

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Czy w leczeniu przewlekłego wzv typu C warto czekać na nowe leki doustne?

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Od pewnego czasu w świecie medycyny i wśród chorych przewlekle zakażonych HCV (ang. hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C – wzv C) panuje poruszenie wywołane faktem, iż nareszcie dostępne są skuteczne leki doustne zwalczające infekcję. Dodatkowo są to preparaty gwarantujące nie tylko wyleczenie, lecz także terapię pozbawioną objawów ubocznych, a w związku z tym – bezpieczne i dobrze tolerowane. Dla chorych, którzy obawiają się dotychczas oferowanego leczenia interferonem (IFN) i rybawiryną (RBV) i jednocześnie mają świadomość dużego ryzyka niepowodzenia terapii, pojawiła się uzasadniona nadzieja. Niestety, rejestracja leków to jedno, a dostęp do nich w ramach środków budżetowych lub gwarantowanych przez ubezpieczyciela – to drugie. Ogromne koszty terapii bezpośrednio działającymi doustnymi lekami przeciwwirusowymi (ang. directly acting antivirals – DAAs) rodzą bardzo wiele pytań, na które trzeba znaleźć odpowiedź, aby w ramach dostępnych środków leczyć najefektywniej jak jest to możliwe.

HCV jest zakażeniem częstszym niż wynika z dostępnych danych epidemiologicznych; jego obecność odnotowuje się na całym świecie. Ilość niewykrytych infekcji znacznie przewyższa liczbę zdiagnozowanych chorych, z których część miała lub będzie wkrótce miała szansę na otrzymanie terapii przeciwwirusowej. Podstępnie przebiegające, nieleczone zakażenia w naturalny sposób ewoluują po latach do marskości i raka pierwotnego wątroby (ang. hepatocellular carcinoma – HCC), dlatego szacuje się (przy założeniu, że nie zmieni się standard postępowania terapeutycznego), że przez najbliższe 3–4 dekady liczba osób ze schyłkową chorobą wątroby wzrośnie czterokrotnie, a zapotrzebowanie na przeszczepienie tego organu – aż o 500% [1]. Według niedawno zwalidowanego w Stanach Zjednoczonych modelu chorobowości i śmiertelności dla HCV, spośród nieleczonych bez marskości wątroby, schorzenie to w najbliższych 50 latach rozwinie się u 1,76 miliona ludzi, 418 tysięcy zachoru-

je na HCC, a ponad milion umrze z powodu powikłań przewlekłego wzv C. Sytuacja ta pociągnie za sobą koszty społeczne i ekonomiczne, przekraczające 54 miliardy dolarów [1, 2]. Również brytyjscy autorzy w Journal of Hepatology z 2014 roku przedstawili szacunkowe koszty nieleczenia wzv C w perspektywie najbliższych trzydziestu lat, zwracając uwagę na większe obciążenie służby zdrowia opieką nad chorymi ze schyłkowym stadiem zakażenia HCV, w porównaniu do nawet bardzo wysokich kosztów leczenia [3]. Te dane pokazują, jak ważna jest świadomość społeczna zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C oraz wiedza i dociekliwość diagnostyczna wśród pracowników służby zdrowia, prowadzące do poprawy wykrywalności we wczesnym etapie choroby. Oczywistym jest fakt, że jedynym sposobem na zmianę tych niekorzystnych prognoz jest skuteczna terapia przeciwwirusowa. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi na leczenie (ang. sustained virologic response – SVR) poprawia rokowa-



! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

nie oraz zmniejsza chorobowość i śmiertelność u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Zatem wniosek wydaje się prosty – należy leczyć wszystkich zakażonych. Niestety jest to bardziej skomplikowane niż może się wydawać, ponieważ progresja do marskości wątroby jest scenariuszem niekonicznym i osobniczo zmiennym, zależnym od bardzo wielu czynników, które trzeba uwzględnić przy ocenie rokowania. Należą do nich między innymi: wiek, płeć, nadużywanie alkoholu, waga ciała, współistnienie cukrzycy typu 2 i zakażenia wirusem HIV. Z badań nad naturalnym przebiegiem przewlekłego wzw C wynika, że tylko u co trzeciego chorego w ciągu 20–30 lat rozwinię się marskość wątroby. U pozostałych – a jest ich większość – dojdzie do bardzo wolno postępującego włóknienia wątrobowego, które w szacowanej średniej długości życia nie doprowadzi do poważniejszych komplikacji zdrowotnych. Czy zatem faktycznie wszyscy wymagają leczenia? Jak skutecznie identyfikować tych chorych, u których terapię można przez wiele lat odroczyć bez ryzyka progresji choroby i poważnych następstw?

