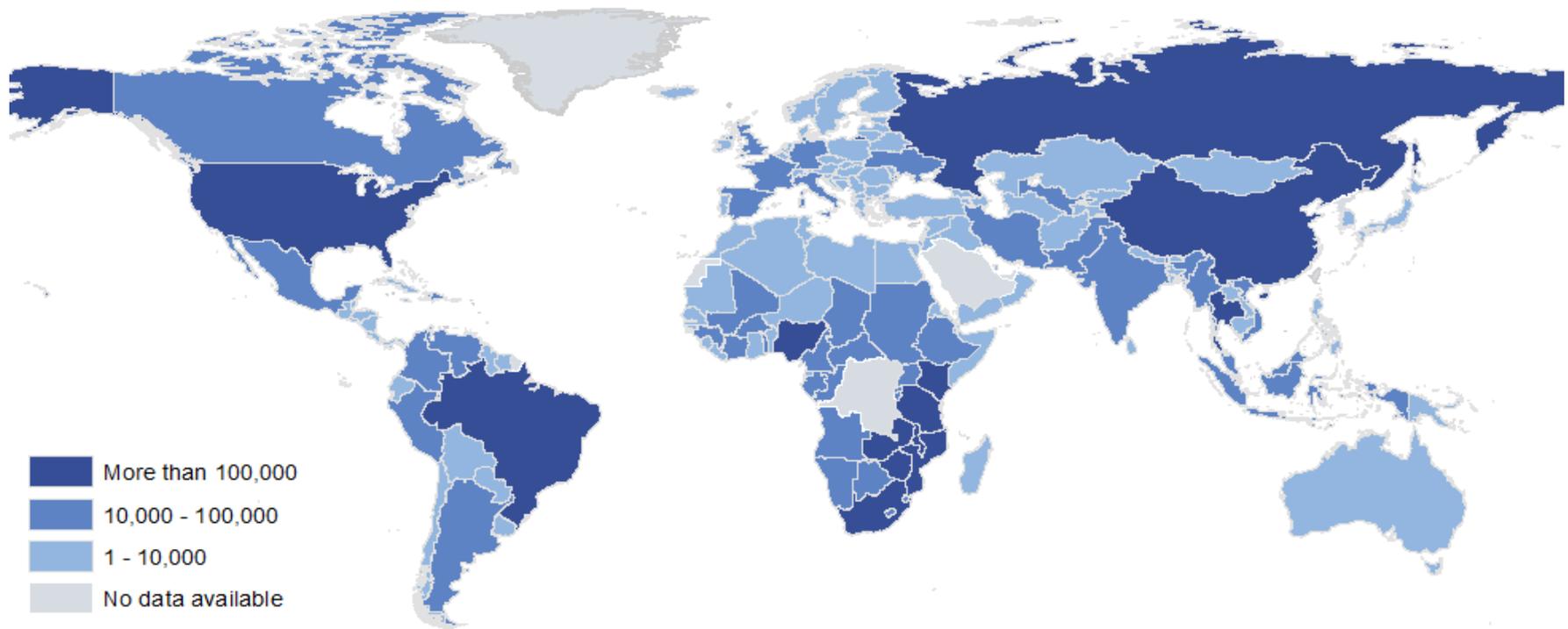
ВИЧ

ХГС



Заболеваемость ВИЧ/ХГС (2013)

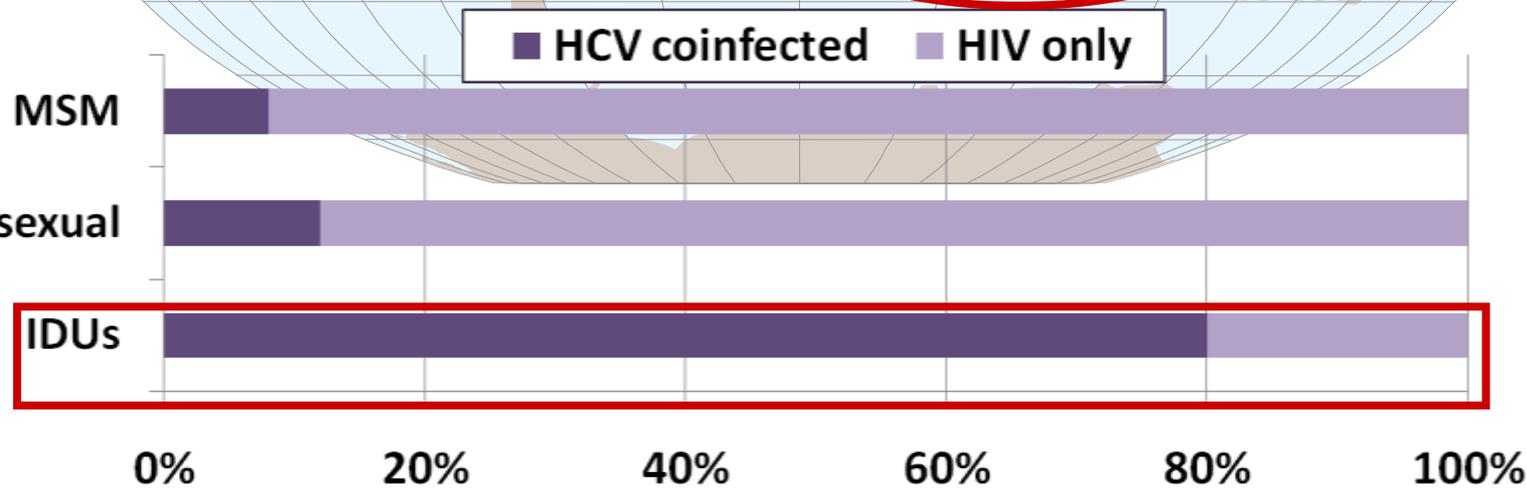
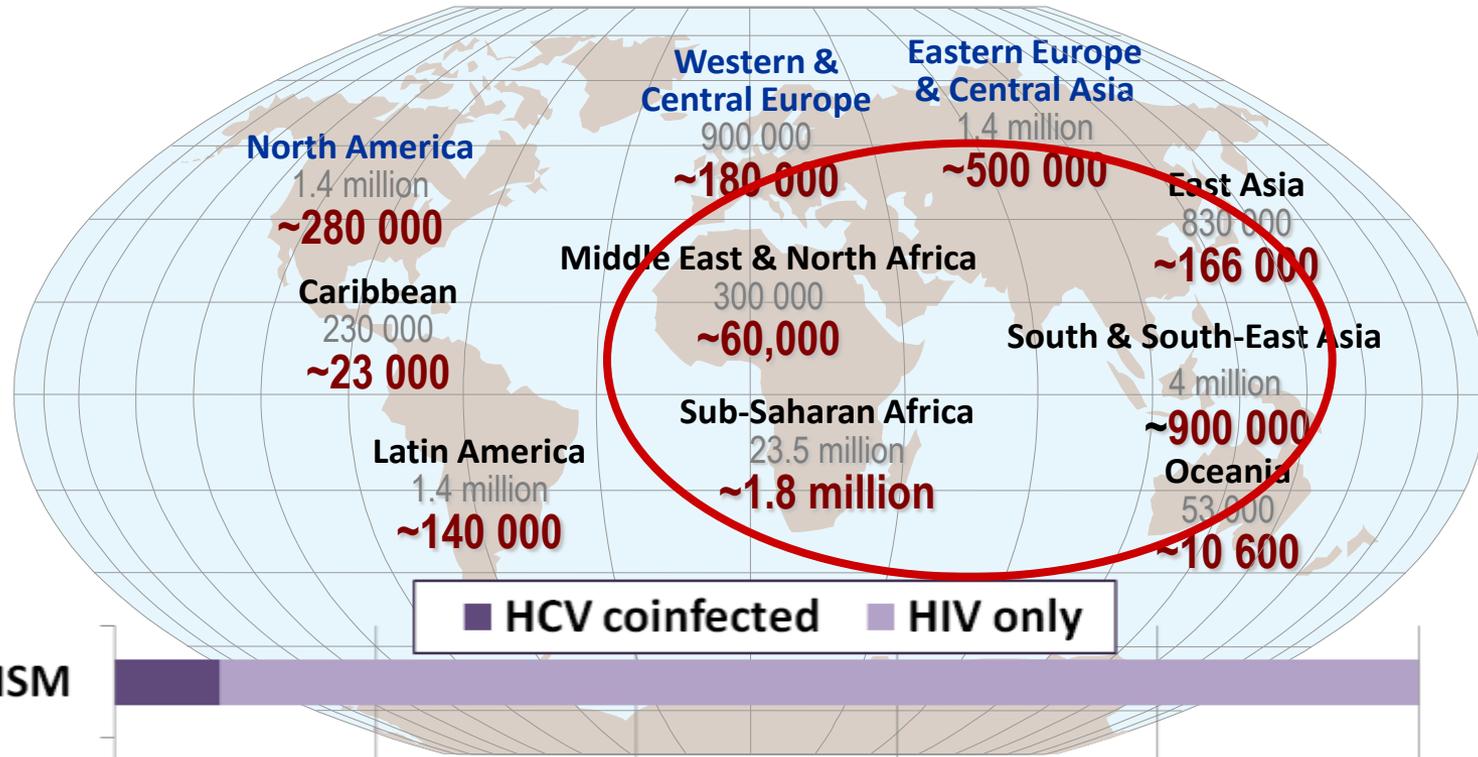
HIV and Hepatitis C:
Number of HIV+ Individuals with HCV Co-infection, by Country



Коинфекция ВИЧ/ХГС

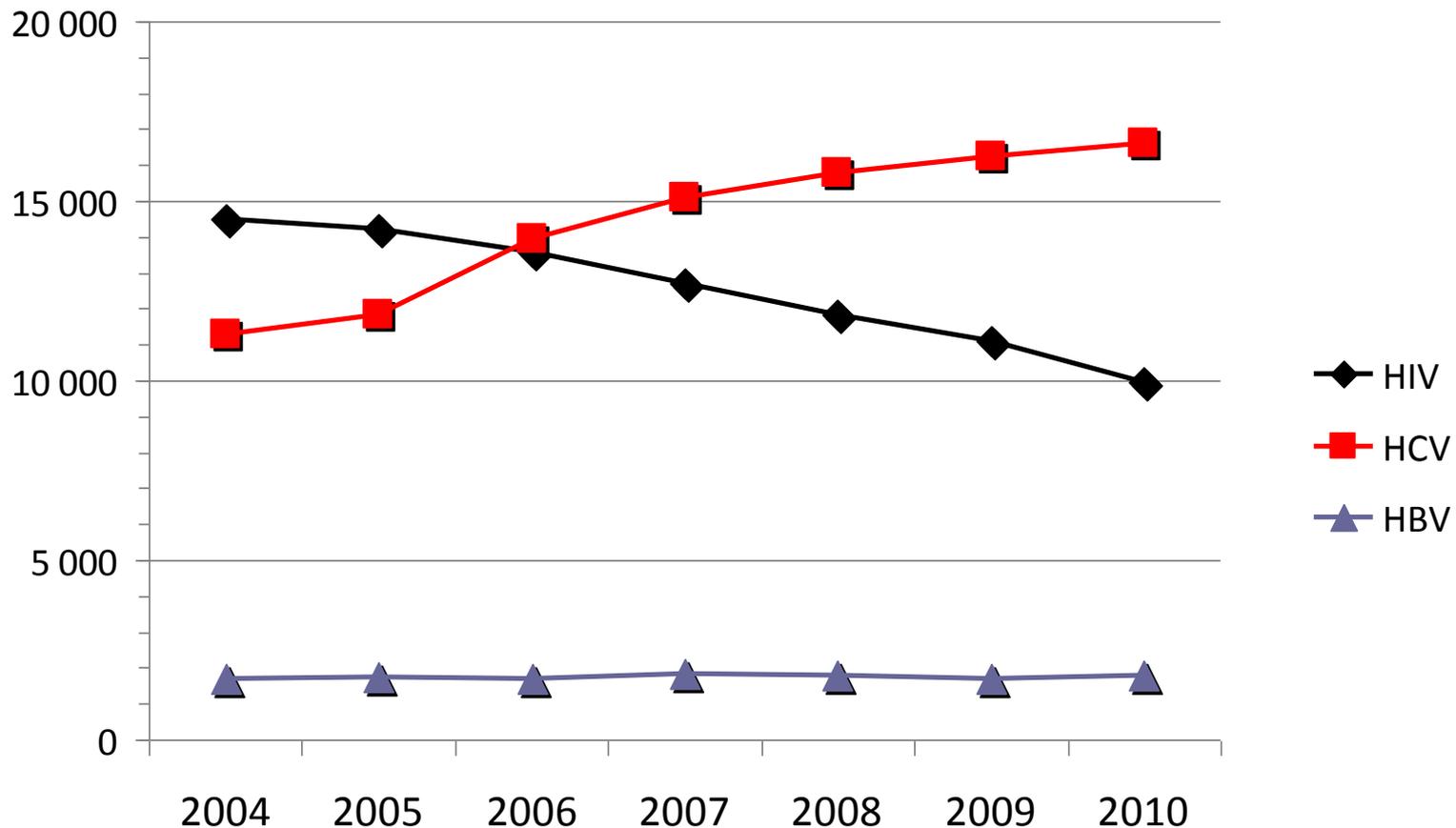
34 million HIV infected

4-5 million co-infected with HCV*



Rockstroh JID 2005; Sulkowski Ann Intern Med 2003; Alter Hepatology 2006; Rotman J Virol 2009; Aceijas Sex Trans Inf 2006; Aceijas Int J Drug Policy 2007; *Where data was not available, # of HIV/HCV co-infected estimated based on distribution of HIV infections by risk group

