

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

C-hepatiidi ravi kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH39

Tartu Ülikool
2020

Raporti on koostanud:

Aileen Eek, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident gastroenteroloogia erialal

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Riina Salupere, Tartu Ülikooli Kliinikumi gastroenteroloogia dotsent

Kerstin Kase, Lääne-Tallinna Keskhaigla infektsioonhaiguste arst

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Eek A, Lutsar K, Salupere R, Kase K, Kiivet R-A. C-hepatiidi ravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

C-hepatiidi ravi kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-1193-3 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1194-0 (pdf)

Sisukord

Lühendid ja terminid	3
Kokkuvõte	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	7
2. Raporti metoodika	8
3. C-hepatiidi nakkuse kulg ja epidemioloogia	10
3.1. C-hepatiidi viirus ja nakatumine.....	10
3.2. C-hepatiidi kulg.....	11
3.3. C-hepatiidi diagnoosimine.....	12
3.4. C-hepatiidi levimus Eestis.....	12
3.5. C-hepatiidi genotüübid Eestis.....	14
3.6. C-hepatiidi riskirühmad Eestis.....	15
3.7. C-hepatiidi nakkuse leviku prognoos Eestis.....	16
4. C-hepatiidi ravi	18
4.1. Ravijuhendid ja nende võrdlus.....	18
4.2. Eriolukorrad ravivalikutes.....	22
4.3. Riskirühmad.....	23
4.4. C-hepatiidi kordusnakkuse risk.....	24
4.5. C-hepatiidi ravi Eestis.....	25
5. C-hepatiidi ravimite efektiivsus	28
5.1. Sofosbuviiir + velpatasviir.....	29
5.2. Glekapreviir + pibrentasviir.....	31
5.3. Elbasviir + grasopreviir.....	32
5.4. Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiir.....	32
5.5. Kokkuvõte C-hepatiidi ravimite efektiivsusest.....	35
6. C-hepatiidi ravimite kulutõhusus	36
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika.....	36
6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused.....	38
6.3. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte.....	41
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel	43
7.1. Mudeli kirjeldus.....	43
7.2. Mudeli eeldused ja sisendid.....	45
8. Kulutõhususe analüüsi tulemused	50
8.1. Baasstsenaarium.....	50
8.2. Tundlikkuse analüüs.....	51
8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest.....	54

9. Eelarve mõju analüüs	56
9.1. Analüüsi eeldused ja sisendid	56
9.2. Ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmise mõju eelarvele.....	57
9.3. Riskirühmade ravimise eelarve mõju analüüs.....	58
9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte	59
10. Järeldused ja soovitused	61
Kirjandus	63
Lisa 1. Lähteülesanne	69
Lisa 2. Kliinilised uuringud C-hepatiidi ravimite efektiivsuse kohta	72
Lisa 3. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing	98
Summary	99

Lühendid ja terminid

- 3D** – ombitasviiri, paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri kombinatsioon
- AASLD** – Ameerika Maksahaiguste Assotsiatsioon (American Association for the Study of Liver Diseases)
- EASL** – Euroopa Maksahaiguste Assotsiatsioon (European Association for the Study of the Liver)
- DAA** – ingl *directly acting antivirals*; otsese toimega viirusvastased ravimid
- DCC** – ingl *decompensated cirrhosis*; dekompanseeritud maksatsirroos
- DSV** – dasabuviir
- EBR** – elbasviir
- GFR** – ingl *glomerular filtration rate*; glomerulaarfiltratsiooni kiirus
- GLE** – glekapreviir
- GZR** – grasopreviir
- HBV** – B-hepatiidi viirus
- HCC** – ingl *hepatocellular carcinoma*; maksarakkvähk
- HCV** – C-hepatiidi viirus
- HCV RNA** – C-hepatiidi viiruse RNA ehk C-hepatiidi viiruse ribonukleinhape
- HCV Ab** – C-hepatiidi viiruse vastased antikehad
- HIV** – ingl *human immunodeficiency virus*; inimese immuunpuudulikkuse viirus
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ärahoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.
- IDSA** – Ameerika Nakkushaiguste Ühing (Infectious Diseases Society of America)
- MSM** – meestega seksiv mees
- NSI** – narkootikume süstiv inimene
- OMB** – ombitasviir
- PIB** – pibrentasviir
- PAR** – paritapreviir

- QALY** – ingl *quality-adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
- r** – ritonaviir
- R** – ribaviriin
- SOF** – sofosbuviir
- SVR** – ingl *sustained viral response*; püsiv viirusvastus
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- VEL** – velpatasviir
- VOX** – voksilapreviir
- WHO** – Maailma Terviseorganisatsioon (World Health Organisation)

Ravinaiivne patsient – patsient, kes pole varem C-hepatiidi ravi saanud

Ravikogenud patsient – patsient, kes on varem saanud ravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriini, pegüleeritud alfa-interferooni ja ribaviriini, pegüleeritud alfa-interferooni ja ribaviriini ja sofosbuviiriga või ribaviriini ja sofosbuviiriga

Kokkuvõte

C-hepatiidi viirus (HCV) põhjustab maksahaigust, mis algab ägeda C-hepatiidiga ja kulgeb kroonilise C-hepatiidini, millest omakorda võib aastate jooksul kujuneda maksatsirroos. Tsirroosiga patsient sureb kas maksatsirroosi tüsistustesse või maksarakkvähi tõttu. Kroonilist C-hepatiiti diagnoositakse Eestis aastas 200–300 inimesel.

HCV levib eelkõige kokkupuutel nakatunud inimese verega, aga ka seksuaalsel teel, mistõttu on selle nakkuse levikul ühisosa HIV-nakkusega ja riskirühmaks on narkootikume süstivad inimesed.

Alates otsese toimega viirusvastaseid ravimeid sisaldavate raviskeemide kasutuselevõtust ollakse üksmeelel, et HCV-nakkuse ravi tuleb alustada kohe pärast diagnoosi selgumist ning ravi eesmärk on nakkusest tervistumine. Seda toetab teadmine, et HCV-nakkuse ravimine aitab ennetada HCV-nakkuse levikut.

Raporti eesmärk on hinnata HCV raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis, kui raviks kasutatakse uusi otsese toimega viirusvastaseid ravimeid sisaldavaid raviskeeme. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldakse kasutusel olevate raviskeemide oodatavat mõju tervisetulemitele, hinnatakse kulutõhusust, riiklike ravivalikute muudatuste vajadust ja muudatuste mõju ravigi kindlustuse eelarvele.

Eestis on otsese viirusvastase toimega raviskeemid kättesaadavad alates 2016. aastast, aastal 2018 raviti nendega ligikaudu 950 patsienti. 2019. aasta lõpu seisuga on soodusravimite nimekirjas kolm raviskeemi, kusjuures väljakirjutamistingimused näevad ette nende ravimite kasutamise mõõduka või raske maksafibroosi või kompenseeritud maksatsirroosi korral, ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidel, kellel on maksasiirik, kaasuv krüoglobulineemia või kaasasündinud verehaigus. C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigus on gastroenteroloogidel ja infektsionistidel.

Teaduskirjanduses avaldatud HCV-nakkuse raviskeemide efektiivsust hinnanud randomiseeritud kliinilistes uuringutes loetakse HCV paranemismääraks püsivat virooloogilist ravivastust 12 nädalat pärast ravi lõpetamist. Püsiv virooloogiline vastus saavutatakse kõigi raportis käsitletud raviskeemide kasutamisel vähemalt 95%-l haigetest.

Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenu raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

See on põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte raviskeemi, mida tuleks kindlasti teistele eelistada. Peamine erinevus raviskeemide vahel seisneb nende tõendatud efektiivsuses erinevate HCV genotüüpide korral. Raviskeeme SOF + VEL ja GLE + PIB on kliinilistes uuringutes edukalt kasutatud kõigi kuue genotüübiga haigete ravis, raviskeemiga EBR + GZR piirduvad kliinilised uuringud genotüüpidega 1 ja 4 ning raviskeemiga OMB + PAR + r + DSV genotüübiga 1.

Avaldatud kulutõhususe uuringud keskenduvad reeglina ühe konkreetse raviskeemi lisandväärtuse hindamisele. Väga vähe on ravimitootjatest sõltumatuid analüüse. Võrreldes mitteravimisega võimaldab HCV raviskeemide kasutamine juurde võita 1,5–6,7 kvaliteetset eluaastat. Avaldatud uuringutes jääb raviskeemide täiendkulu tõhususe määr vahemiku 6400 – 30 000 eurot lisanduva QALY kohta. Kolmes kulutõhususe analüüsis 11st on vähemalt üks raviskeemidest mitteravimise suhtes domineeriv ehk efektiivsem ja odavam.