Pytanie to jest szczególnie ważne, odkąd za standard terapeutyczny uważa się w wielu krajach terapię trójlekową, czyli interferon pegylowany w połączeniu z rybawiryną i inhibitorem proteazy pierwszej gene-

Osiągnięcie trwałej odpowiedzi na leczenie poprawia rokowanie oraz zmniejsza chorobowość i śmiertelność u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Zatem wniosek wydaje się prosty – należy leczyć wszystkich zakażonych. Niestety jest to bardziej skomplikowane niż może się wydawać, ponieważ progresja do marskości wątroby jest scenariuszem niekonicznym i osobniczo zmiennym, zależnym od bardzo wielu czynników, które trzeba uwzględnić przy ocenie rokowania. Należą do nich między innymi: wiek, płeć, nadużywanie alkoholu, waga ciała, współistnienie cukrzycy typu 2 i zakażenia wirusem HIV

Długość oczekiwania na nowe schematy terapeutyczne jest trudna do precyzyjnego określenia; w Europie Zachodniej przyjmuje się, że DAAs będą dostępne dla chorych w ramach programów narodowych lub refundowane przez ubezpieczyciela w 2015 roku. W krajach Europy Wschodniej i Środkowej pełna dostępność do terapii doustnych może przesunąć się o kilka lat. Pacjenci z zaawansowanym zakażeniem (włóknienie F3–4), zwłaszcza mający za sobą wcześniejsze nieudane kuracje, nie mogą czekać na pojawienie się nowej terapii i potrzebują wdrożenia możliwie najskuteczniejszego leczenia od zaraz

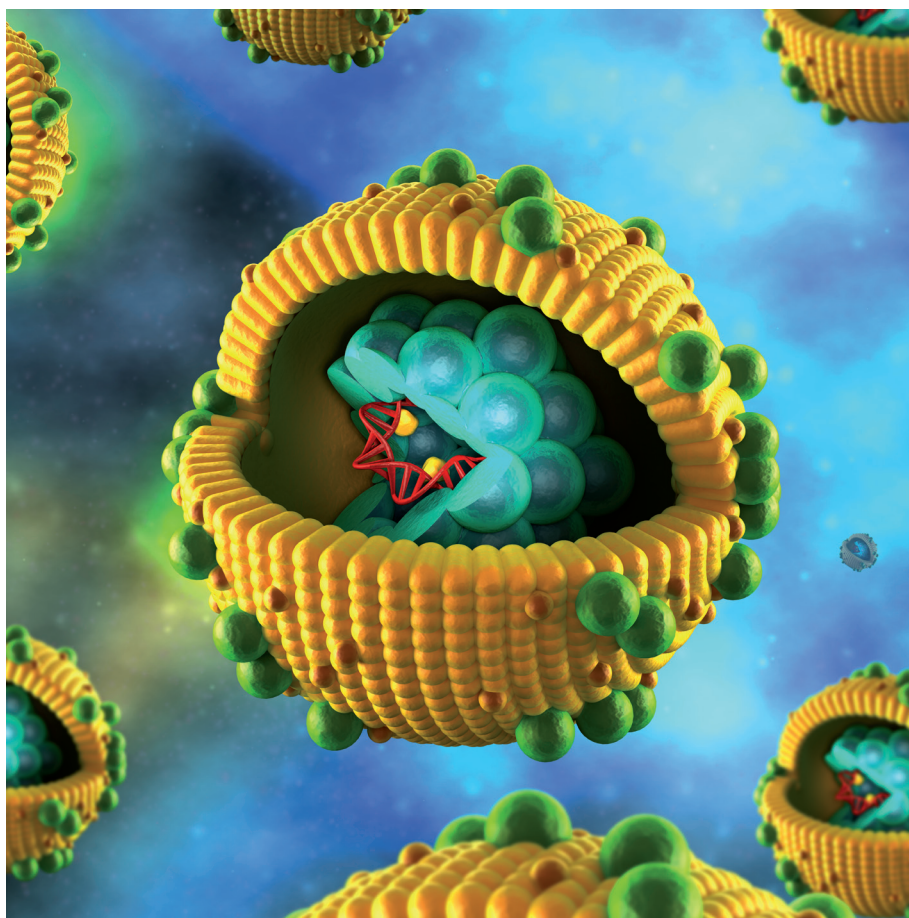
racji (ang. protease inhibitor – PI) (np. boceprewir – BOC, telaprewir – TVR). Bez wątpienia dodanie do leczenia PI poprawiło SVR u wcześniej nieleczonych (z 45 do 75%) zakażonych genotypem 1 HCV, ale osiąga się to bardzo dużym kosztem – zarówno w sensie ekonomicznym (z uwagi na wysoką cenę samych leków), jak i zdrowotnym (z powodu licznych powikłań i interakcji telaprewiru i boceprewiru z innymi lekami). Miesięczny koszt kuracji trójlekowej z wykorzystaniem TVR siedmiokrotnie przewyższa koszt leczenia opartego na schemacie dwulekowym; dla BOC jest około 2,5 raza wyższy, ale terapia jest trzy-, czterokrotnie dłuższa, co powoduje, że koszty leczenia jednym i drugim inhibitorem proteazy stają się porównywalne, a nawet wyższe dla boceprewiru [4]. Do tego należy dodać koszty kuracji ciężkich powikłań, takich jak uogólniona wysypka, niedokrwistość i depresja, zdarzających się istotnie częściej podczas stosowania schematu trójlekowego niż w trakcie dotychczas prowadzonej kuracji dwoma lekami. Rzeczą nie mniej istotną jest możliwość interakcji boceprewiru i telaprewiru z wieloma lekami, które z powodów życiowych chory musi jednocześnie zażywać. Do najważniejszych należą preparaty immunosupresyjne (co stwarza trudności w terapii wznowy HCV po przeszczepieniu wątroby) oraz antyretrowirusowe. Na końcu należy wspomnieć o dość skomplikowanym schemacie