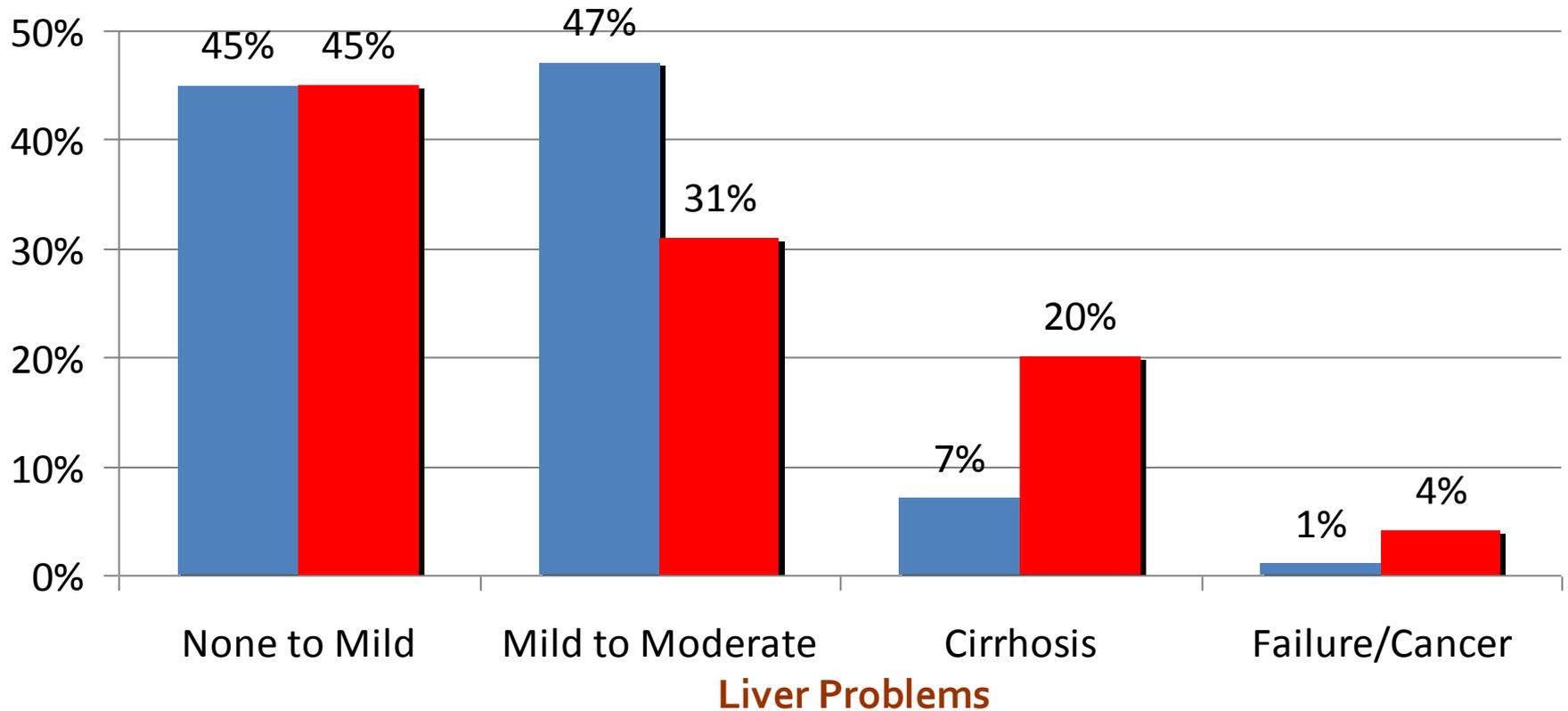
Смертность от ХВГ и ВИЧ (США)



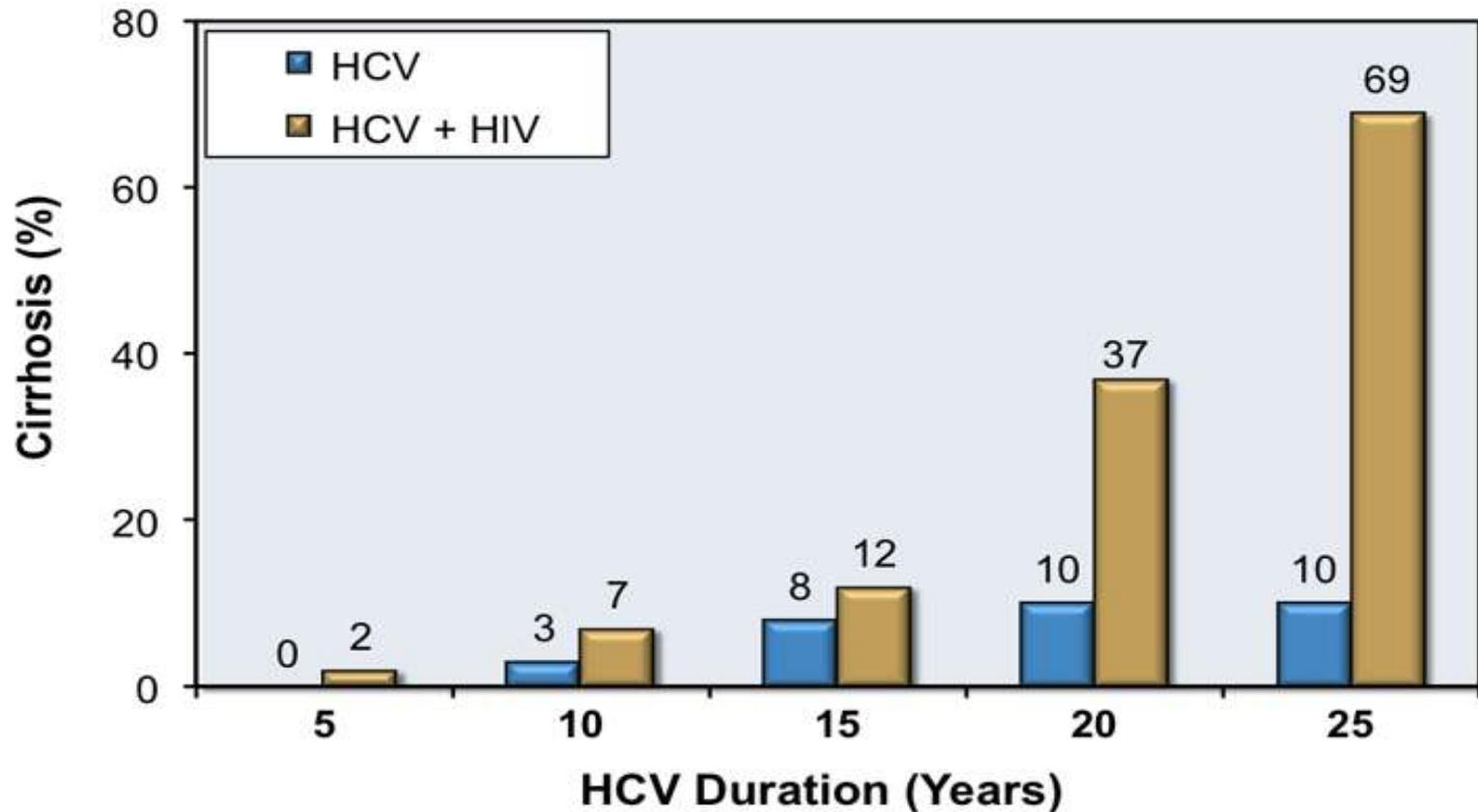
Source: Centers for Disease Control

ХГС без лечения: клинические последствия

■ After 20 Years ■ After 40 Years



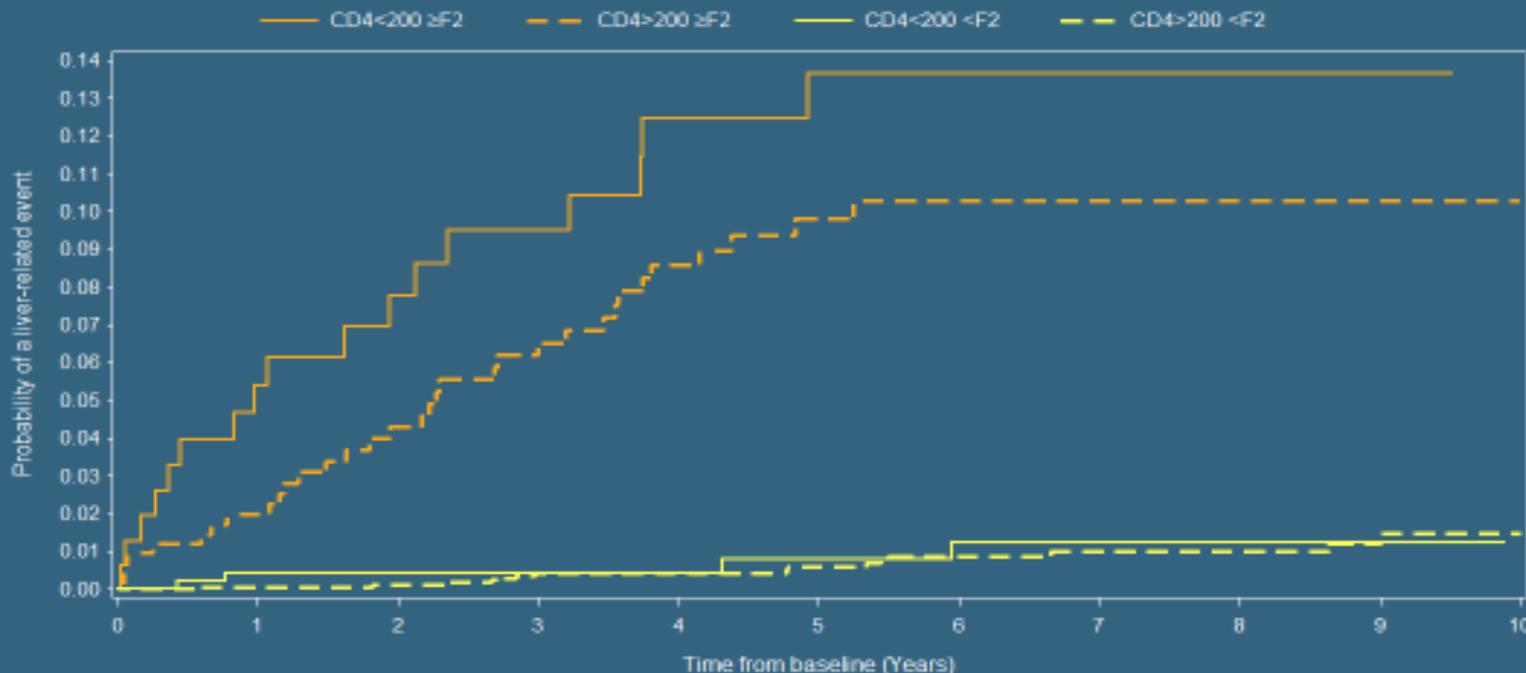
Влияние ВИЧ на вероятность развития цирроза при ХГС



Влияние ВИЧ на прогрессирование ХГС

Figure 1

Kaplan-Meier plot of time to LRD stratified by baseline CD4 and liver fibrosis



N under follow-up for CD4 < 200 ≥ F2, CD4 > 200 ≥ F2, CD4 < 200 < F2 and CD4 > 200 < F2, respectively

163	73	32
441	198	60
524	244	95
2250	1122	344

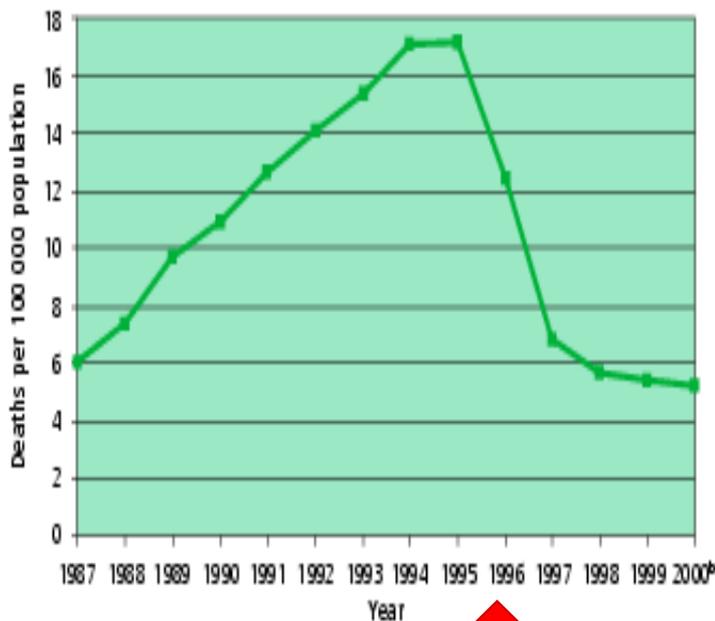
Log-rank test for strata separation: $P < 0.0001$

Liver-related death among HIV/HCV coinfecting individuals, implications for the era of directly acting antivirals

D Grint¹, L Peters², A Rakmanova³, J K Rockstroh⁴, I Karpov⁵, M Galli⁶, P Domingo⁷, O Kirk², J D Lundgren², A Mocroft¹ for EuroSIDA in EuroCoord

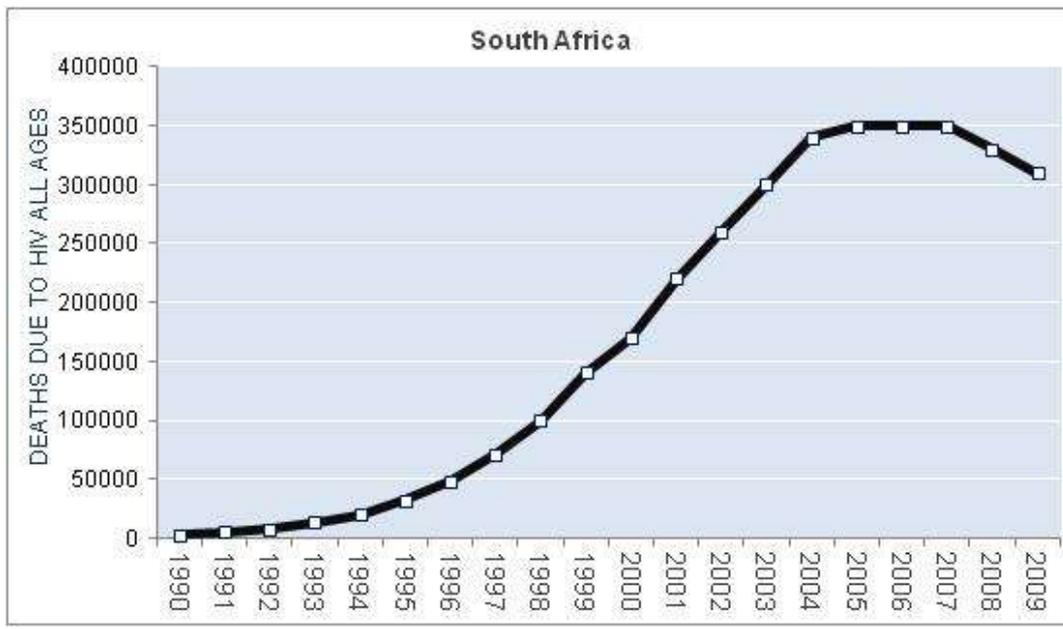
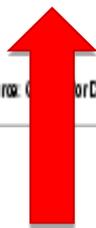
Как влияет доступность терапии на прогноз?

Figure 3.1 Trends in age-adjusted* rate of death from HIV infection, USA, 1987–2000



^a Using the year 2000 US standard population.
^b Preliminary mortality data for 2000.

Source: [Centers for Disease Control and Prevention](#).