Eesti kulutõhususe analüüsi tulemusena on C-hepatiidi ravi raviskeemidega EBR + GZR ja GLE + PIB eluea perspektiivis odavam ja efektiivsem kui ravimite mittekasutamine. Raviskeemi SOF + VEL kasutades on täiendkulu tõhususe määr 5267 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ükski raviskeem ei eristu olulisel määral teistest efektiivsuse poolest, kulutõhususe väärtusi mõjutavad ravimite hinnad.

Eelarve mõju analüüsis võetakse arvesse ravisaajate arvu kasvu, kui HCV-ravi saaks kõik ravikindlustatud HCV-nakkusega isikud sõltumata maksafibroosi olemasolust, või hakataks ravi pakkuma kõigile vanglas viibivatele, HIV-positiivsetele ja narkootikumide süstivatele HCV diagnoosiga inimestele sõltumata ravikindlustusest. Juhul kui C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimusi laiendatakse kõigile fibroosiastmetele, suureneb viie aasta C-hepatiidi kogukulu 6,4–37 mln euro võrra. HIV ja C-hepatiidi kaasnakkusega inimeste C-hepatiidi ravi arvutuslik lisakulu on 27,8 mln eurot, kõigi C-hepatiidiga vangide ravi arvutuslik lisakulu 7,5 mln eurot ja kõigi narkootikumide süstivate inimeste ravi arvutuslik lisakulu 46,3 mln eurot.

Arvestades Eestis kasutusel olevate C-hepatiidi raviskeemide suurt efektiivsust ja eeldatavat kulusäästlikkust, tuleks muuta HCV-nakkuse ravis kasutusel olevate raviskeemide väljakirjutamistingimusi, et ravi alustamine ei sõltuks haigetel maksafibroosi või maksatsirroosi olemasolust, vaid HCV RNA viiruskogusest määrataval tasemel. Ravikvaliteedi taseme hoidmiseks tuleks C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigust jätkuvalt piirata gastroenteroloogide ja infektsionistidega.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti eesmärk on hinnata C-hepatiidi ja HCV-nakkuse raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis, kui raviks kasutatakse uusi otsese toimega viirusvastaseid ravimeid (ingl *directly acting antivirals*, DAA) sisaldavaid raviskeeme. Raportis käsitletavat esmavaliku raviskeemid põhinevad Euroopa [1] ja Ameerika Ühendriikide [2] 2018. aasta ravijuhenditel:

A	SOF + VEL	sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg
B	GLE + PIB	glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg
C	EBR + GZR	elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg
D ¹	OMB + PAR + r + DSV	ombitasviir 12,5 mg + paritapreviir 75 mg + ritonaviir 50 mg + dasabuviiir 250 mg

Nimetatud raviskeemid on 2019. aasta seisuga Eesti Haigekassa soodusravimite 100% loetelus, kusjuures väljakirjutamistingimused näevad ette nende ravimite kasutamise mõõduka või raske maksafibroosi või kompenseeritud maksatsirroosi korral.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused ja -ülesanded, millele siinses raportis vastused antakse, on järgmised:

1. Milline on DAA-raviskeemide efektiivsus?
2. Milline on DAA-raviskeemide kulutõhusus?
3. Kuidas on DAA-ravi korraldatud teistes Euroopa Liidu liikmesriikides?
4. Milline on DAA-raviskeemide kulutõhusus Eesti tingimustes?
5. Milline on eelarve mõju analüüs DAA-raviskeemide kasutamise erinevate osakaalude kohta Eestis, võttes arvesse ravisaajate arvu kasvu, kui DAA-ravi hakatakse pakkuma kõigile ravikindlustatud või vanglas viibivatele HCV diagnoosiga inimestele?

¹ Ravimitootja AbbVie teatas 2019. a suvel, et lõpetab raviskeemi OMB + PAR + r + DSV ravimite turustamise Eestis, mistõttu on kulutõhususe ja eelarvemõju peatükkidest see raviskeem välja jäetud. Alates 01.10.2019 on ravimid välja arvatud Eesti Haigekassa ravimite loetelust.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõendus põhise informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringud raviskeemide efektiivsuse kohta

Kõige olulisemad teadusuuringud HCV ravimite efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus. Nende uuringute tulemused on esitatud Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Siinse raporti jaoks leiti ravimi müügiloo aluseks olevad uuringud ravimi omaduste kokkuvõtetest. Asjakohased teadusartiklid otsiti andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud raporti 5. peatükis ning täpsemad kirjeldused lisas 2.

HCV tänapäevase ravi põhimõtted on kokku lepitud ja esitatud kahes rahvusvahelises juhendis: Euroopa ja Ameerika ravijuhendis [1, 2]. Nendes juhendites viidatud teaduskirjandus vaadati läbi ja kõrvutati ravimi omaduste kokkuvõtte alusel leitud uuringutega.

Teadusartiklid ravimite kulutõhususe kohta

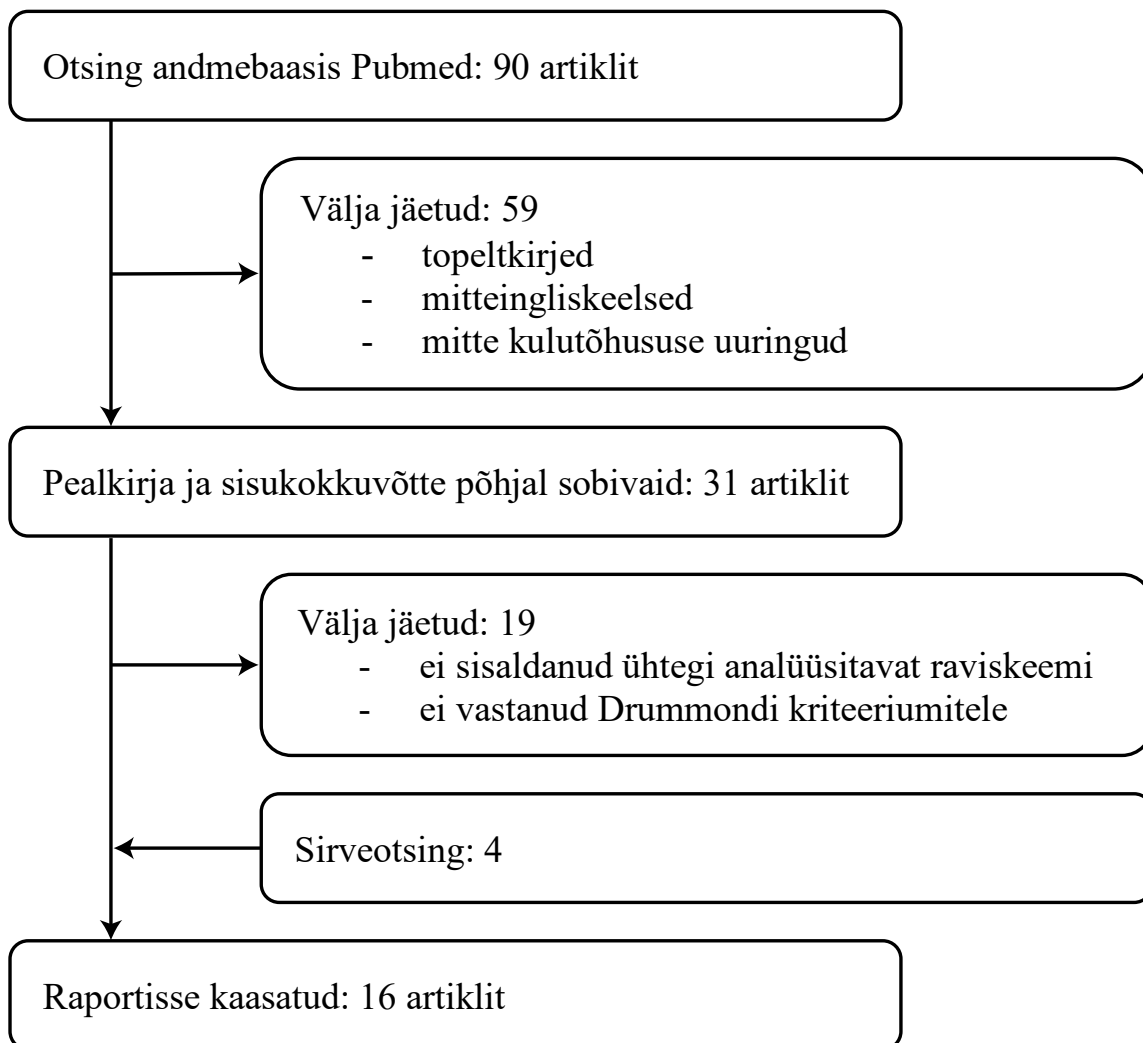
C-hepatiidi raviskeemide kulutõhusust käsitlevate uuringute leidmiseks tehti 2019. aasta augustis päring andmebaasis PubMed. Lisas 3 esitatud päring andis 90 vastet. Sisukokkuvõtete põhjal jäeti välja 59 kirjet, mis ei olnud inglise keeles (2 kirjet), esitasid uuesti juba avaldatud uuringu tulemusi (1 kirje) või ei olnud kulutõhususe või kulukasulikkuse uuringud (56 kirjet). Täistekstide läbivaatamisel hinnati uurin-
gud Drummondi [3] kriteeriumite alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed sekkumised on selgelt välja toodud.
3. Eri sekkumiste kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud.
5. Kulud ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.