dawkowania i sporej liczbie tabletek, które należy przyjąć w ciągu dnia (od 11 do 18), co może stwarzać problem ze ścisłym stosowaniem się do zaleceń. Są to dość istotne ograniczenia i nie należy sądzić, aby terapia trójlekowa utrzymała przez dłuższy czas status standardu terapeutycznego. Można nawet zaryzykować stwierdzenie, że na podstawie znanego prawdopodobieństwa osiągnięcia SVR dla określonego allelu interleukiny 28B oraz stadium zaawansowania zakażenia (F0–1 vs. F3–4) ciągle jest miejsce dla terapii dwulekowej. Jest ona – w przypadku niezaawansowanej choroby wątroby u osoby o wariacie genetycznym CC IL28B – porównywalnie skuteczna do schematu trójlekowego, a jednocześnie wiąże się z istotnie mniejszymi obciążeniami zdrowotnymi i dużo niższymi kosztami.

W przypadku wcześniej nieleczonych przewlekłych zakażeń HCV o łagodnym przebiegu i minimalnym włóknieniu wątrobowym lekarz i pacjent mogą wybrać oferowane leczenie albo czekać na pojawienie się skutecznych i dobrze tolerowanych terapii, które będą polegały na łączeniu interferonu pegylowanego z nowymi cząsteczkami doustnymi lub w dalszej przyszłości będą kombinacją kilku leków doustnych w schematach bez IFN. Długość oczekiwania na nowe schematy terapeutyczne jest trudna do precyzyjnego określenia; w Europie Zachodniej przyjmuje się, że DAAs będą dostępne dla chorych w ramach programów narodowych lub refundowane przez ubezpieczyciela w 2015 roku. W krajach Europy Wschodniej i Środkowej pełna dostępność do terapii doustnych może przesunąć się o kilka lat. Pacjenci z zaawansowanym zakażeniem (włóknienie F3–4), zwłaszcza mający za sobą wcześniejsze nieudane kuracje, nie mogą czekać na pojawienie się nowej terapii i potrzebują wdrożenia możliwie najskuteczniejszego leczenia od zaraz. W praktyce oznacza to zastosowanie terapii trójlekowej, włączanej ze świadomością pojawienia się możliwych powikłań, których liczba i natężenie wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby wątroby. W związku z tymi dylematami – leczyć natychmiast czy czekać na bezpieczniejsze schematy terapeutyczne – niezwykle ważne wydają się badania porównujące skuteczność i efektywność kosztową nowych leków. W 2014 roku na łamach Journal of Hepatology ukazały się dwie duże analizy efektywności i kosztowności terapii doustnymi lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z i bez in-