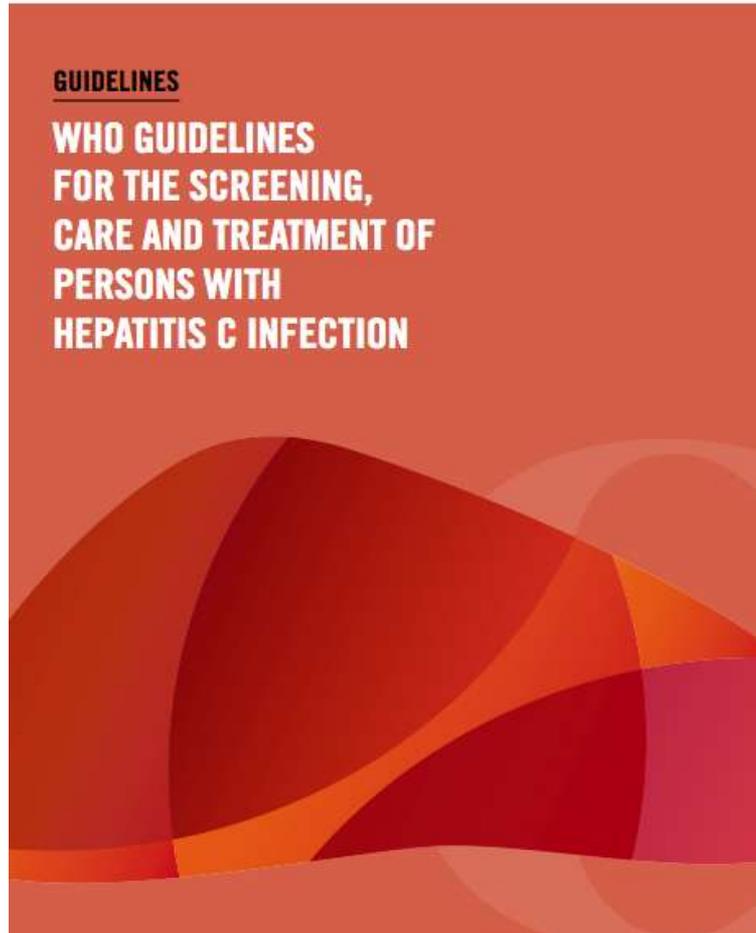


ВОЗ: Рекомендации по диагностике и терапии ХГС (2014)

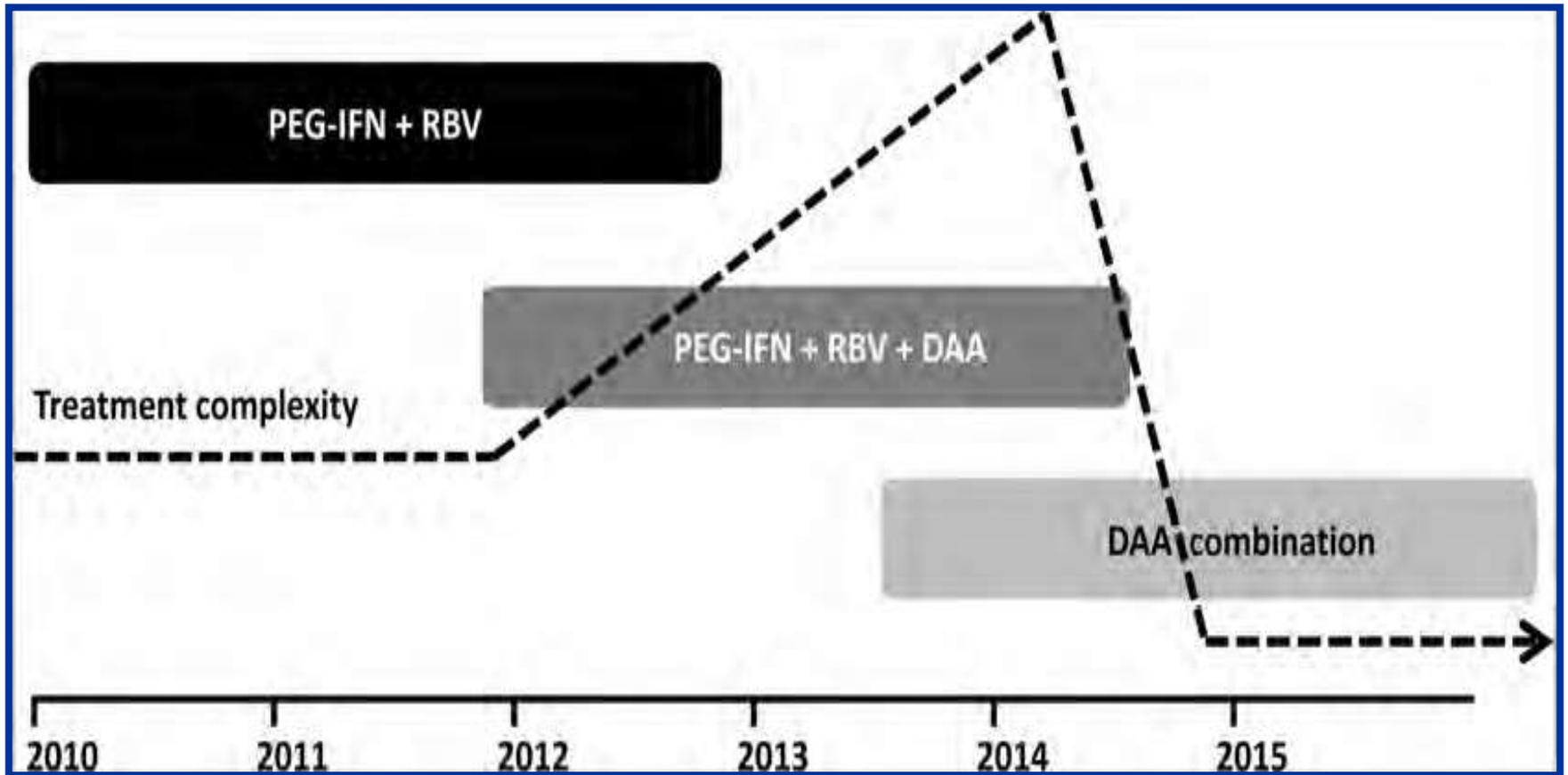


GUIDELINES

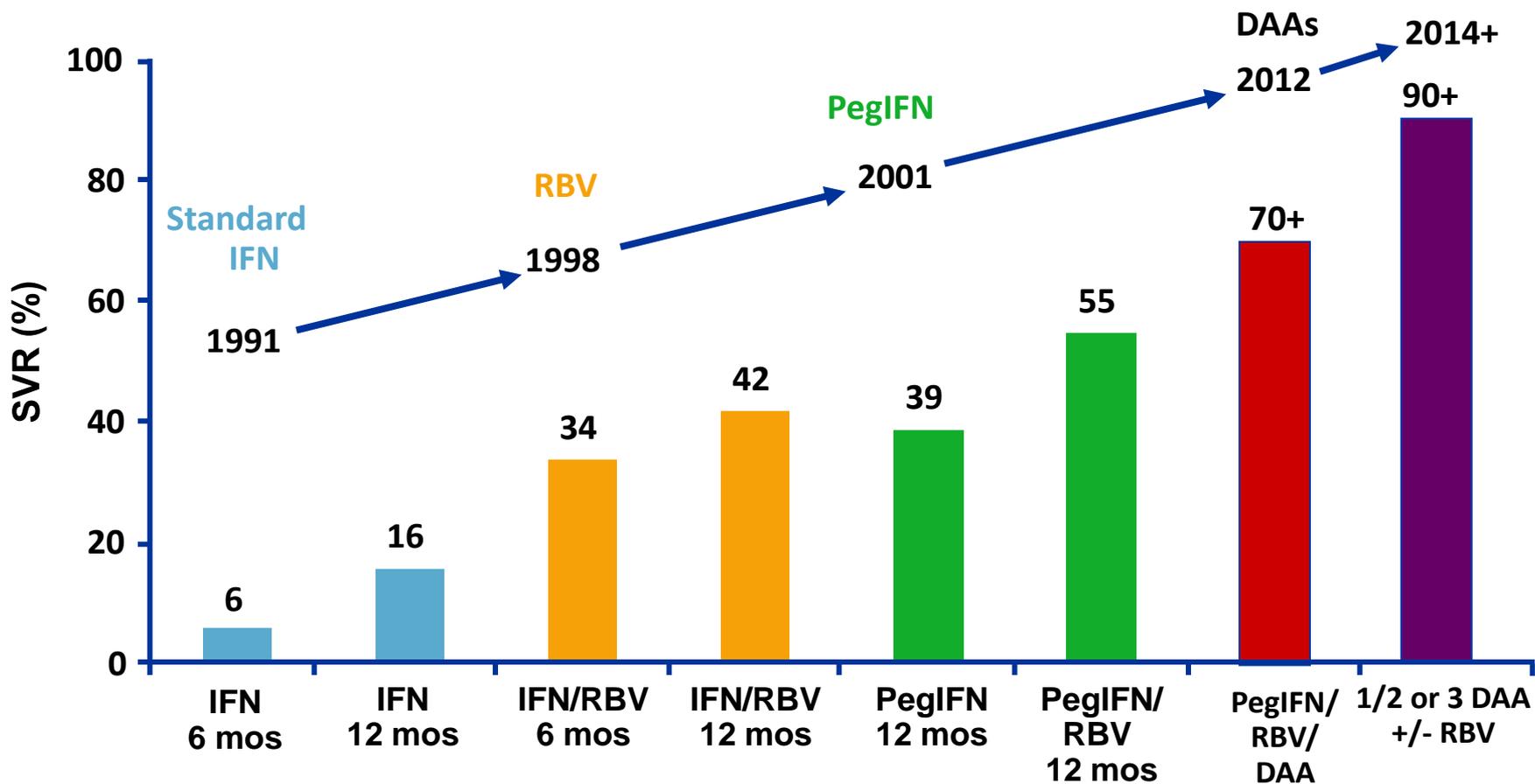
**WHO GUIDELINES
FOR THE SCREENING,
CARE AND TREATMENT OF
PERSONS WITH
HEPATITIS C INFECTION**