8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Täistekstide analüüsi järel jäeti välja veel 18 artiklit, mis ei vastanud eeltoodud kriteeriumitele või ei sisaldanud ühtegi raportis käsitletavat raviskeemi. Sirveotsinguga (st teiste uuringute kasutatud allikate loetelu läbitöötamisega) leiti lisaks 4 artiklit, milles hinnati raportis käsitletavate raviskeemide kulutõhusust ning mis olid ingliskeelsed ja vastasid Drummondi kriteeriumitele. Otsingu käigus ei tuvas-
tatud ühtegi varem publitseeritud TTH raportit, mis vastaksid kõigile Drummondi kriteeriumitele ning ei oleks juba raportisse artiklina kaasatud.

Kokku kaasati kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse 16 allikat, mis käsitlesid hin-
natavate raviskeemide kulutõhusust (vt joonis 1).



Joonis 1. C-hepatiidi raviskeemide kulutõhususe uuringute otsing ja valik

3. C-hepatiidi nakkuse kulg ja epidemioloogia

C-hepatiidi viirust kirjeldati esmakordselt 1989. aastal [4]. C-hepatiit koos maksa alkoholtõve ja mittealkohol-maksarasvtõvega on kolm sagedasemat krooniliste maksahaiguste põhjust nii Euroopas kui ka Põhja-Ameerikas. Maailma Terviseorganisatsiooni (World Health Organization, WHO) andmetel oli 2015. aastal maailmas 71 mln C-hepatiidi viirusest tingitud maksahaigusega (hepatiit, tsirroos, maksarakkvähk) inimest. Hinnanguliselt on aga haigus diagnoositud ainult 20%-l nakatunutest ning ravi saavad neist omakorda 7,4% ehk umbes 1 mln inimest. [5]

3.1. C-hepatiidi viirus ja nakatumine

C-hepatiidi viirus on RNA-viirus ja sellel on 7 genotüüpi, millel omakorda rohkelt erineva geograafilise levikuga alatüüpe. Näiteks Euroopas ja Põhja-Ameerikas on enim levinud genotüübid 1b, 2 ja 3a. Ka kogu maailmas domineerib viiruse genotüüp 1, moodustades 46% kõigist C-hepatiidi juhtudest. Aasias domineerib genotüüp 3, põhjustades 40% C-hepatiidi juhtudest, Egiptuses aga moodustab genotüüp 4 kokku 93% kõigist C-hepatiidi juhtudest. Genotüübi teadmine mõjutab kliinilist otsust ravimite valikul ja viirusvastase ravi kestust. [6-9]

C-hepatiidi viirus levib eelkõige kokkupuutel nakatunud inimese verega: narkootikumide süstimisel (näiteks süstevahendite jagamisel), testimata vere või veretoodete ülekandel, elundisiirdamisel, emalt lapsele sünnituse ajal. Viirus võib üle kanduda ka seksuaalsel teel, aga ka näiteks tätoveeringutega ja keha augustamisel.

Vastavalt C-hepatiidi viiruse levikuteedele kuuluvad riskirühmadesse narkootikumide süstivad inimesed (moodustades 8% kõikidest kroonilise C-hepatiidi patsientidest), vere ja veretoodete ülekandeid enne viiruse avastamist saanud isikud, vere ja muude kehavedelikega kokku puutuvad tervishoiu- ja hoolekandeteenuse osutajad, HIVi nakatunud ja vanglas viibivad inimesed ning meestega seksivad mehed. [5, 9]

WHO soovitab C-hepatiidi viiruse leviku vältimiseks kontrollida regulaarselt doonorverd, käidelda teravaid meditsiinitarvikuid ohutult ja nõuetele vastavalt, tagada narkootikumide süstivatele inimestele puhtad vahendid (nt süstlavahetuspunktides), koolitada meditsiinipersonali, nõustada nakatunuid riskikäitumisest hoidumise osas ja tagada võimalikult varakult viirusvastane ravi. [5]

3.2. C-hepatiidi kulg

C-hepatiidi viirus põhjustab maksahaigust, mis algab ägeda C-hepatiidiga ja kulgeb kroonilise C-hepatiidini, millest võib aastate jooksul omakorda kujuneda maksatsirroos. Tsiirroosiga patsient sureb kas maksatsirroosi tüsistustesse või maksarakkvähi tõttu.

Nakatumisele järgneb ägeda C-hepatiidi teke, mis reeglina on vaevusteta ja jääb diagnoosimata. 15% nakatunuist tervistuvad viirusest ravi vajamata, ülejäänud 85%-l kujuneb krooniline C-hepatiit. 86%-l juhtudest kulgeb krooniline C-hepatiit samuti sümptomiteta ning diagnoositakse juhuslikult mõnel muul põhjusel tehtud maksaanalüüsid. 14%-l võib esineda väsimust, palavikku, ülakõhuvalu, isutust, lihas- ja liigesvalu. [10]

Kroonilise C-hepatiidiga võivad kaasuda maksavälised ilmingud, millest krüoglobulineemia seondub vaskuliidi, membranoproliferatiivse glomerulonefriidi ja B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga.

Kroonilisest C-hepatiidist kujuneb aastate jooksul maksatsirroos. Maksatsirroosiga patsiendil tekivad tsiirroosi tüsistused (portaalhüpertensiooni sündroom, koagulopaatia, maksapuudulikkus), võib tekkida ka maksarakkvähk. Maksatsirroosi ja maksarakkvähi kujunemise risk on suurem ja teke kiirem meestel, alkoholi liigtarvitajatel, HCV ja HIV kaasnakkuse korral ja immuunsupressioonravi foonil. [9, 11]

Maksasiirdamine on parim ja efektiivseim ravimeetod maksatsirroosi ning maksarakkvähi korral. Euroopa Maksasiirdamise Registri (European Liver Transplant Registry) 2018. aasta raportis analüüsiti maksasiirdamise näidustusi alates 1968. aastast. Analüüsist selgus, et 50% maksasiirdamistest tehti tsiirroosi tõttu, millest suurima osa (22%) moodustas viirushepatiidist põhjustatud tsiirroos (sellest 12% C-hepatiit). [12]

Eestis (Tartu Ülikooli Kliinikum) ajavahemikus 2009–2018 tehtud maksasiirdamistest moodustasid C-hepatiidi viirusest põhjustatud maksatsirroosiga patsiendid 25%. Maksakasvajatega patsiendid moodustasid 26%, neist valdav enamus oli C-hepatiidi poolt põhjustatud tsiirroosist tekkinud maksarakkvähiga patsiendid. [13]

3.3. C-hepatiidi diagnoosimine

C-hepatiiti diagnoositakse C-hepatiidi viiruse vastaste antikehade (HCV Ab) ja C-hepatiidi viiruse RNA (HCV RNA) määramisega veeniverest. Kui HCV Ab on positiivne, määratakse HCV RNA. Samaaegne HCV Ab ja HCV RNA esinemine näitab kroonilise C-hepatiidi olemasolu. Juhul kui HCV Ab on positiivne ja puudub HCV RNA, on patsient kas spontaanselt tervistunud ägedast C-hepatiidist või tervistunud kroonilisest C-hepatiidist viirusvastase raviga. [1]

Erinevalt teistest kroonilistest maksahaigustest on kroonilise C-hepatiidi maksafibroosi hindamisel loobutud maksabiopsiast ja kasutatakse mitteinvasiivseid uuringumeetodeid [1]. Kasutades ultrahelielastograafiat või Fibroscani masinat, hinnatakse maksafibroosi raskusastet fibroosiastmest F0 (fibroos puudub) kuni fibroosiastmeni F4 (tsirroos).