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

terferonu w porównaniu do aktualnego standardu terapeutycznego, za jaki przyjęto terapię trójlekową PEG-IFN+RBV+PI I generacji. W obu analizach wykorzystano model Markova, będący symulacją przebiegu zakażenia HCV od momentu pierwszej decyzji terapeutycznej do śmierci chorego, z uwzględnieniem różnych schematów leczniczych i ich znanej skuteczności oraz zaawansowania schorzenia. Brano też pod uwagę ryzyko powikłań, średni koszt ich leczenia oraz na podstawie literatury przyjęto określony odsetek pacjentów, którzy przerwą kurację albo zmienią schemat terapeutyczny. Przyjęto również 50. rok życia za średni wiek rozpoznania zakażenia HCV. Analiza Younossiego i wsp. ukażała się w marcu 2014 roku, ale była opracowywana w momencie, kiedy nieznanymi były koszty nowych doustnych cząsteczek przeciwwirusowych [5]. Badacze założyli, że ceny nowych DAAs są porównywalne do ceny leków doustnych w terapii trójlekowej. Autorzy drugiego opracowania dysponowali już precyzyjniejszymi danymi co do cen preparatów i tym należy tłumaczyć różnice w uzyskanych wynikach [6]. Younossi i wsp. uznali, że najskuteczniejsze i jednocześnie efektywne kosztowo jest pierwszorazowe leczenie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV nowymi lekami doustnymi w schematach bez interferonu, niezależnie od zaawansowania choroby. Według autorów analizy takie podejście do terapii wydłuża oczekiwaną długość życia i redukuje liczbę chorych z powikłaniami zakażenia. W konsekwencji wydatek poniesiony na nowe DAAs zbilansuje się za kilkanaście/kilkadziesiąt lat mniejszymi kosztami leczenia schyłkowego zakażenia HCV. Zatem warto poczekać – zarówno z perspektywy pacjenta, jak i płatnika. Deuffic-Burban i wsp. uwzględnili już koszty nowych DAAs, stąd w konkluzji swojej analizy stwierdzili, że schemat trójlekowy jest mniej skuteczny i nieefektywny kosztowo w porównaniu do terapii nowymi lekami doustnymi w schemacie z lub bez interferonu. Wyjątek dotyczył populacji pacjentów z IL28B/CC w stadium zaawansowania F2 i powyżej, którzy odnieśli widoczną korzyść z natychmiast podjętej terapii. Jednocześnie autorzy podkreślili, że najbardziej efektywne jest leczenie samymi lekami doustnymi, jednak po uwzględnieniu ceny tych preparatów, jest to podejście nieefektywne kosztowo w porównaniu do terapii PEG-IFN w połączeniu z nowymi DAAs. Nawet hipotetyczna redukcja ceny nowych doustnych leków



Lektura cytowanych artykułów uświadamia, że postęp, jaki dokonał się w obszarze leczenia HCV, ma bardzo wysoką cenę. Bez wątplenia koszt nowych leków doustnych jest obecnie zbyt wysoki, dlatego schematy terapeutyczne łączące pegylowany interferon alfa z jednym z preparatów doustnych – przy porównywalnej skuteczności do samych doustnych DAAs – bronią się kosztowo i jeżeli ich ceny utrzymają się na dotychczasowym poziomie, powinny stać się opcją z wyboru

przeciwwirusowych o połowę nie poprawiła efektywności kosztowej leczenia chorych z zaawansowanym włókniem (>F2); wyjątek dotyczył osób z niezaawansowanym zakażeniem HCV, którzy mogą pozwolić sobie na dłuższe oczekiwanie na nowe terapie i w ich przypadku nie ma ryzyka progresji

choroby i obciążającego budżet leczenia powikłań.

Lektura cytowanych artykułów uświadamia, że postęp, jaki dokonał się w obszarze leczenia HCV, ma bardzo wysoką cenę. Bez wątplenia koszt nowych leków doustnych jest obecnie zbyt wysoki, dlatego schematy terapeutyczne łączące pegylowany interferon alfa z jednym z preparatów doustnych – przy porównywalnej skuteczności do samych doustnych DAAs – bronią się kosztowo i jeżeli ich ceny utrzymają się na dotychczasowym poziomie, powinny stać się opcją z wyboru, na którą warto poczekać. Wybór pomiędzy pegylovanym interferonem alfa-2a (Pegasys®) i alfa-2b (PegIntron®) należy do lekarza, ale warto zaznaczyć, że znakomita większość badań klinicznych, łączących interferon z DAAs, była prowadzona w oparciu o Pegasys®. Aktualnie dostępna w Polsce terapia trójlekowa (pegylowany interferon alfa/rybawiryna/telaprewir lub boceprewir) powinna być zarezerwowana dla chorych z zaawansowanym zakażeniem HCV, którzy wymagają pilnego leczenia i nie mogą czekać na decyzje refundacyjne dotyczące nowych leków.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Piśmiennictwo

1. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poy-nard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90(10):1562–1569.
2. Rein DB, Smith BD, Witteborn JS et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med* 2012;156(4): 263–270.
3. Harris RJ, Thomas B, Griffiths J et al. Increased uptake and new therapies are needed to avert rising hepatitis C-related end stage liver disease in England: modelling the predicted impact of treatment under different scenarios. *J Hepatol* 2014;61(3):530–537.
4. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(4):279–290.
5. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol* 2014;60(3):530–537.
6. Deuffic-Burban S, Schwarzinger M, Obach D et al. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *J Hepatol* 2014;61(1):7–14.