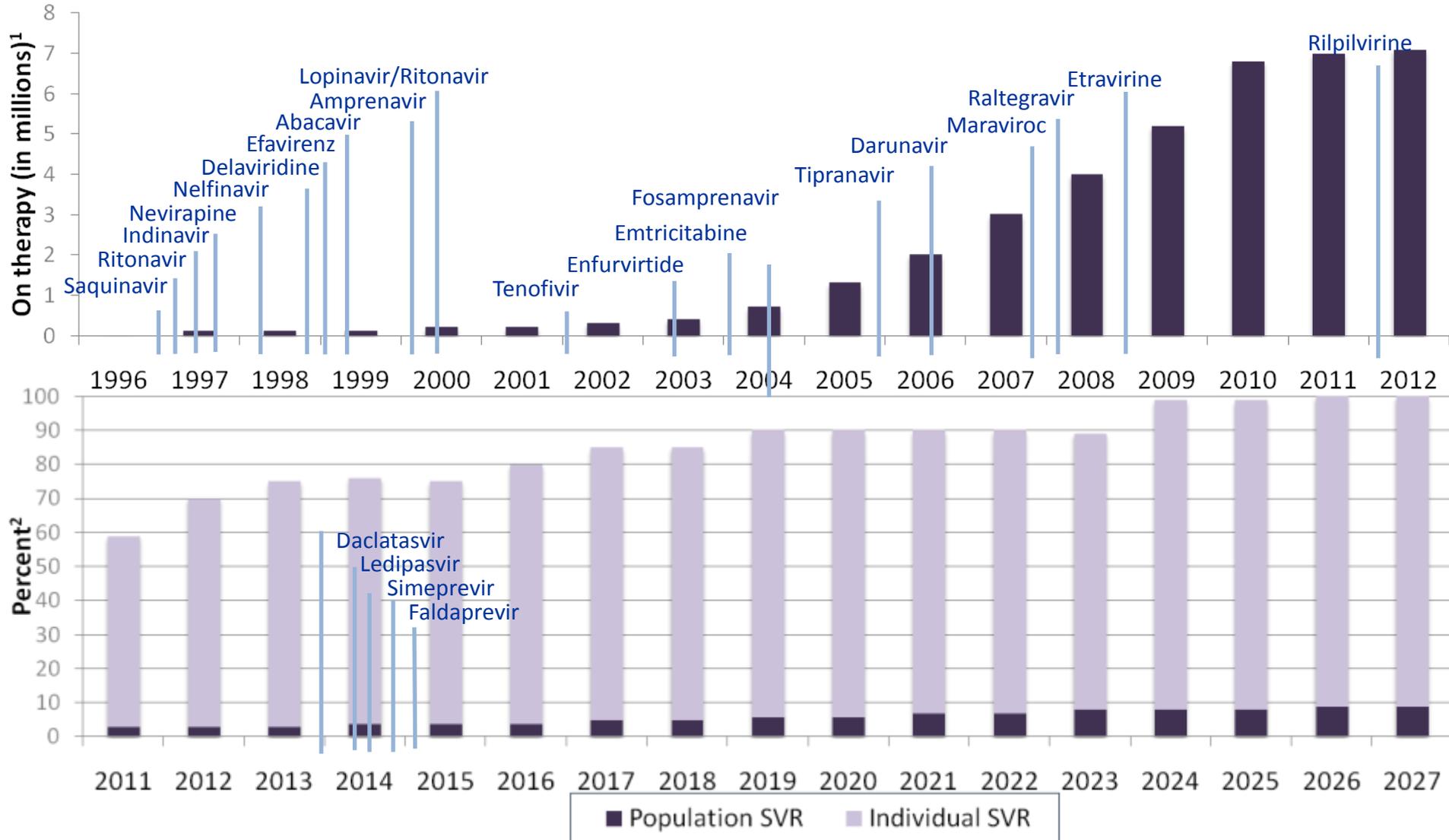
Терапия ХГС



УВО при различных подходах к терапии ХГС

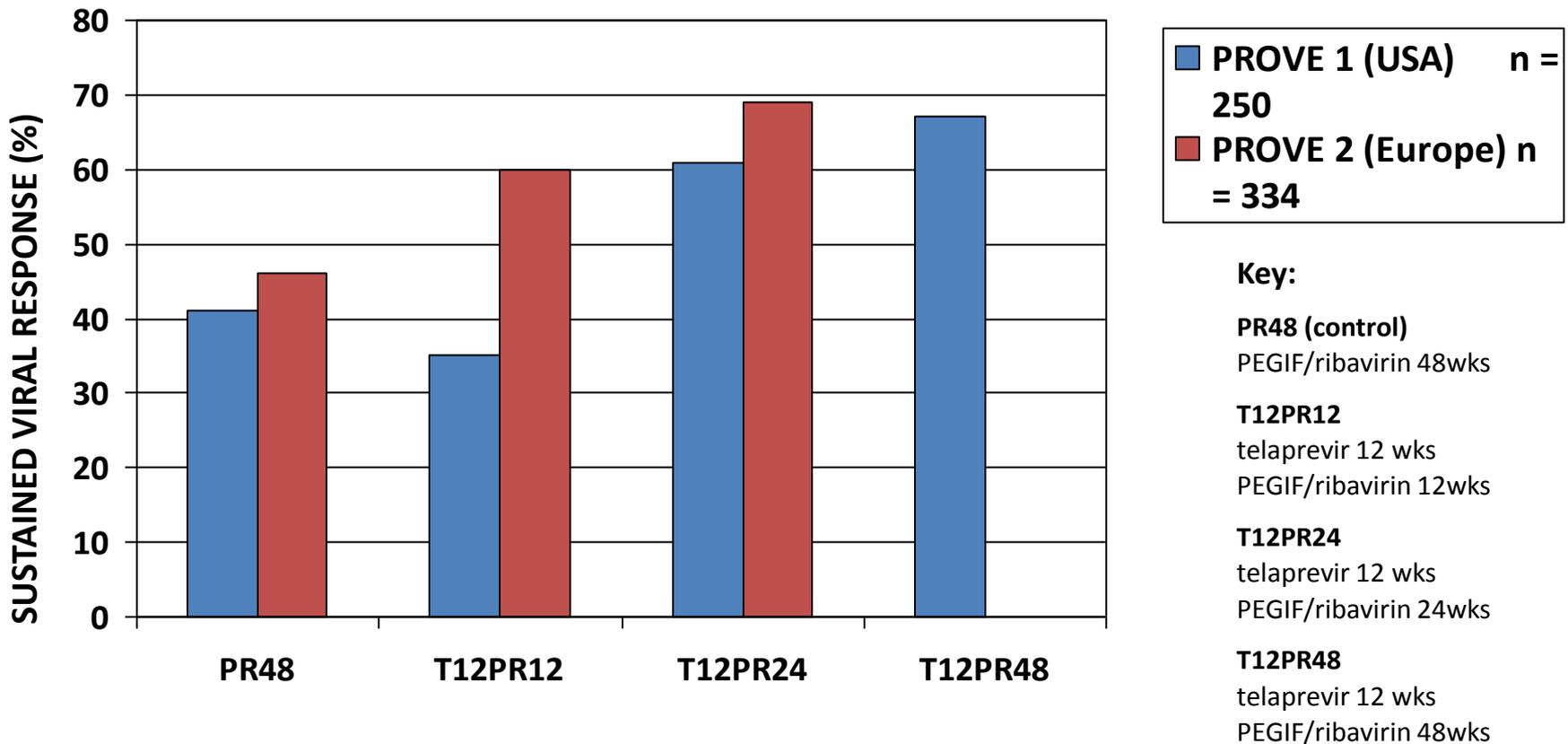


Терапия ВИЧ и ХГС

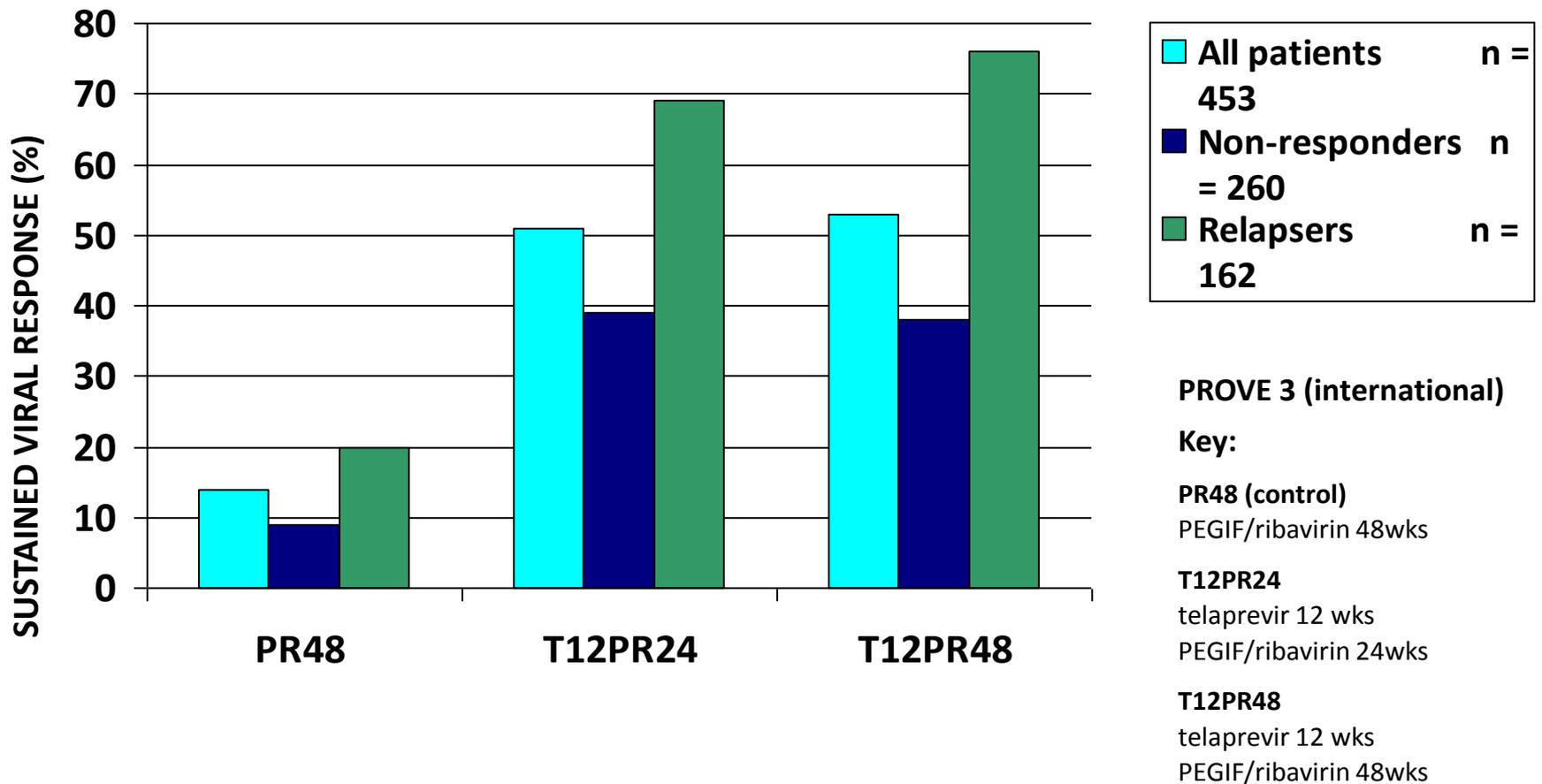


1 - UNAIDS Global HIV/AIDS Report 2013; 2 - Adapted from Thomas et al *J Int AIDS Soc* 2011

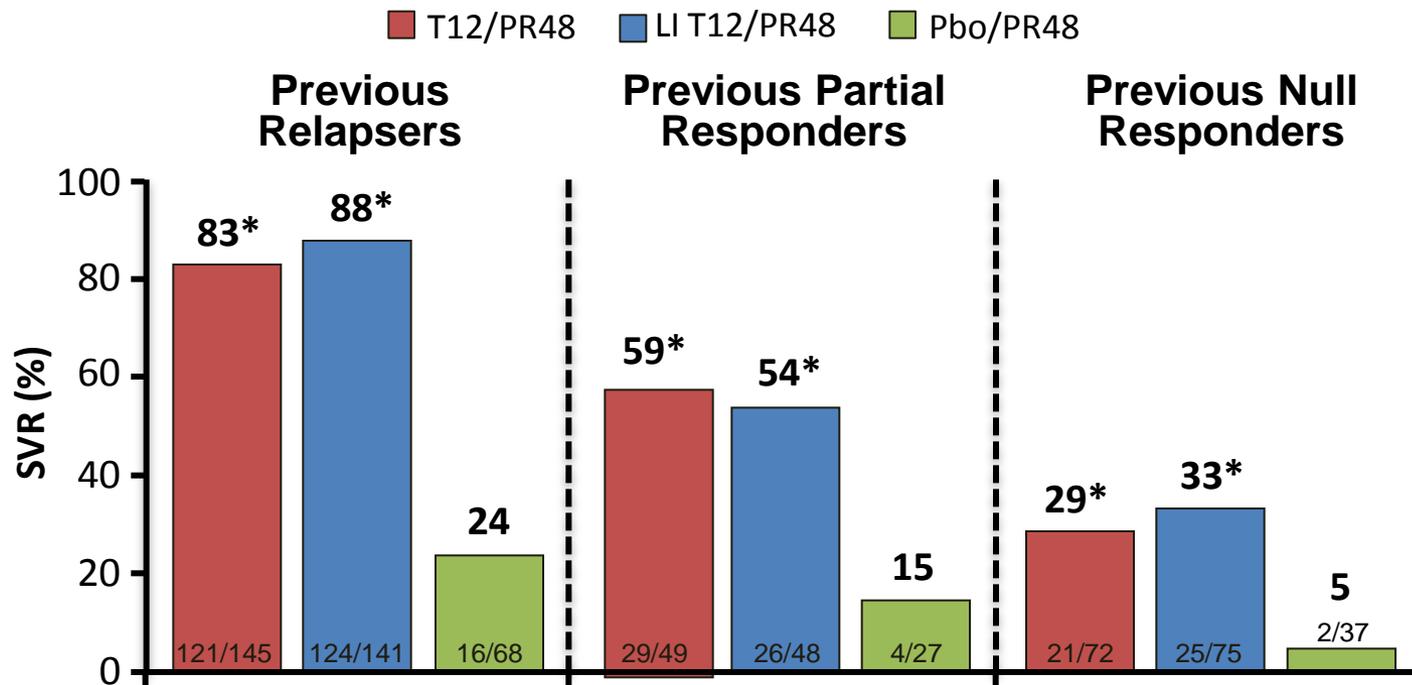
Телапревир + ПЭГ-ИФ+Риб у наивных пациентов (HCV G1)



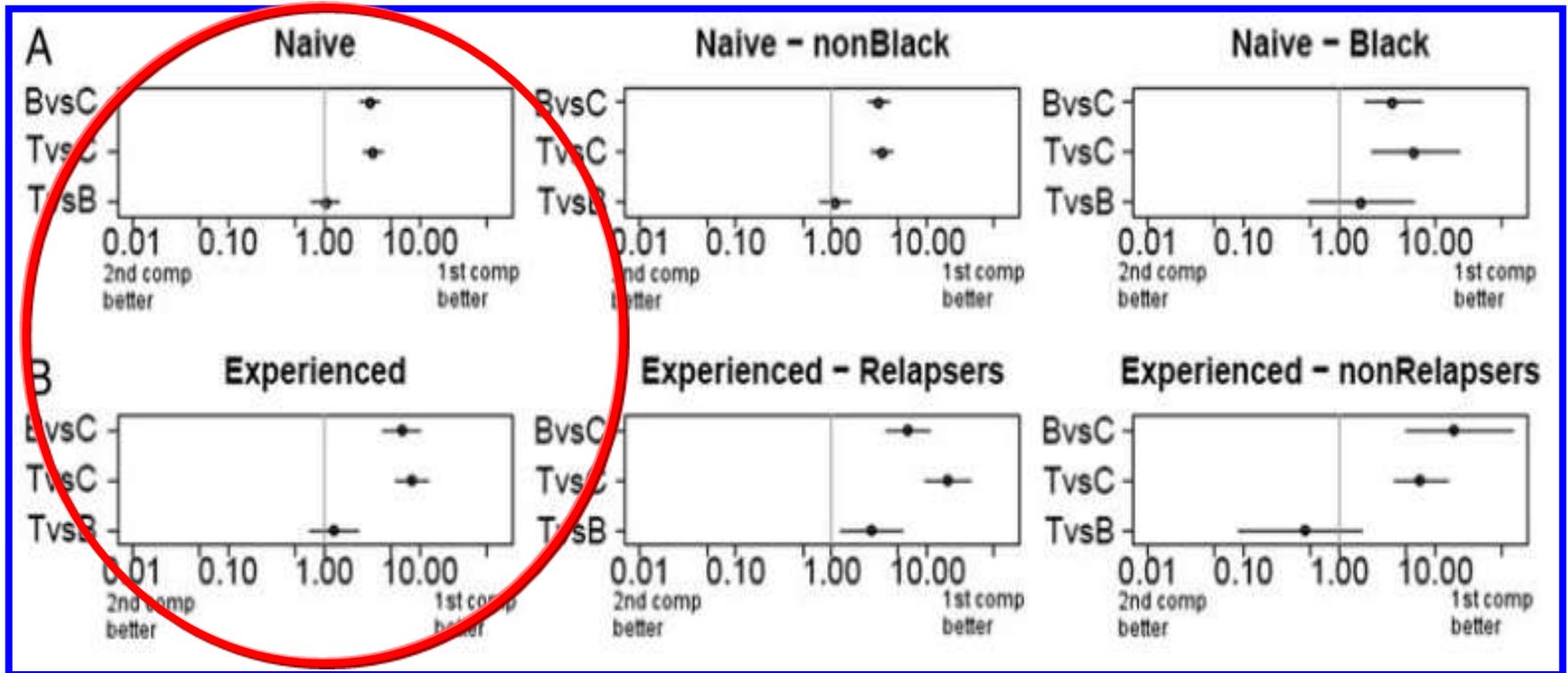
Телапревир + ПЭГ-ИФ+Риб у ранее получавших терапию пациентов (HCV G1)



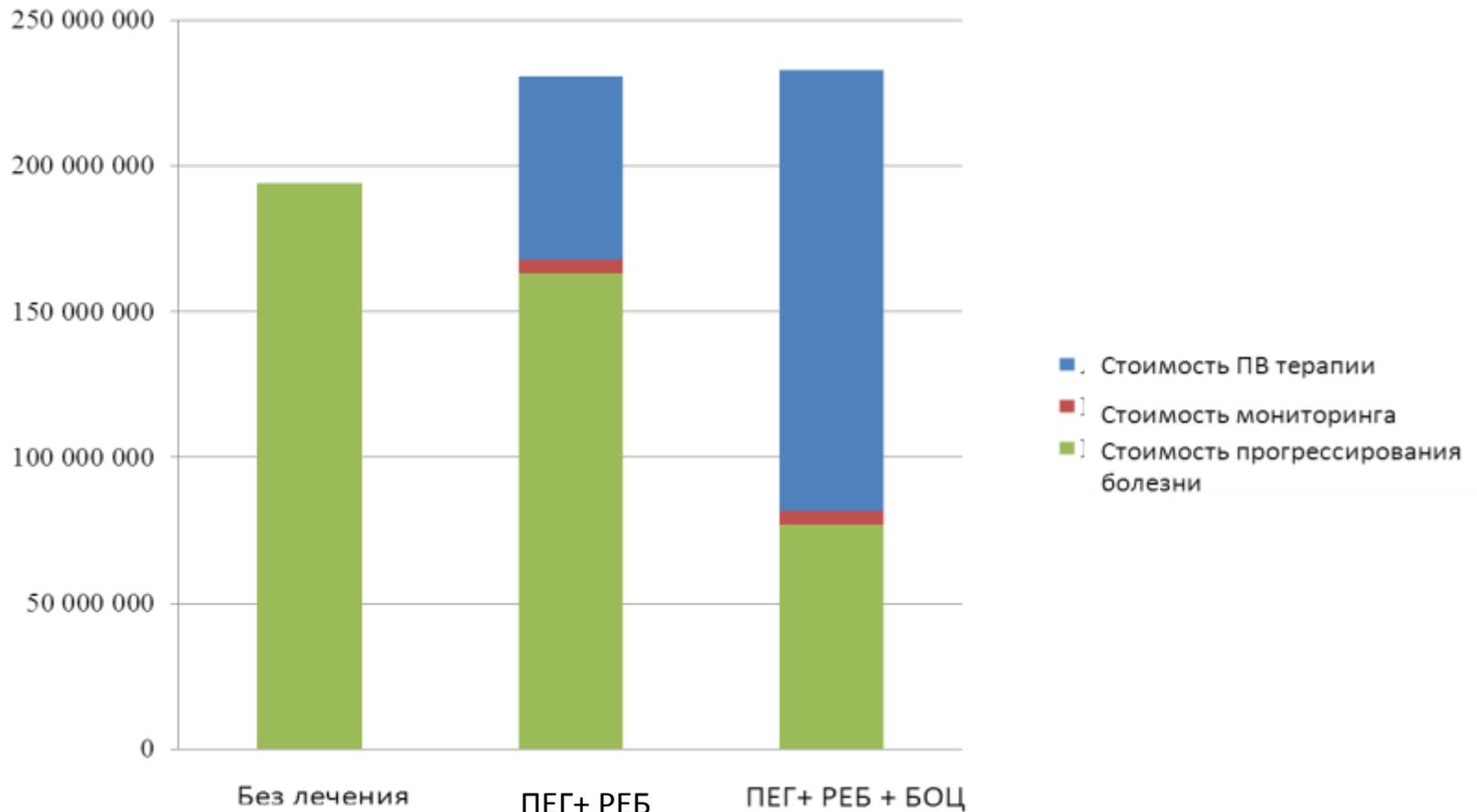
REALIZE: УВО при терапии теллапревиром пациентов, ранее получавших терапию