Maksatsirroosi lühiajalise prognoosi hindamiseks kasutatakse Child-Pugh skoori. Child-Pugh skoor on oluline viirusvastaste ravimite valikul. Child-Pugh skoori arvutamiseks vajalikud parameetrid on esitatud tabelis 1. [1, 11]

Tabel 1. Child-Pugh skoori arvutamine

Parameeter/ punktid	1	2	3
Entsefalopaatia	puudub	vähene, raskusaste 1 või 2	raske, raskusaste 3 või 4
Astsiit	puudub	allub ravile	ravirefraktaarne
Bilirubiin (µmol/L)	< 34	34–51	> 51
Albumiin (g/L)	> 35	28–35	< 28
PT-INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

klass A – 5–6 punkti; B – 7–9 punkti; C – 10–15 punkti

3.4. C-hepatiidi levimus Eestis

Üldjuhul kasutatakse kirjanduses HCV Ab levimusnäitajaid ning vähe on uuringuid, kus oleks toodud HCV RNA levimus rahvastikus. Arvestades ägeda C-hepatiidi kliiniliselt mitteolulist kulgu, jääb suur osa juhtudest diagnoosimata. C-hepatiidi sõeluuringut Eestis riiklikul tasemel ei rakendata ja seetõttu saab võimalikku esinemissagedust ainult eksperdi hinnangute ja üksikute HCV Ab levimusuuringute alusel tuletada.

Eesti rahvastiku tervise arengukava 2020–2030 järgi on Eestis 30 000 C-hepatiidiga patsienti, arengukava andmete päritolu ei ole dokumendist leitav. [14]

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi eksperdi-hinnangul on C-hepatiidi levimus rahvastikus 1,5–2% ehk Eestis on ligikaudu 20 000 C-hepatiidi viirusega nakatunut. [15]

Oluliseks on seni avaldamata sünnikohordi sõeluuring, kus Tartu ühes perearsti-keskuses analüüsiti (2017 november – 2018 juuni) 21–52-aastaseid inimesi. Uuringu valimi 509 isikust ei olnud ühelgi varem C-hepatiiti diagnoositud. Neist 1,8%-l (9-l 509-st) oli HCV Ab positiivne ja 1%-l oli ka HCV RNA positiivne (*publitseerimata andmed 2018 Rusin/Takker*).

HCV RNA levimust Eestis võimaldab kaudselt hinnata Terviseameti andmestik (vt tabel 2). Registreeritud kroonilise C-hepatiidi haigusjuhte on viimastel aastatel olnud 9,1–9,5 juhtu 100 000 elaniku kohta ehk 120–200 haigusjuhtu aastas. Registristatistika ei kajasta tegelikku patsientide arvu, vaid sõltub teatiste saatmise aktiivsusest. Kuna enamik ägedast ja kroonilisest C-hepatiidist on kliiniliste ilminguteta, jäävad paljud juhud siiski diagnoosimata ja teatamata.

2018. aastal registreeriti 126 kroonilise C-hepatiidi haigusjuhtu. Haigestunutest oli 42,8% vanuses 30–49 aastat, 15,1% vanuses 50–59 aastat ja 12,7% 60-aastased ja vanemad. Mittetöötavad inimesed moodustasid 49,4% haigetest, sealhulgas kinnipeetavad 19,8%. [16]

Tabel 2. C-hepatiidi haigusjuhud ja suhtarv 100 000 elaniku kohta Eestis aastatel 2000–2018 [17]

	Äge C-hepatiit		Krooniline C-hepatiit	
	Absoluutarv	100 000 elaniku kohta	Absoluutarv	100 000 elaniku kohta
2000	365	26,1	–	–
2001	306	22,0	–	–
2002	199	14,4	–	–
2003	154	11,2	–	–
2004	124	9,1	–	–
2005	81	6,0	109	8,1
2006	57	4,2	144	10,7
2007	36	2,7	145	10,8
2008	64	4,8	139	10,4

	Äge C-hepatiit		Krooniline C-hepatiit	
	Absoluutarv	100 000 elaniku kohta	Absoluutarv	100 000 elaniku kohta
2009	67	5,0	155	11,6
2010	34	2,6	246	18,5
2011	17	1,3	190	14,3
2012	24	1,8	220	16,6
2013	28	2,1	236	17,9
2014	20	1,5	311	23,7
2015	10	0,8	229	17,4
2016	15	1,1	202	15,4
2017	6	0,5	120	9,1
2018	5	0,4	126	9,5

3.5. C-hepatiidi genotüübid Eestis

Eestis on läbi viidud mitmeid HCV genotüüpide levimusuuringuid. Kõige levinumad genotüübid nende uuringute alusel on genotüübid 1b ja 3a [18-21]. C-hepatiidi viiruse genotüüpide levimus Eestis aastatel 1997–1998 ja 2000–2004 oli sarnane: enamlevinud olid genotüüp 1 (70%), genotüüp 3 (24%) ja genotüüp 2 (6%). [18]

Mansbergi 2018 [20] uuringu järgi on levinuimaks genotüüp 1 (69%) ja genotüüp 3 (25%). Terviseameti nakkushaiguste esinemise statistiliste andmete rapordis (2017) kirjeldatakse 120-t kroonilise C-hepatiidi haigusjuhtu, millest 36 juhul oli teada viiruse genotüüp: genotüüpi 1a oli 6 juhtu (16%), genotüüpi 1b oli 12 juhtu (33%), genotüüpide 1a ja 1b koosinemist oli 1 juht (2,7%) ja genotüüpi 3 oli 6 juhtu (16%).

Genotüüpide levimus võib ajas muutuda ja sõltub ka uuritavaist ehk peamistest levikuteedest. Näiteks aastatel 2014–2015 uuriti C-hepatiidi levimust vanglasse saabuvatel uutel vangidel. Neist 383-l HCV-positiivsel vangil oli määratud ka viiruse genotüüp, sagedasimad genotüübid olid genotüüp 3a (44%) ja genotüüp 1b (35%). [21]

3.6. C-hepatiidi riskirühmad Eestis

Riskirühmades esineb C-hepatiidi viirusest põhjustatud maksahaigust sagedamini, sest riskirühmades on C-hepatiidi viirusesse nakatumise risk suurem. Nii nagu teistes riikides, kuuluvad ka Eestis riskirühmadesse narkootikume süstivad inimesed, meestega seksivad mehed, vere- ja veretoodete ülekandeid saanud (Eestis alustati doonorvere testimist HCV Ab suhtes 1994), HIV-positiivsed ning vangid. [21, 22]

Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus (2016) oli 21,7% (meestest 31,1% ja naistest 15,4%) 16–64-aastastest elanikest elu jooksul tarvitanud mõnd narkootilist ainet [23]. Süstivate narkomaanide uuringus (2002 juuli – 2003 veebruar, 222 süstivat narkomaani vanuses 15–48 aastat) oli vaid 10 narkomaani (4,5%) negatiivsed nii B- kui ka C-hepatiidi viiruse suhtes. HCV Ab leiti 90,5%-l anonüümkabineti külastajatest Tallinnas, 89,2%-l anonüümkabineti külastajatest Ida-Virumaal ja 97,5%-l Tallinna Keskvanglas. HBV ja HCV kaasnakkus esines hinnanguliselt 72%-l uuritutest. [21]

HCV Ab levimust süstivate narkomaanide seas on uuritud Narvas (2014, 2018), Tallinnas (2013, 2017) ja Kohtla-Järvel (2012, 2016). Kõigis neis uuringuis oli HCV Ab levimus märkimisväärne, jäädes vahemikku 61–92%. [24]

2016. aasta jooksul sai metadoonasendusravi 840 inimest kokku kümnes narkomaaniaravi teenust pakkuvas keskus. Neist 76% olid HIV-positiivsed ja 83% HCV-positiivsed. [25]

2016. aastal läbi viidud prostitutsiooni kaasatud naiste terviseuuringus leiti, et 22% uuringus osalenud naistest olid C-hepatiidi viiruse antikehade suhtes positiivsed, narkootikume süstivate prostitutsiooni kaasatud naiste seas oli vastav näitaja 58% [26]. 2017. aastal viidi läbi küsitlus prostitutsiooni kaasatud naiste seas Tallinnas riigi poolt rahastatud anonüümses seksuaal terve kliinikus. HCV Ab positiivsetest oli narkootikume süstinud kolm neljandikku. [27]

Eesti HIV-kohortuuringu (E-HIV, „Estonian HIV Cohort Study“) andmebaasis analüüsiti 3750 patsienti [28]. HCV ja HIV kaasnakkus (HCV Ab positiivne) esines 42%-l kohordist (1582-l 3750-st) ja 34%-l oli HCV RNA positiivne. 1904 isikut (51%) süstisid narkootikume, kellest omakorda 1043 (54%) olid HIV ja HCV kaasnakkusega. Levinuimad genotüübid olid genotüübid 1b (46% juhtudest), 3a (31%) ja 1a (13%).