Мета-анализ РКИ: телапревир vs боцепревир



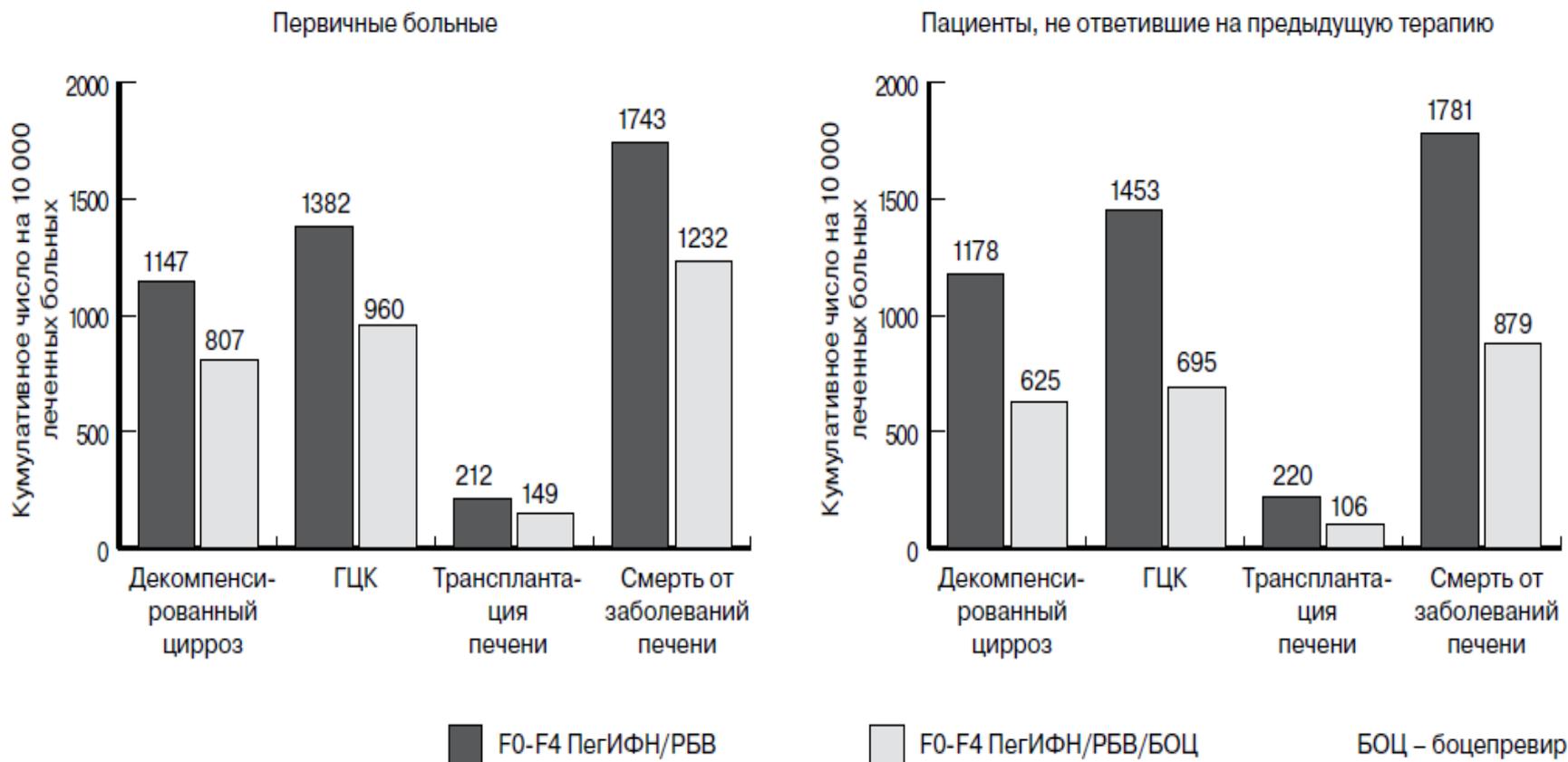
Затраты на двойную и тройную терапию ХГС (в расчете на 10000 пациентов, €)



Avxentyeva M^{1,2}, Pyadushkina E¹, Derkach E¹

ISPOR 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, 8-12 November 2014

Боцепревир при терапии ХГС в РФ (моделирование на основе SPRINT-2 и RESPOND-2)



Эффективность затрат на боцепревир (РФ)

Виды затрат	F0–F3		F4		Всего	
	ПР48	боцепревир	ПР48	боцепревир	ПР48	боцепревир
<i>Первичные пациенты</i>						
Противовирусная терапия	214 365	799 908	231 206	1 087 517	217 397	851 677
Затраты на мониторинг	12 054	15 400	12 904	14 554	12 207	15 247
ХГС (F0–F3)	181 095	106 143	0	0	148 498	87 037
Компенсированный цирроз (F4)	69 006	33 807	335 960	324 983	117 058	86 219
Декомпенсированный цирроз	13 642	6689	75 096	73 983	24 704	18 802
ГЦК	14 250	6985	71 558	70 031	24 565	18 333
Трансплантация печени	7593	3722	38 344	37 543	13 128	9810
После трансплантации печени	17 133	8412	102 415	100 146	32 484	24 924
Общие затраты	529 139	981 066	867 482	1 708 757	590 040	1 112 050
QALY	14,59	15,20	11,58	11,75	14,05	14,58
ICER (боцепревир vs ПР48)	733 241		4 936 632		973 762	

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ № 3 /2013

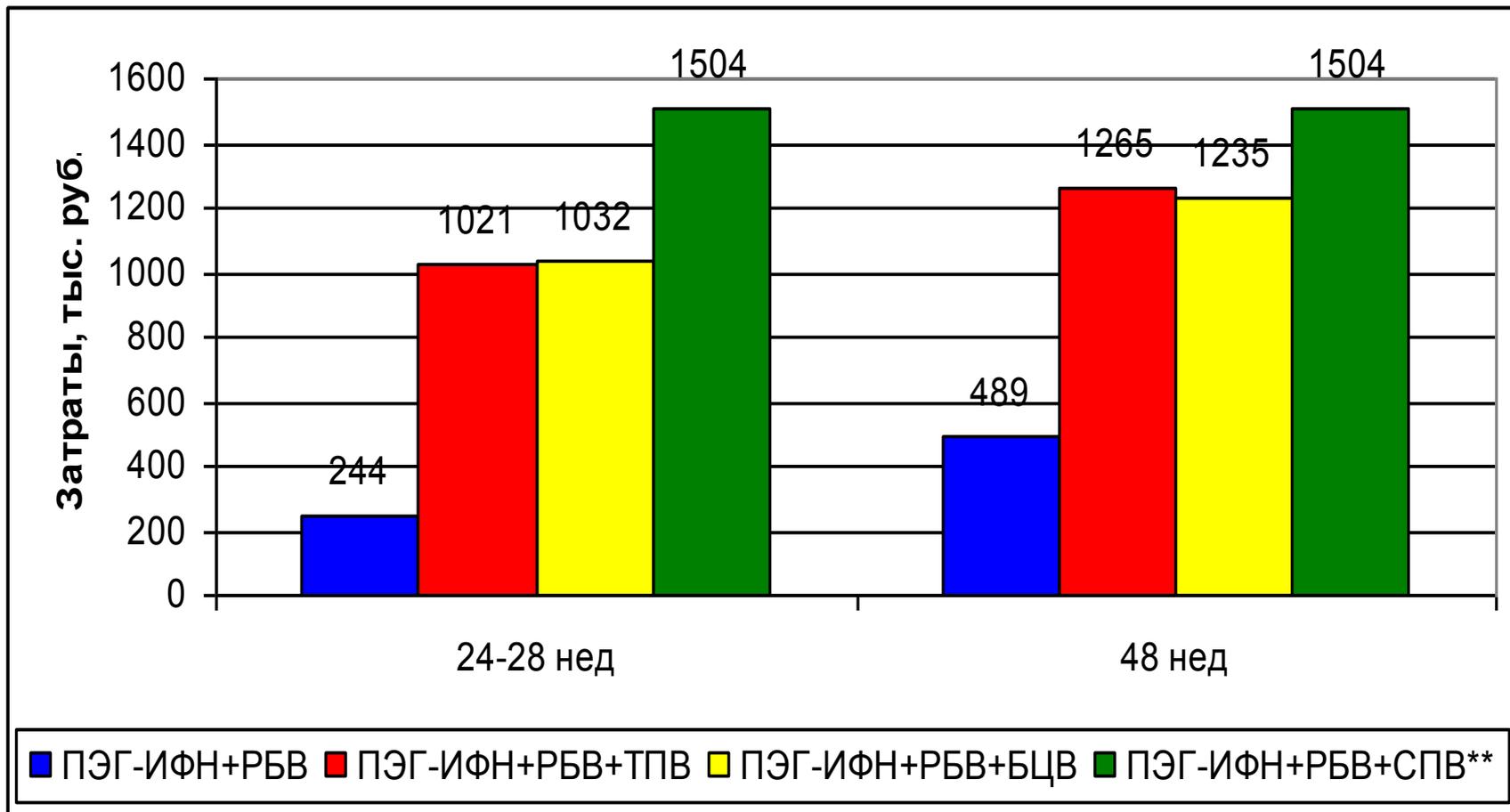
S.A. FERRANTE, E.H. ELBASHA

ВВП*3 = 494 т.р.*3 = 1480 т.р.

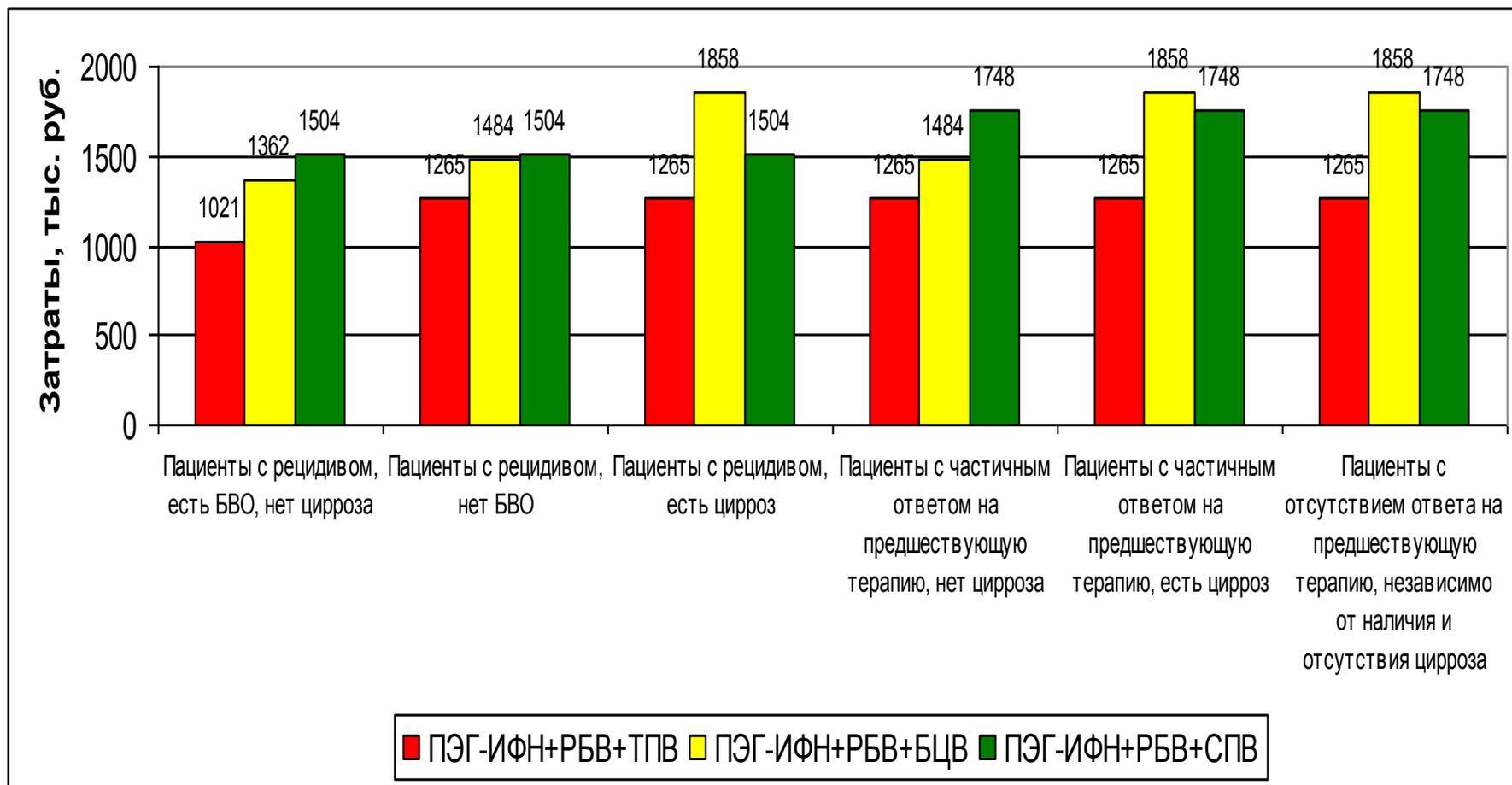
Эффективность затрат на боцепревир (РФ)

Виды затрат	F0– F3		F4		Всего	
	ПР48	боцепревир	ПР48	боцепревир	ПР48	боцепревир
<i>Пациенты, не ответившие на предыдущую терапию</i>						
Противовирусная терапия	203 211	977 303	105 827	1 329 504	185 682	1 040 699
Затраты на мониторинг	10 635	16 331	4586	19 483	9546	16 899
ХГС (F0–F3)	198 272	108 776	0	0	162 583	89 197
Компенсированный цирроз (F4)	70 476	32 112	475 728	165 481	143 421	56 119
Декомпенсированный цирроз	13 403	6112	87 521	49 500	26 744	13 922
ГКЦ	14 197	6473	90 031	42 109	27 847	12 887
Трансплантация печени	7559	3446	48 015	22 739	14 841	6919
После трансплантации печени	15 532	7095	118 783	54 865	34 117	15 693
Общие затраты	533 284	1 157 648	930 491	1 683 681	604 781	1 252 334
QALY	13,02	13,64	9,37	12,07	12,36	13,36
ICER (боцепревир vs ПР48)	1 002 896		279 365		650 288	

Стоимость курса лечения ХГС противовирусными препаратами (1 генотип, наивные пациенты)



Стоимость курса лечения ХГС противовирусными препаратами (1 генотип, 2 линия)



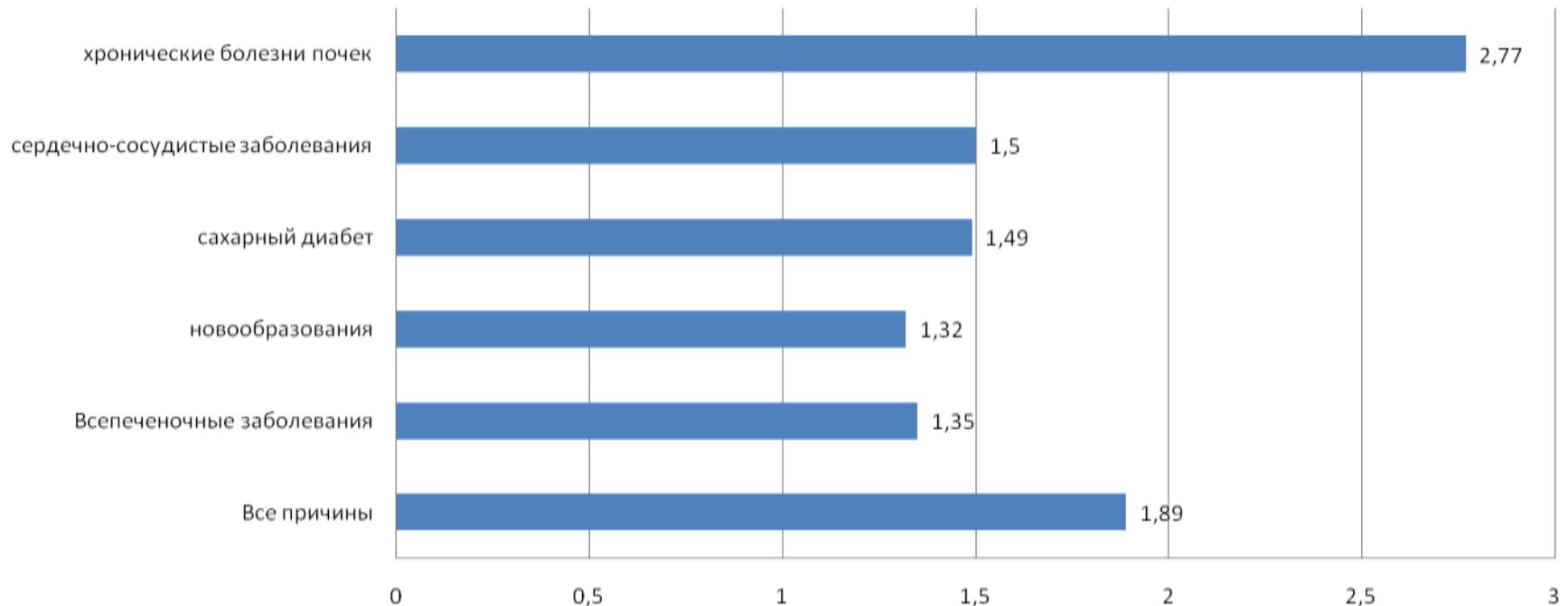
Влияние HCV инфекции на показатели системы здравоохранения



R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

Хроническая HCV инфекция достоверно увеличивает риск смерти от причин, не связанных с заболеванием печени Смертность от соматических заболеваний:

Повышение риска смерти при наличии HCV инфекции по сравнению с популяцией



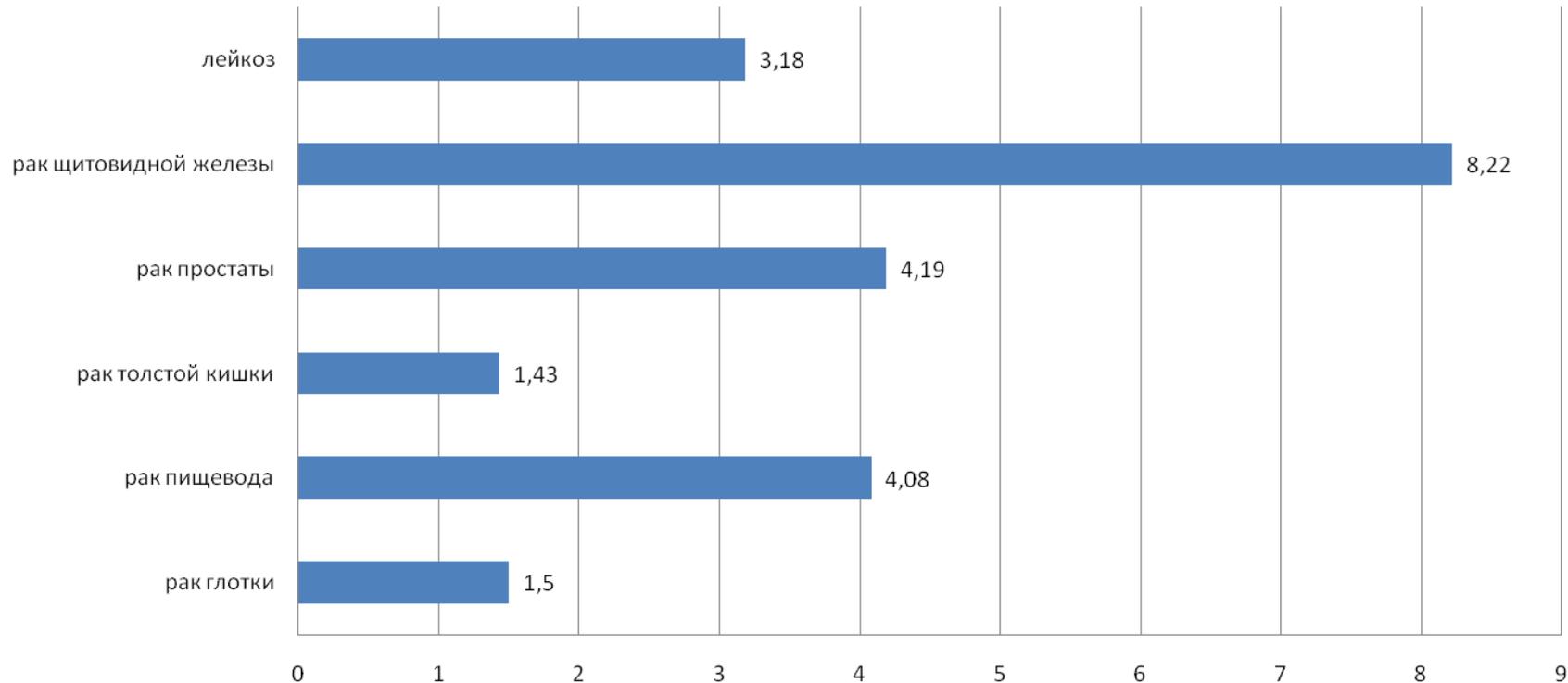
Когортное наблюдательное исследование (n=23 820)
Средний период наблюдения – 16,2 лет

Lee et al., JID 2012;

R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

Хроническая HCV инфекция достоверно увеличивает риск смерти от причин, не связанных с заболеванием печени Смертность от новообразований:

Повышение риска развития злокачественных новообразований при наличии HCV инфекции по сравнению с общепопуляционными показателями (ОР-относительный риск)

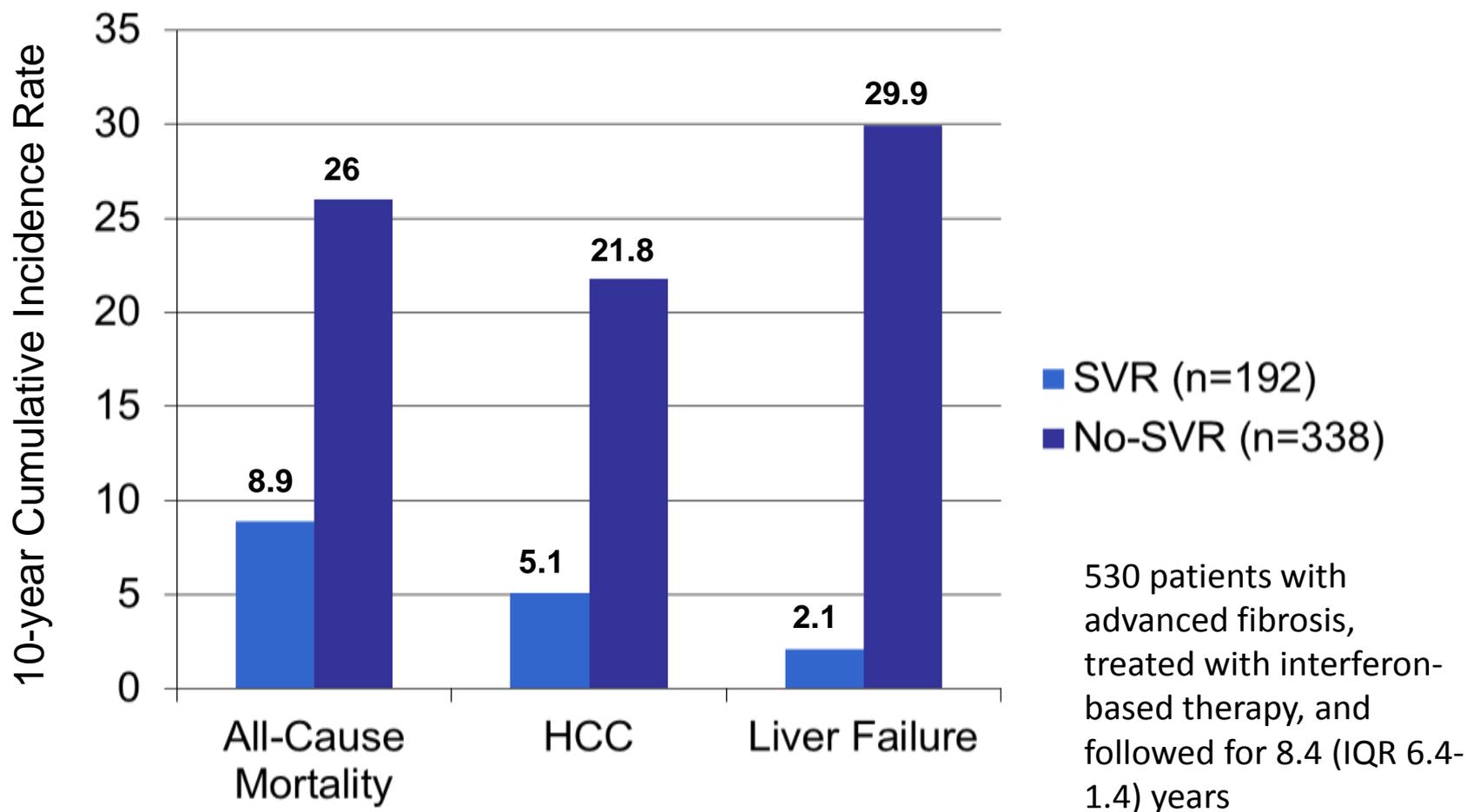


Когортное наблюдательное исследование (n=23 820)

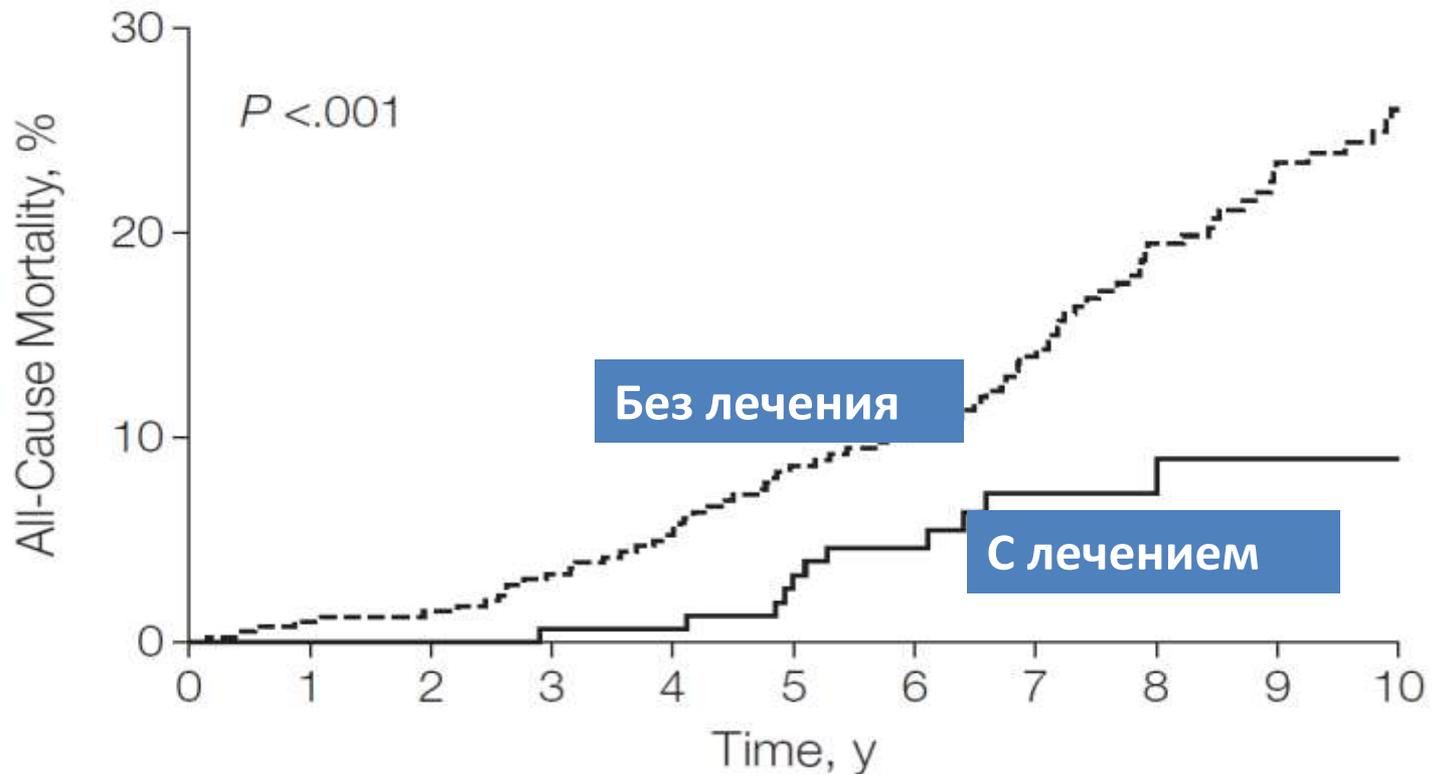
Средний период наблюдения – 16,2 г.