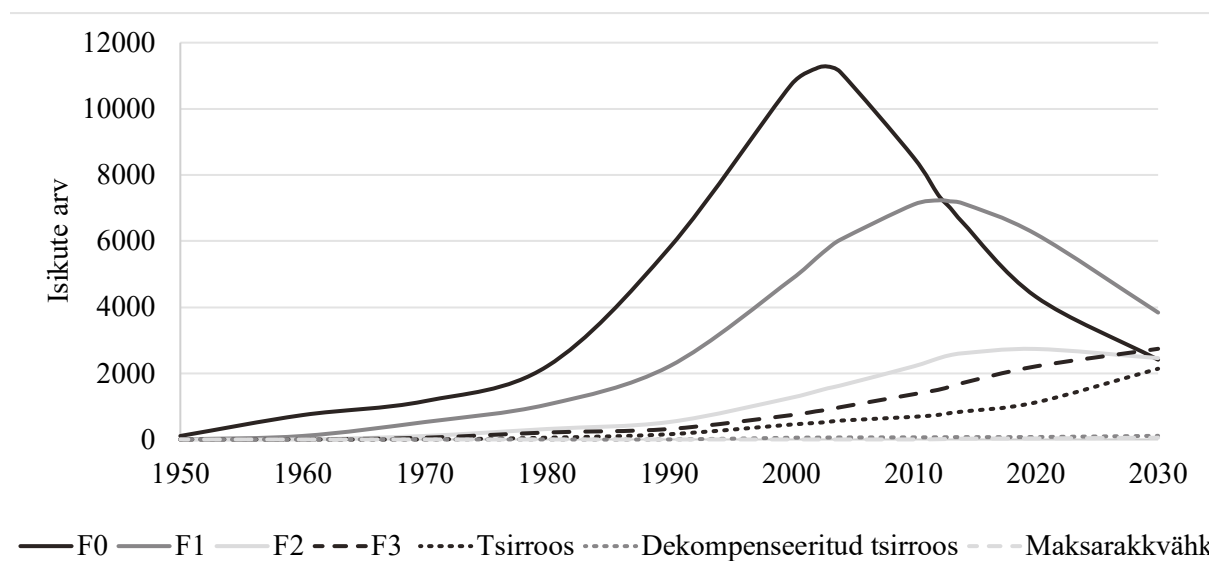
2017. aastal korraldati üleeuroopaline meestega seksivate meeste (MSM) interneti-uuring EMIS-2017 ("European MSM Internet Survey"). Hinnanguliselt elab Eestis kuni 9000 homo- ja biseksuaalset meest. Eestis vastas küsitlusele 212 MSMi. Elu jooksul on küsitluste alusel MSMidel diagnoositud C-hepatiit 2%-l (4 meest valimist). [29]

Eestis on umbes 2500 vangi ja neist C-hepatiiti on nakatunud umbes kolmandik ehk 700 vangi (2019) [21, 30].

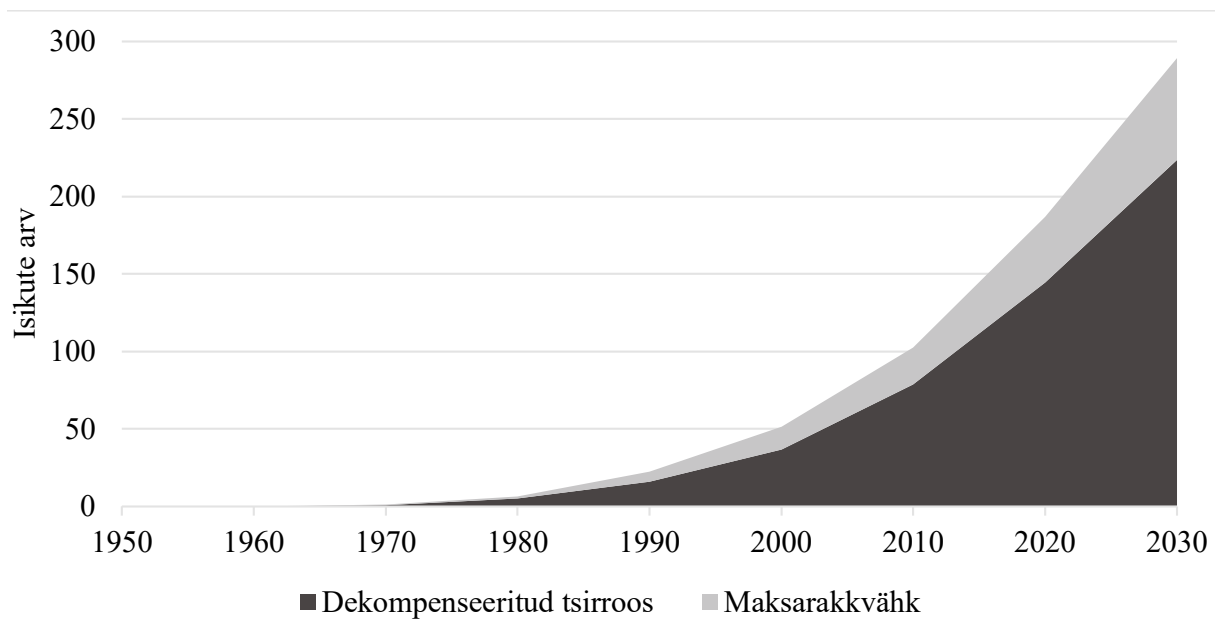
2017. aastal uuriti 2575 tervishoiutöötajat HCV levimuse määramiseks. Leiti, et 3% meditsiinitöötajatest on C-hepatiidi-vastaste antikehadega. [31]

3.7. C-hepatiidi nakkuse leviku prognoos Eestis

2015. aastal hinnati arvutimudelite abil 15 riigis (sh Eestis) C-hepatiidi levikut ning prognoositi muutusi kuni 2030. aastani [32]. Hinnanguliselt oli 2014. aastal Eestis 19 000 C-hepatiidiga inimest. Aastaks 2030 prognoositi nende arvu vähenemist kuni 13 700 võrra (8300 – 15 400). 2014. aastal oli hinnanguliselt 6% neist maksatsirroosiga, maksarakkvähiga või maksasiirikuga. 2030. aastaks hinnati mudelis nende proportsiooni suurenemist kuni 17%-ni. Uuring tõi välja mitmeid põhjuseid, miks prognoos võib olla ebatäpne. Üks oluline aspekt oli viirusvastane ravi. Mudelis eeldati, et see jätkub muutumatult. Mudeli hinnangud Eesti kohta on esitatud joonistel 2 ja 3.



Joonis 2. C-hepatiidi ja sellega kaasnevate tüsistustega inimeste arv aastatel 1950–2030



Joonis 3. Maksa dekompensatsiooni ja maksarakkvähi esinemise juhtude arvu suurenemine aastatel 1950–2030

4. C-hepatiidi ravi

Esimene C-hepatiidi raviks mõeldud alfa-interferoon sai Ameerika Ühendriikides müügiloa 1991. aastal. Ribaviriini lisamine parandas ravitulemusi, kuid püsiv viirusvastus saavutati ainult 40–65%-l ravituist. Järgmiseks etapiks oli kombineeritud ravi pegüleeritud alfa-interferooni ja ribaviriiniga, mida kasutati C-hepatiidi raviks kuni otsese toimega viirusvastaste ravimite (ingl *directly acting antivirals*, DAA) kasutuselevõtuni. See raviskeem oli oluliselt vähem efektiivne ja põhjustas sagedamini kõrvaltoimeid kui ravi DAA-ga.