Lee et al., JID 2012

УВО и прогноз пациентов с ХГС



Эффективная этиотропная терапия HCV инфекции снижает ассоциированные риски смертности и заболеваемости до популяционного уровня



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

SOURCE: (van der Meer 2012)

Возможности предотвращения смертности, связанной с исходами HCV-инфекции, при расширении доступа к лечению и повышении эффективности

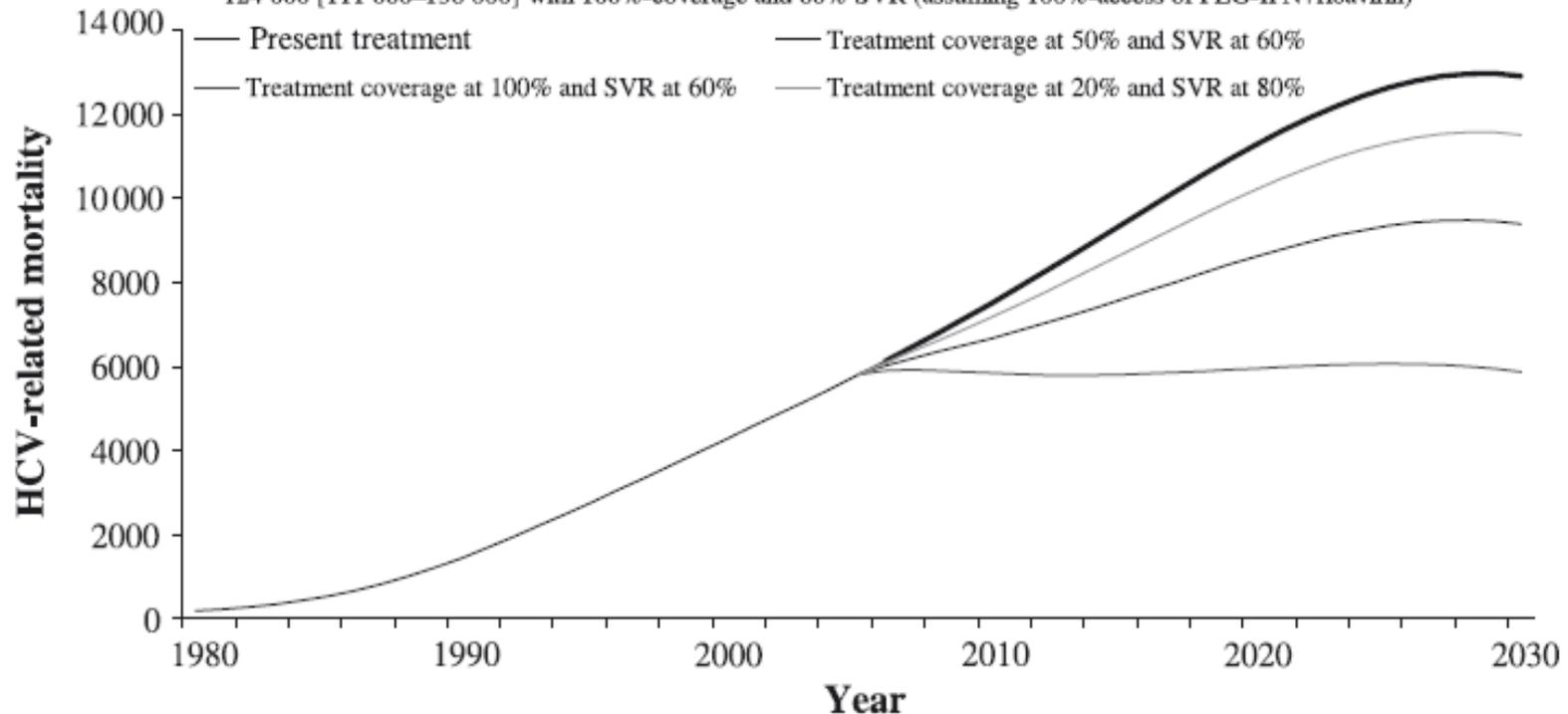
Total predicted deaths 2005–2025 by fitted model

196 000 [178 000–214 000] with 15%-coverage and 40% SVR (current treatment in 1999)

182 000 [165 000–198 000] with 15%-coverage and 80% SVR (assuming better drugs)

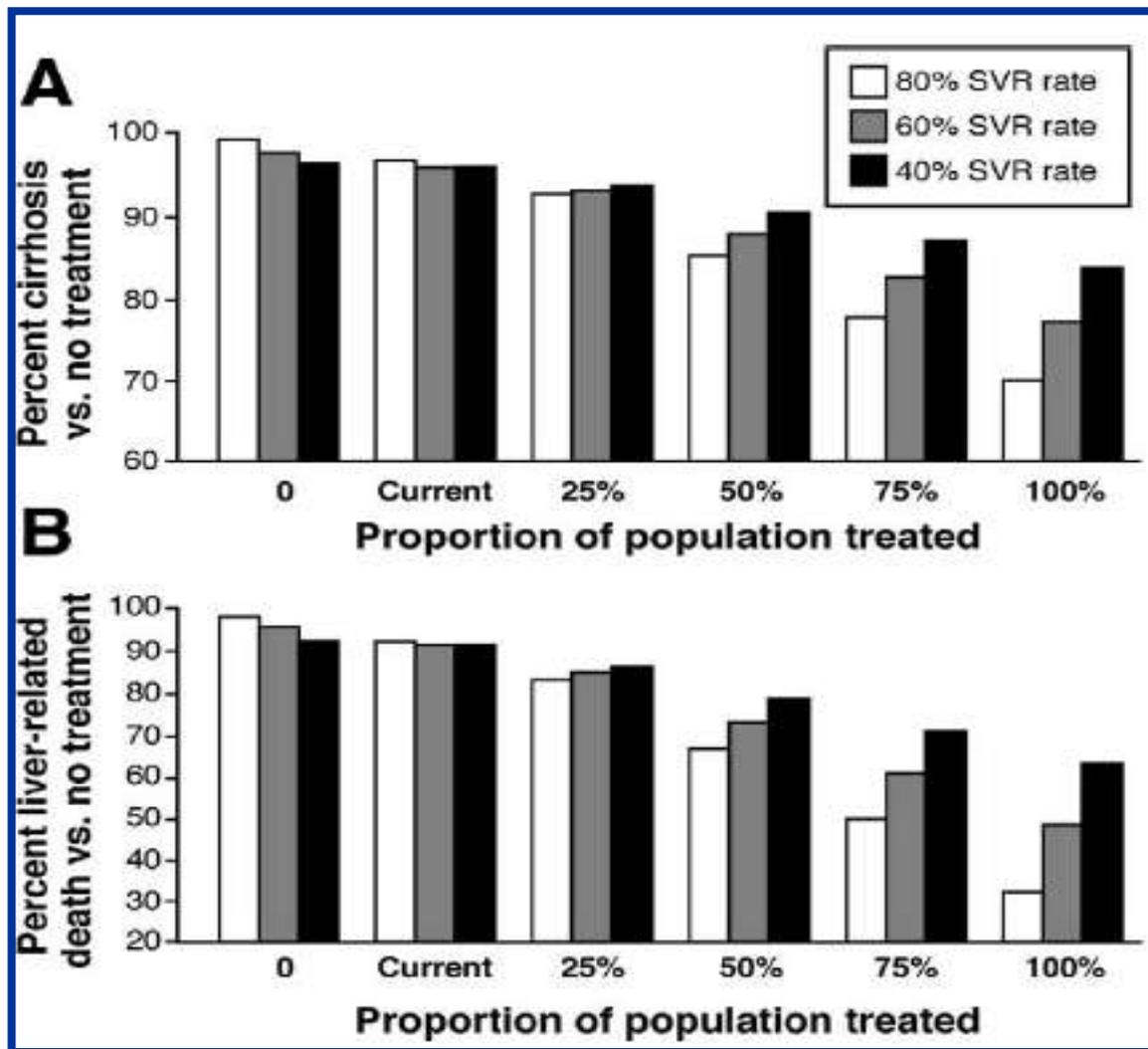
160 000 [145 000–175 000] with 50%-coverage and 60%-SVR (assuming higher access of PEG-IFN+ribavirin)

124 000 [111 000–136 000] with 100%-coverage and 60% SVR (assuming 100%-access of PEG-IFN+ribavirin)

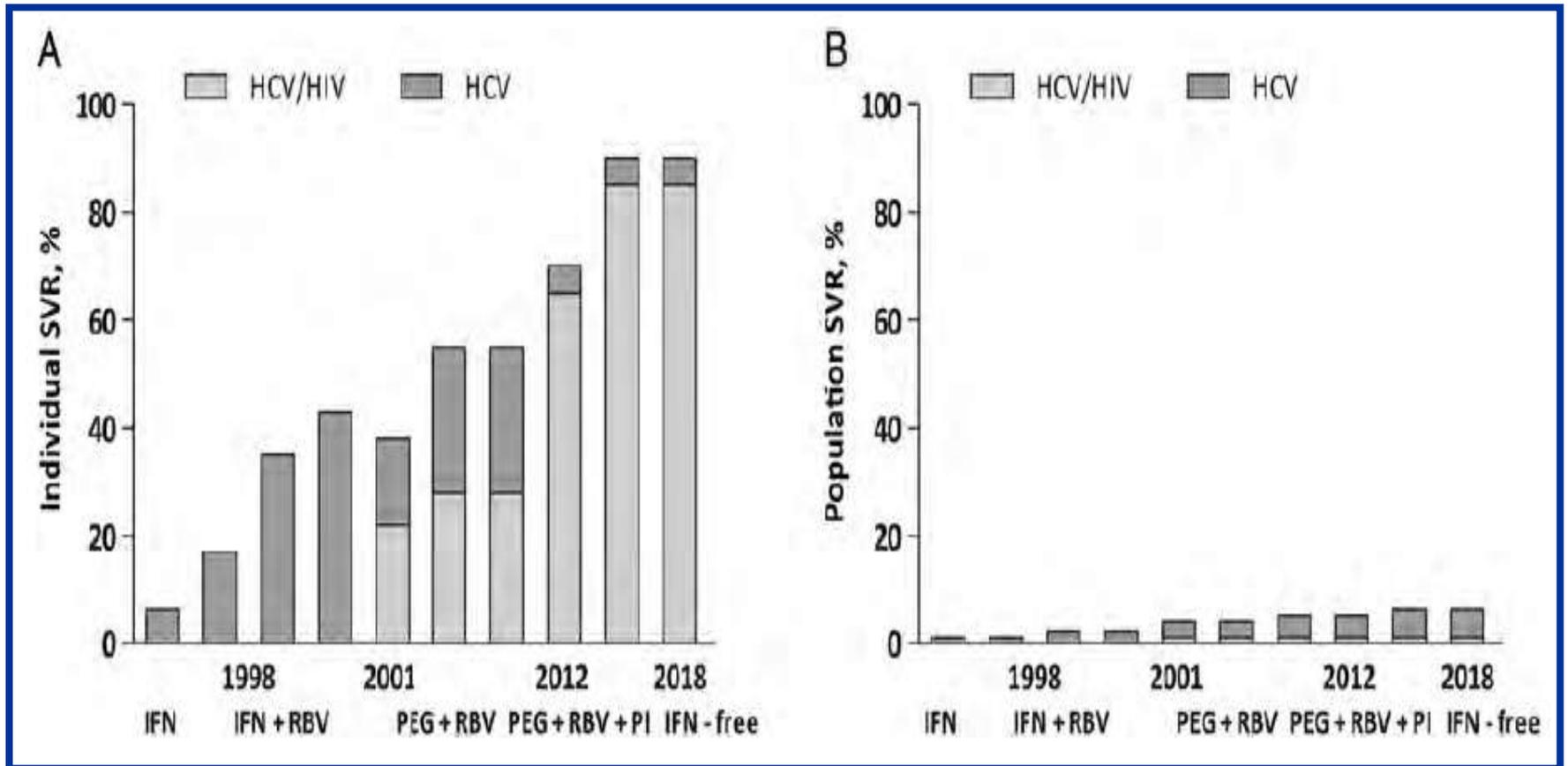


SOURCE: (Deuffic-Burban 2007c)

УВО и охват терапией – основные факторы снижения смертности и развития цирроза у пациентов с ХГС



Эффективность и доступность терапии ХГС в мире



АРВТ у пациентов с ВИЧ/ХГС

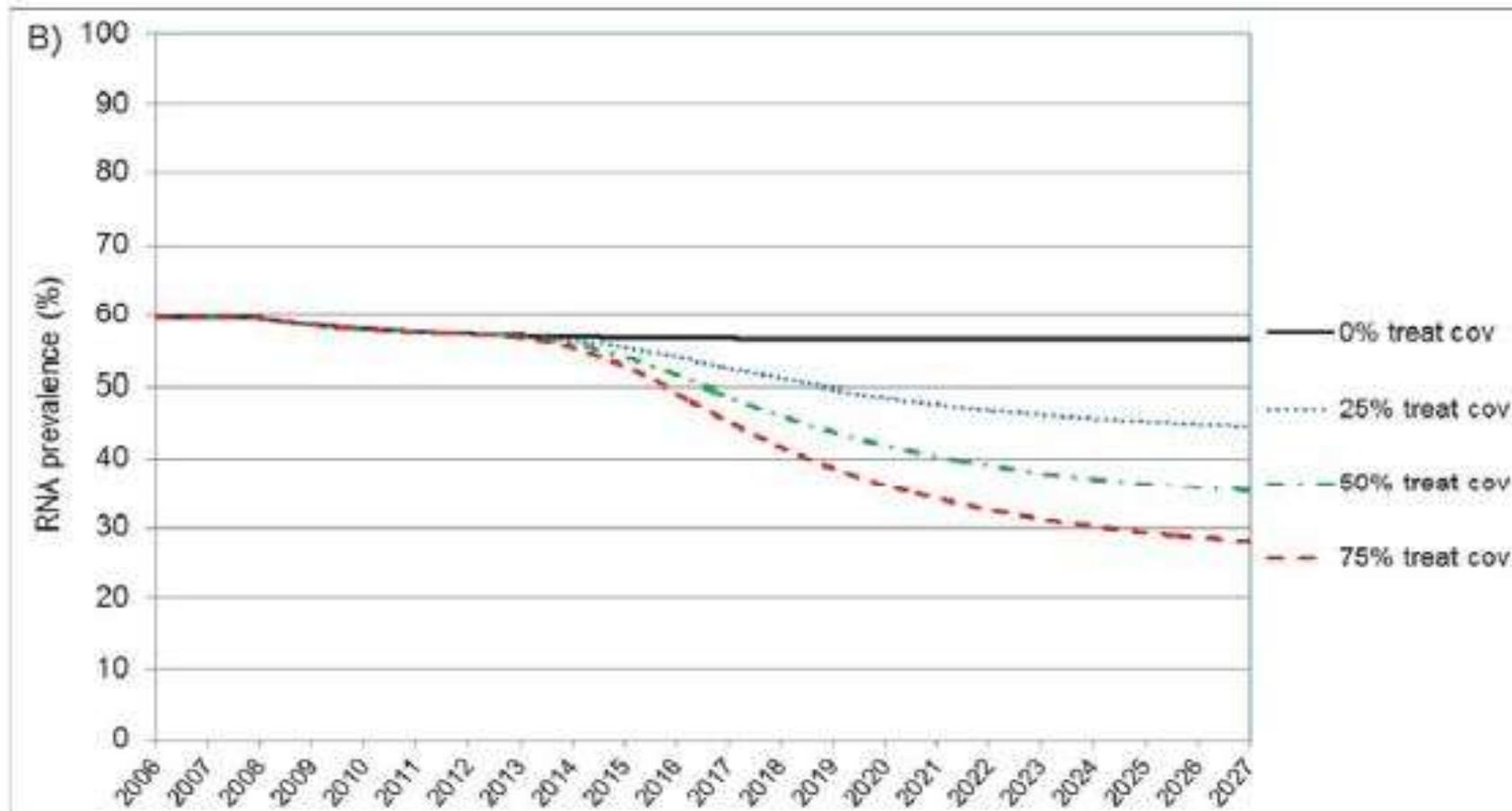
Antiretroviral Agents, by Class

HCV PI	NRTI	NNRTI	PI	II
Boceprevir	Tenofovir ^a Abacavir Lamivudine Emtricitabine	Etravirine ^b	An ongoing study is evaluating drug–drug interactions between boceprevir and HIV PIs	Raltegravir
Telaprevir	Tenofovir ^a Abacavir Lamivudine Emtricitabine	Etravirine Ralpivirine Efavirenz (telaprevir dose must be increased from 750 mg/tid to 1125 mg/tid)	^a Atazanavir/ritonavir	Raltegravir

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; II, HIV integrase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; tid, 3 times a day.