Tänapäeval on C-hepatiidi ravi eesmärgiks patsiendi täielik tervistumine C-hepatiidi viirusest. Selle tagajärjel vähenevad C-hepatiidiga seotud maksavälised ja maksaga seotud tüsistused, ei teki maksatsirroosi dekompensatsiooni ning kaob või väheneb oluliselt maksarakkvähi tekkerisk. Lisaks parandab C-hepatiidi viirusest tervistumine patsientide elukvaliteeti ja on ka oluline C-hepatiidi viiruse levimise pidurdamiseks [1, 2]. Tervistumiseks loetakse olukorda, kus on saavutatud püsiv viirusvastus (ingl *sustained virologic response*, SVR).

4.1. Ravijuhendid ja nende võrdlus

Enne ravi algust tuleb patsienti hinnata maksahaiguse raskusastme osas (fibroosiaste, tsirroosi olemasolu), määrata viiruskogus veres ja viiruse genotüüp ning välistada teised kaasuda võivad maksahaigused (näiteks maksa alkoholtõbi, B-hepatiit).

Samuti on oluline täpsustada patsiendi poolt kasutatavaid ravimeid, sest ravimite koostoimed võivad mõjutada ravimi valikut. Otsese viirusvastase toimega ravimid on väheste kõrvaltoimetega ning vastunäidustusi ravile on vähe. Teatud ravimite samaaegne kasutamine (nt karbamasepiin, fenütoiin) on vastunäidustatud, sest need indutseerivad maksas tsütokroom P450-t ning selle tulemusena väheneb viirusvastase ravimi kontsentratsioon veres ning on oht ravi ebaõnnestumiseks. Viirusvastane ravi ei ole näidustatud patsientidele, kelle eeldatav elulemus on piiratud kaasuvate maksaväliste haiguste tõttu. [1]

Euroopa Maksahaiguste Assotsiatsiooni (European Association for the Study of the Liver) ravijuhis [1] soovib viirusvastase ravi alustamist kõigil C-hepatiidi viirusega nakatunud isikutel, kes seda soovivad ja kellel puuduvad vastunäidustused. Ravi tuleks viivitamatult alustada patsientidel, kellel on:

- oluline maksafibroos (fibroosiaste F2 või F3) või maksatsirroos (F4, k.a dekom-penseeritud maksatsirroos);
- kliiniliselt olulised maksavälised manifestatsioonid (vaskuliit, neerukahjustus, B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom);
- C-hepatiit maksasiirikus;
- suur risk kiiremaks maksakahjustuse kujunemiseks kaasuvate haiguste tõttu (siirdatud elunditega patsiendid, kaasuv B-hepatiit, diabeet);
- suur risk nakkust levitada (narkootikume süstivad inimesed, meestega seksivad mehed, hemodialüüsil olevad patsiendid, vangistuses viibivad isikud).

Tabel 3. EASLi HCV ravisoovitused vastavalt genotüübile, maksahaiguse raskus-astmele ja eelnevale ravikogemusele. Tabelis on käsitletud ravimeid, mis juhise tegemise hetkel on Eesti Haigekassa soodusnimekirjas

Genotüüp	Raviskeem	Maksatsirroosita		Maksatsirroosiga (Child-Pugh A)	
		Ravinaiivne	Ravikogenud	Ravinaiivne	Ravikogenud
1a	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GZR	12 ndl*	12 ndl*	12 ndl*	12 ndl*
1b	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GZR	8 ndl (F0–F2) 12 ndl (F3)	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	OMB + PAR+r + DSV	8 ndl (F0–F2) 12 ndl (F3)	12 ndl	12 ndl	12 ndl
2	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
3	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	–	–
	GLE + PIB	8 ndl	12 ndl	12 ndl	16 ndl
4	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GZR	12 ndl*	–	12 ndl*	–
5	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
6	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl

*kui HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml

Ameerika Maksahaiguste Assotsiatsioon (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) koostöös Ameerika Nakkushaiguste Ühinguga (Infectious Diseases Society of America, IDSA) on samuti välja andnud ravijuhised C-hepatiidi raviks. Võrreldes EASLi ravijuhisega on AASLD ravijuhises lisaks ametlikele soovitudele välja toodud alternatiivsed raviskeemid erinevate genotüüpide korral. Neid raviskeeme on nimetatud alternatiivseteks, sest võrreldes soovitatud raviskeemidega on nad keerulisema manustamisskeemiga või on potentsiaalselt vähem efektiivsed. [2]

Tabel 4. AASLD-IDSA ravisoovitused vastavalt genotüübile, maksahaiguse raskusastmele ja eelnevale ravikogemusele. Tabelis on käsitletud ravimeid, mis juhise tegemise hetkel on Eesti Haigekassa soodusnimekirjas

Genotüüp	Raviskeem	Maksatsirroosita		Maksatsirroosiga (Child-Pugh A)	
		Ravinaiivne	Ravikogenud	Ravinaiivne	Ravikogenud
1a	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GZR	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	OMB + PAR + r + DSV*	12 ndl	12 ndl	–	–
	EBR + GRZ + R**	16 ndl	16 ndl	16 ndl	16 ndl
1b	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GRZ	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	OMB + PAR + r + DSV*	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
2	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
3	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	16 ndl*	12 ndl	16 ndl*
	EBR + GRZ + SOF	–	–	–	12 ndl
4	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GZR	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	OMB + PAR + r + DSV*	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	EBR + GRZ + R*	–	16 ndl	–	16 ndl

Genotüüp	Raviskeem	Maksatsirroosita		Maksatsirroosiga (Child-Pugh A)	
		Ravinaiivne	Ravikogenud	Ravinaiivne	Ravikogenud
5	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl
6	SOF + VEL	12 ndl	12 ndl	12 ndl	12 ndl
	GLE + PIB	8 ndl	8 ndl	12 ndl	12 ndl

*Alternatiivne raviskeem – defineeritud põhjusel, et ravi kestvus on pikem, ravimite manustamine keerulisem ja ravi on potentsiaalselt vähem efektiivne või on efektiivsuse kohta liiga vähe andmeid

**See raviskeem on näidustatud siis, kui patsiendil on leitud NS5A RAS (ingl *resistance-associated substitutions*), mille esinemise korral on suurenenud ravijärgsete relapside risk

AASLD ja EASLi ravijuhised erinevad selle osas, kas määrata C-hepatiidi viiruse resistentsust. EASLi ravijuhis ei soovita resistentsust määrata, sest standardiseeritud testimismeetodite kättesaadavus on piiratud ja puudub konsensus nende testide tehnika ja tõlgendamise osas. AASLD ravijuhis soovitab enne ravi määrata resistentsust, sest see võib mõjutada ravi kestvust (reeglina vajalik pikemaajalisem ravi).

Tabel 5. WHO 2018. aasta ravisoovitused

	Maksatsirroosita	Maksatsirroosiga
SOF + VEL	12 nädalat	12 nädalat
GLE + PIB	8 nädalat	12 nädalat

Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhises [11] soovitatakse kasutada ainult pangenotüüpeid raviskeeme (SOF + VEL ja GLE + PIB). Sellist soovitust põhjendatakse asjaoluga, et jättes ära genotüübi määramise ja mittepangenotüüpsed ravimid, võimaldab see lihtsustada ravi ja selle korraldamist. Samas teadvustab WHO, et on riike, kus pangenotüüpsed ravimid ei ole kättesaadavad või valdavalt domineerib üks genotüüp (näiteks genotüüp 4 Egiptuses), mis võimaldab riikidel ravida edukalt ka mittepangenotüüpsede ravimitega. Kokkuvõttev võrdlus ravimeist erinevates ravijuhistes on toodud tabelis 6.

Tabel 6. EASLi, AASLD-IDSA ja WHO ravijuhiste võrdlus

Genotüüp	Raviks kasutatavad preparaadid		
	EASL 2018	WHO 2018	AASLD 2018
1a	SOF + VEL GLE + PIB EBR + GZR	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL EBR + GRZ GLE PIB OMB + PAR + r + DSV + R* EBR + GRZ + R**

Genotüüp	Raviks kasutatavad preparaadid		
	EASL 2018	WHO 2018	AASLD 2018
1b	SOF + VEL GLE + PIB GZR + EBR OMB + PAR + r + DSV	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL EBR + GRZ GLE + PIB OMB + PAR + r + DSV*
2	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB
3	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB EBR + GRZ + SOF
4	SOF + VEL GLE + PIB GZR + EBR	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB EBR + GRZ OMB + PAR + r + R* EBR + GRZ + R*
5	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB
6	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB	SOF + VEL GLE + PIB

*Alternatiivne raviskeem – defineeritud põhjusel, et ravi kestvus on pikem, ravimite manustamine keemulise ja ravi on potentsiaalselt vähem efektiivne või on efektiivsuse kohta liiga vähe andmeid

**Raviskeem, mis on näidustatud siis, kui patsiendil on leitud NS5A, mille esinemise korral on suurenenud ravijärgsete relapside risk

4.2. Eriolukorrad ravivalikutes

Dekompenseeritud maksatsirroos

Dekompenseeritud maksatsirroosi korral ei saa kasutada NS3/4A proteaasi inhibiitoreid, sest nende puhul suureneb ravimi kontsentratsioon veres ja sellest tulevalt on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu peaks raviskeem põhinema sofosbuviriil ja NS5A inhibiitoril. Eestis on juhises välja pakutud preparaatidest kättesaadav ainult kaksikravim sofosbuviri ja velpatasviiriga (SOF + VEL). [1]

AASLD ravijuhis toob välja, et päriselu andmetel (ingl *real-life data*) on ravigitulemus maksatsirroosiga patsiendil reeglina halvem, kui patsiendil esineb kaasvalt maksarakkvähk. Põhjus pole siiani päris selge ning samuti pole teada, kas ajaliselt pikem ravikuur oleks efektiivsem. Arvestades Eestis kättesaadavate ravimitega, on siin samuti ainuke soovitatud preparaat SOF + VEL, mida kasutatakse koos

ribaviriiniga 12 nädalat või ribaviriini talumatuse või vastunäidustatuse korral ilma ribaviriinita 24 nädalat.

WHO ravijuhis nimetab, et SOF + VEL on uuritud ning tõestatud kui ohutu ravi dekompanseeritud maksatsirroosi korral. Proteaasi inhibiitorite kasutamine ei ole lubatud.

Krooniline neerupuudulikkus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkuse korral ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) sobivad üldised ravisoovitused ning ei ole vaja ravimite annuseid korrigeerida [1]. Raske neerupuudulikkusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) ja hemodialüüsil olevatele patsientidele ei ole lubatud ravimid, mis sisaldavad sofosbuviiri, sest ravim elimineerub organismist neerude kaudu ning neerupuudulikkuse korral on ravimi kontsentratsioon veres suurem, mis võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist.

AASLD ravijuhises on kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) lubatud kasutada järgmiseid raviskeeme (ravimi annus ja ravi kestvus vastavalt üldistele soovitustele): EBR + GRZ; GLE + PIB; SOF + VEL. Raske neerupuudulikkuse korral ($\text{GFR} < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) valitakse ravi vastavalt genotüübile.

WHO ravijuhis ütleb, et GLE + PIB on efektiivne ravim raske neerupuudulikkusega patsientidele kõigi kuue genotüübi puhul.

Lapsed ja teismelised

EASLi juhise järgi ei saa nooremaile kui 12-aastastele ravi määrata, sest puuduvad andmed ravimite ohutuse kohta. AASLD ja WHO ravijuhis ei soovita samuti alla 12-aastastele viirusvastast ravi. Vanemaile kui 12-aastastele või üle 35 kg kaaluvatele lastele on olenemata maksafibroosist näidustatud GLE + PIB raviskeem.

4.3. Riskirühmad

Riskirühmadena kirjeldatakse ravijuhistes rühmi, kelle seas esineb nakkust sagedamini ja nakatumise risk on suurem. Kõik kolm ravijuhist on eraldi välja toonud narkootikume süstivad inimesed (NSI), meestega seksivad mehed (MSM), vangid ning HIV ja HCV kaasnakkusega inimesed [1, 2, 11].

Riskirühmade ravi on prioriteetne, sest see vähendab oluliselt uusi haigestumisi ja korduvaid nakatumisi. Ravisoovitused ei erine üldistest soovitustest, kuid eraldi on lisatud vajadus neid inimesi nõustada riskikäitumistest hoidumise osas ning võimalusel pakkuda lisaabi (opioidasendusravi, puhtad süstevahendid jm).

HCV RNA negatiivseid narkootikume süstivaid inimesi peaks jälgima kord aastas, et võimalikult vara avastada nakatumine. Pärast ravi peaks neid jälgima kaks korda aastas, et välistada korduv nakatumine. Korduva nakatumise korral on samuti näidustatud viirusvastane ravi. [1]

4.4. C-hepatiidi kordusnakkuse risk

Sarnaselt teiste nakkushaigustega ei aita HCV-ravi vältida uut haigestumist samasse haigusesse. Varasemad uuringud kordusnakkuse kohta on interferoonravi ajast ja üldiselt on kordusnakkuse riski hinnatud väikeseks.

Osades subpopulatsioonides on kordusnakkuse risk suurem. Retrospektiivses uurin-
gus, mille andmed koguti aastatel 1990–2013, uuriti senini suurimat kohorti (5915 uuritavat). Leiti, et üldine kordusnakkuse risk pärast edukat ravi alfa-interferooniga on väike (0,48 juhtu 100 jälgitud inimaasta kohta), ent pisut suurem narkootikume süstivate inimeste hulgas (3,34 juhtu 100 jälgitud inimaasta kohta) ja HIV-nakkusega täiskasvanutel (4,17 juhtu 100 jälgitud inimaasta kohta). [33]

Kordusnakkuse risk NSIde seas tundub olevat väike, kuid olulisi järeldusi ei saa veel teha, sest uuringutes on olnud väike arv uuritavaid ning nendest on korduvat C-hepatiiti dokumenteeritud vähestel. [34]

Samas on leitud, et HIV ja HCV kaasnakkusega MSMide seas on suur kordusnakkuse risk – 56-st uuritavast 33%-l oli kordusnakkus 2 aasta jooksul ravi lõpust [35]. Teise uuringu järgi oli 72-st HCV ja HIV kaasnakkusega patsiendist neljal korduv nakkus (4,76%), mida üldiselt hinnatakse väikseks riskiks. [36]

Üldiselt on ravijuhiste alusel kordusnakkuse risk süstivate narkomaanide ja MSMide seas 1–8% aastas. [1]

Tabel 7. Kordusnakkuse riskifaktorid ja riskirühmad

Populatsioon	Riskifaktorid HCV-nakkuseks või korduvnakkuseks
Narkootikumide süstivad inimesed (NSI)	Jätkuv süstimine (sagedane kokaiini või metamfetamiini süstimine, hospitaliseerimised opiaadi või muu süstimisega seotud põhjuse tõttu, süstimistarvete jagamine omavahel) Lühem süstimise aeg (nooremad kui 30 a isikud, madal haridustase, halb/puudulik sotsiaalne tugivõrk) ehk nakatumine toimub kiirelt pärast süstimise alustamist
Meestega seksivad mehed (MSM)	Pärakuseks ilma kaitsevahenditeta (pärasoole trauma ja veritsemine, seksuaalne vahekord samaaegse narkootikumide tarvitamisega)
Muud üldised faktorid	Jätkuv narkootikumide süstimine ja süstimisvahendite jagamine pärast HCV-ravi Jätkuvad suure riskiga kaitsmata seksuaalsed vahekorrad

Lisaks on leitud, et NSIde ja MSMide seas esineb kordusnakkust rühmiti, mistõttu tuleks korraga ravida NSI lähikondlasi, kellega ta süstlaid jagab. Sellisel moel saaks paremini ennetada kordusnakkusi ning peatada HCV levikut. [33]

2016. aastal hinnati 7 aastat tagasi edukalt ravitud Norra, Rootsi ja Taani C-hepatiidiga patsiente (pegüleeritud alfa-interferoon koos ribaviriiniga), kes süstisid narkootikumide. 10-l patsiendil 94-st oli persisteeruv korduvnakkus (11%). Kuigi narkootikumide süstimine ennustas kordusnakkuse teket, ei tuvastatud mingit kindlat riskifaktorit korduvnakkuseks. Rohkem esines süstimise jätkamist nooremate (< 30 a) ja madalama haridustasemega patsientide seas. Püsiv korduvnakkus oli 11%-l isikutest, kellel oli varasemalt teada narkootikumide süstimine, ja 27%-l nendest, kes jätkasid narkootikumide tarvitamist pärast ravi. [37]

4.5. C-hepatiidi ravi Eestis

Kroonilise C-hepatiidi ravi sai Eestis võimalikuks 2002. aastal, kui diagnoos lisati vastavate haiguste nimekirja. C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigus on gastroenteroloogidel ja infektionistidel.