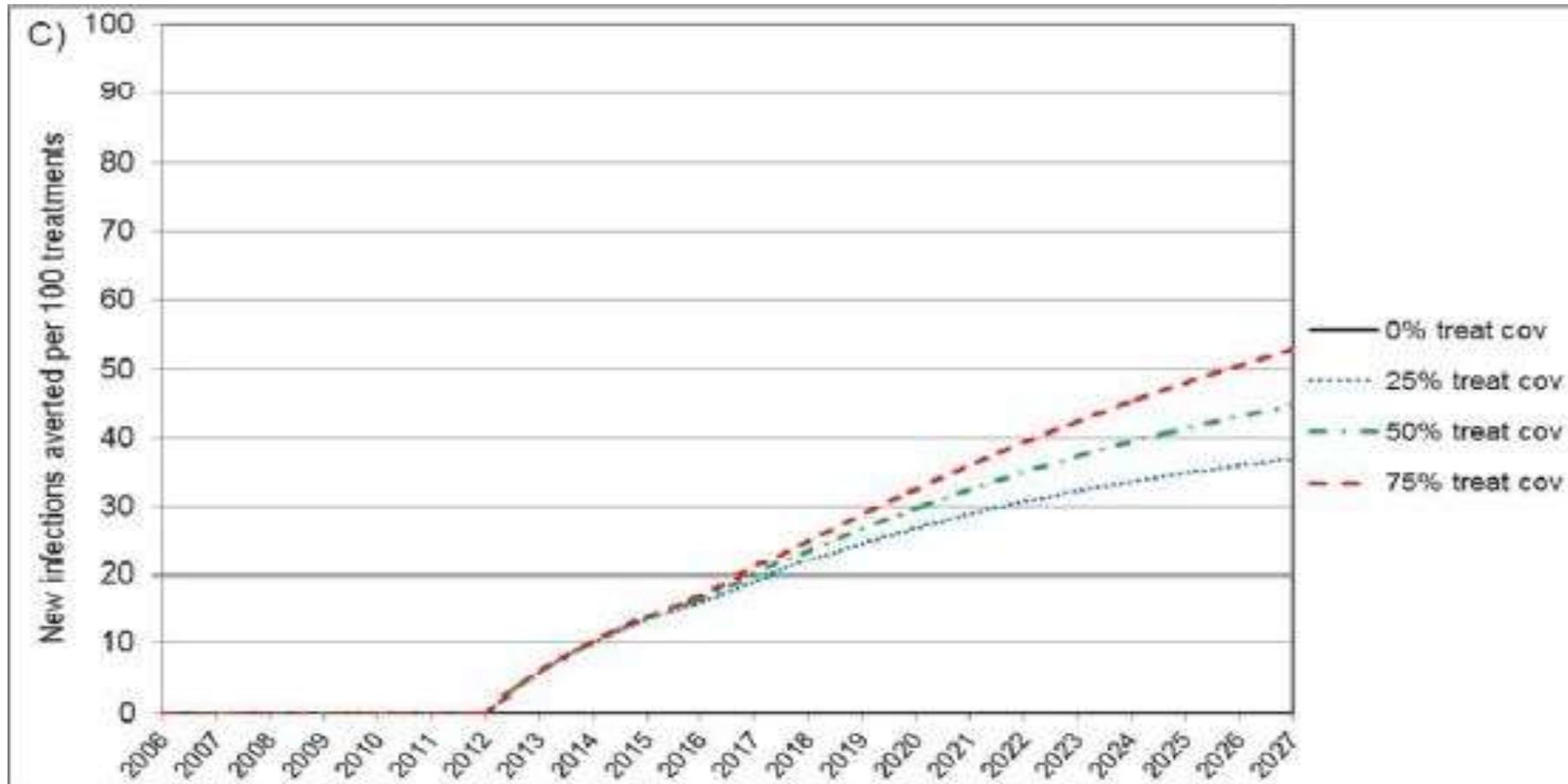
^a Monitoring for toxicity is recommended.

Распространенность ХГС при увеличении доступности терапии



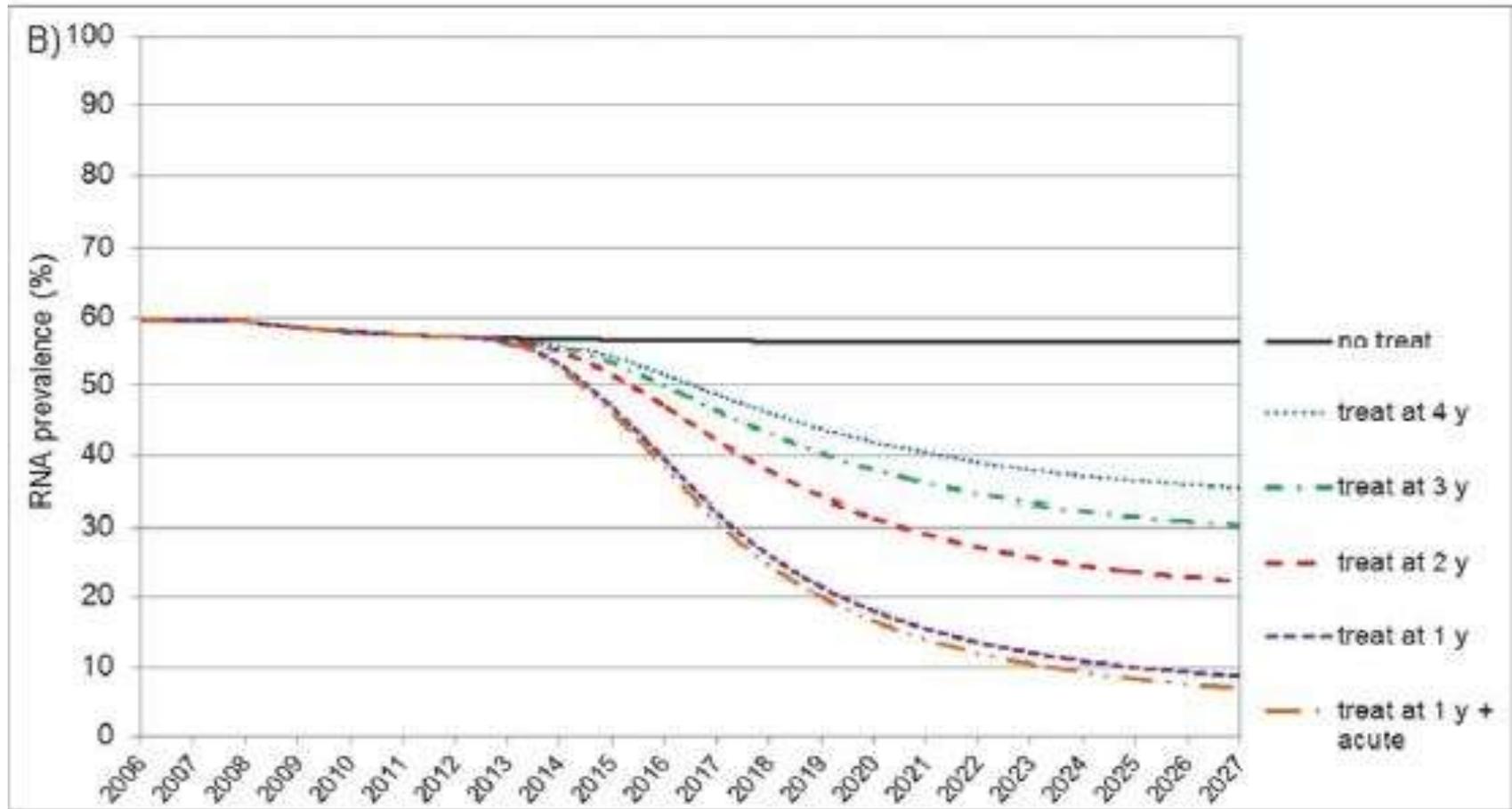
Durier, N, Nguyen, C, and White, LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. PLoS One, 2012;7(4):e34548.

Количество предотвращенных случаев ХГС в расчете на 100 пролеченных пациентов



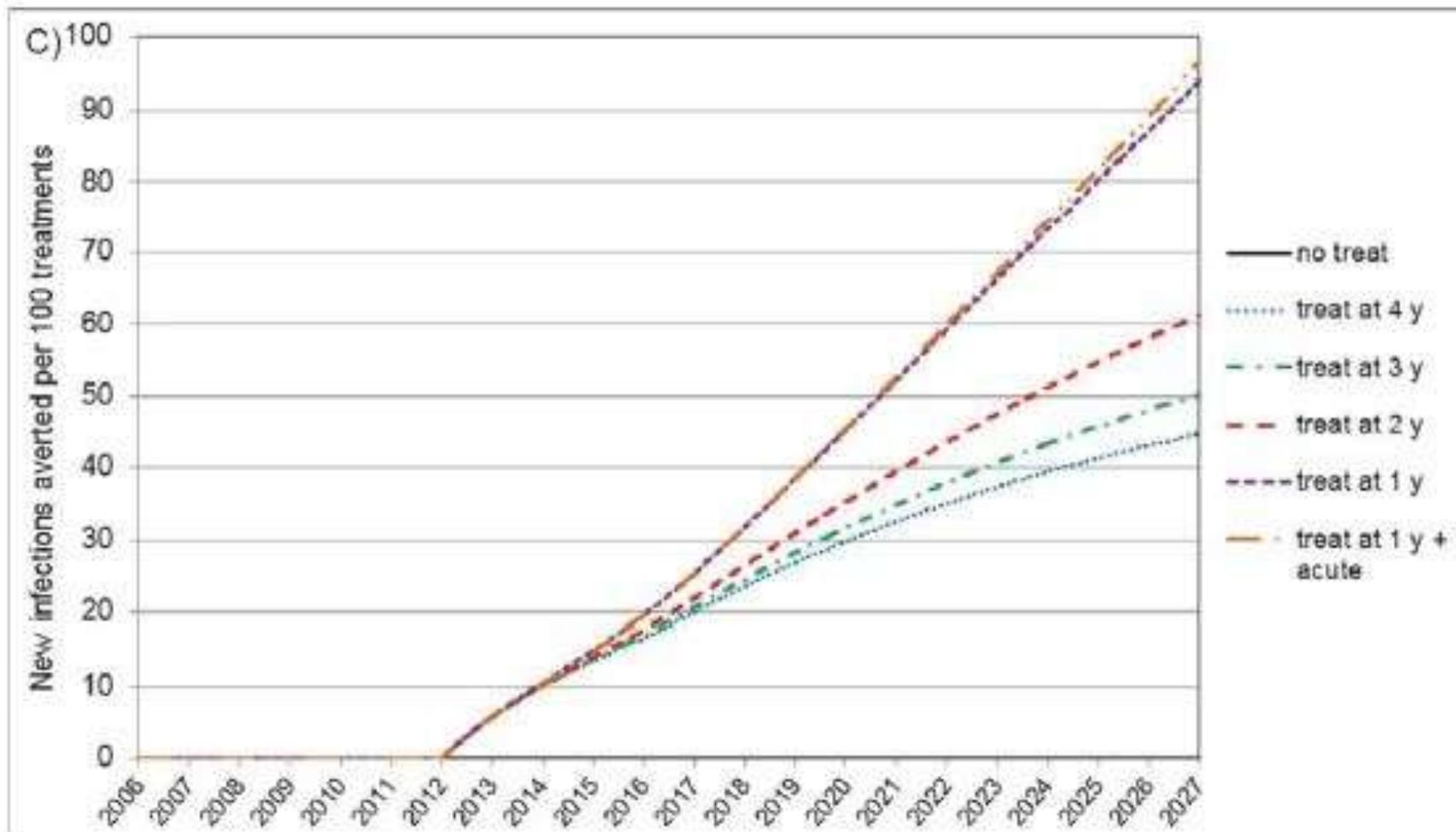
Durier, N, Nguyen, C, and White, LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. PLoS One, 2012;7(4):e34548.

Распространенность ХГС в зависимости от момента начала терапии



Durier, N, Nguyen, C, and White, LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. PLoS One, 2012;7(4):e34548.

Количество предотвращенных случаев ХГС в расчете на 100 пролеченных пациентов в зависимости от момента начала терапии



Durier, N, Nguyen, C, and White, LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. PLoS One, 2012;7(4):e34548.

Этиотропное лечение HCV инфекции – эффективная инвестиция в увеличение продолжительности жизни, сокращение смертности и улучшение показателей здоровья населения

- **HCV инфекция – социально значимое заболевание, представляющее опасность для окружающих, характеризующиеся тяжелым течением, высоким уровнем смертности и инвалидизации населения**
- **HCV инфекция ассоциирована с сокращением продолжительности жизни**
- **Максимальная заболеваемость отмечается среди населения трудоспособного возраста**
- **Эффективная этиотропная терапия HCV инфекции снижает повышенные риски смертности и заболеваемости до популяционного уровня**

Hepatitis C can be cured globally, but at what cost?

SCIENCE sciencemag.org

11 JULY 2014 • VOL 345 ISSUE 6193

Благодарю за внимание!