Esimest 6 patsienti raviti interferooni ja ribaviriiniga 2002. aastal, mis olid kuni aastani 2014 ainukeseks ravivõimaluseks. Aastatel 2005–2013 kasutati 48-nädalast ravi peginterferooni ja ribaviriiniga järgmiselt: 2005. ja 2006. aastal vastavalt 137 ja 262 patsiendi ravis ning aastatel 2007–2013 iga-aastaselt 400–450 haige ravis.

2014. aastal lisandusid samaaegselt peginterferooniga kasutatavana esimeste otsese viirusvastase toimega ravimitena telapreviir ja botsepreviir (2015. aastal lisandus

ka simepreviir), kuid kõrvaltoimete tõttu oli ravisaajate arv väike (2014. aastal telapreviiril 39 ja botsepreviiril 34 patsienti ning 2015. aastal telapreviiril 7, botsepreviiril 18, simepreviiril 46 patsienti). Põhiosa moodustasid neil aastail endiselt peginterferooni ja ribaviriiniga ravitud. Kokku raviti 2014. aastal 497 patsienti ja 2015. aastal 449 patsienti.

2016. aasta algusest lisati soodusravimite nimekirja otsese viirusvastase toimega ravimid ombitasviiri, paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri raviskeemist (OMB + PAR + r + DSV). See oli esimene raviskeem, milles peginterferooni ega ribaviriini ei kasutatud ja millega raviti kokku 598 haiget. Kuna sellele raviskeemile kehtestati maksafibroosistmest tulenevad piirangud, sai osa patsiente endiselt peginterferooni ja ribaviriini (312 patsienti).

2017. aasta Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi hepatiidiseminaril 27.05.2017 esitas Eesti Haigekassa ravikindlustushüvitiste osakonna esindaja Kärt Veliste ettekande „Ravikindlustuse raha tulemusrikas investeering C-hepatiidi ravisse“. Kokku analüüsiti 150 patsienti, neist ravikogenuid oli 57% ja ravinaiivseid 43%. Viirusvastane ravi oli edukas – C-hepatiidi viirusest tervistus 97% ravituist.

2017. aastal lisandus raviskeem grasopreviiri ja elbasviiriga (GZR + EBR) ja 2018. aastal raviskeemid sofosbuviiri ja velpatasviiriga (SOF + VEL) ning glekapreviiri ja pibrentasviiriga (GLE + PIB). Eestis C-hepatiidi ravimeid kasutanud ravimite paremaks ülevaateks on tabelis 8 välja toodud aastate kaupa nende isikute arv, kes on Eesti Haigekassa soodusravimite statistika alusel saanud viirusvastast ravi.

Tabel 8. 100% soodusmääraga kroonilise C-hepatiidi ravimeid kasutanud inimeste arv

Ravim	2014	2015	2016	2017	2018
Alfa-2b-peginterferoon	149	98	69	31	–
Alfa-2a-peginterferoon	348	351	243	112	38
Botsepreviir	34	18	1	–	–
Telapreviir	39	7	–	–	–
Simepreviir	–	46	4	–	–
OMB + PAR + r + DSV	–	–	598	279	106
GZR + EBR	–	–	–	253	320
GLE + PIB	–	–	–	–	521
SOF + VEL	–	–	–	–	44
Kokku	497	449	910	670	966

Arvestades viirusvastaste ravimite kõrget hinda, on Eestis ainult üksikud patsiendid, kes on ravimid ise ostnud. Vähe on ka neid patsiente, kes on toonud ravimeid teistest riikidest (eelkõige Egiptusest ja Indiast).

Eesti ravijuhend

Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsioonhaiguste Selts koostasid kroonilise C-hepatiidi esimese ravijuhise 2002. aastal [38]. Alates 2005. aastast toimuvad igal aastal gastroenteroloogide ja infektsionistide ühisseminarid, kus käsitletakse C-hepatiidi diagnoosimise ja raviga seonduvat. Ravijuhise uuendamisest on aga loobutud, selle asemel lähtutakse Eestis EASLi iga-aastaselt uuendatavast ravijuhisest.

C-hepatiidi likvideerimisstrateegia visioon Eestis

Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsioonhaiguste Selts avalikustasid 2017. aastal visiooni, millised peaks olema C-hepatiidi likvideerimisstrateegia eesmärgid ja tegevusplaan Eestis aastatel 2018–2030; tegevusplaani järgi muutub C-hepatiit 2030. aastaks haiguseks möödanicust [39]. Strateegia eesmärk on määrata C-hepatiidi viirusega võitlemise prioriteedid, milleks peaks olema C-hepatiidi viirusest põhjustatud haiguste – kroonilise viirushepatiidi, maksatsirroosi, maksarakkvähi – tõenduspõhine ennetustegevus ja sõeluurimine, õigeaegne diagnoosimine ja kulutõhus ravi.

5. C-hepatiidi ravimite efektiivsus

Raportis käsitletakse C-hepatiidi raviskeeme, kus kasutatakse otsese toimega viirusvastaseid ravimeid ja mida soovitavad Euroopa [1] ja Ameerika Ühendriikide [2] 2018. aasta ravijuhendid:

A	SOF + VEL	sofosbuviir 400 mg + velpatasviir 100 mg
B	GLE + PIB	glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg
C	EBR + GZR	elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg
D ²	OMB + PAR + r + DSV	ombitasviir 12,5 mg + paritapreviir 75 mg + ritonaviir 50 mg + dasabuviir 250 mg

Nimetatud raviskeemid olid kuni 30.09.2019 Eesti Haigekassa soodusravimite 100% loetelus ja seega Eestis kasutusel, kuid aasta lõpu seisuga raviskeemi D ravimeid Eestis enam ei turustata ning see on Eesti Haigekassa soodusravimite loetelust välja arvatud.

Kõik siin peatükis kirjeldatud uuringud on esitatud ametlikes ravimi omaduste kokkuvõtetes ja/või viidatud peatükis 4 kirjeldatud rahvusvahelistes ravijuhendites. Lisas 2 on esitatud detailsemad kirjeldused käsitletud uuringute ülesehituse ja tulemuste kohta.

Kõigi ravimite ametlikuks näidustuseks on kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanutel. GLE + PIB on näidustatud ka noorukitele alates 12. eluaastast. Ühegi ravimi näidustuses ei eristata kitsamalt viiruse genotüüpe ega sihtrühmi.

Raviskeemide efektiivsust hinnatakse virooloogiliste tulemusnäitajate alusel. Kliinilistes uuringutes mõõdetakse seerumi HCV RNA väärtusi HCV-testiga, mille kvantifitseerimise alampiir (ingl *lower limit of quantification*, LLOQ) on 15 IU/ml.

C-hepatiidi paranemismäära esmane tulemusnäitaja on uuringutes püsiv virooloogiline ravivastus (ingl *sustained virological response*, SVR12), mis on määratletud kui LLOQ-st väiksem HCV RNA väärtus 12 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Uuringutes on alati hinnatud ka ravimite kõrvaltoimete esinemist ja ravi katkestamise määra.

² Ravimitootja AbbVie teatas 2019. a suvel, et lõpetab raviskeemi OMB + PAR + r + DSV ravimite turustamise Eestis, mistõttu on kulutõhususe ja eelarvemõju peatükkidest see raviskeem välja jäetud. Alates 01.10.2019 on ravimid välja arvatud Eesti Haigekassa ravimite loetelust.

5.1. Sofosbuviiir + velpatasviir

Kaksikravimil sofosbuviiiri ja velpatasviiriga (SOF + VEL) on müügiluba Euroopa Liidus (Epclusa[®], Gilead Sciences) alates 2016. aasta juulist. Ravimi ametlikuks näidustuseks on kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanutel.

Kaksikravimi efektiivsust C-hepatiidi esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [40] kolm randomiseeritud uuringut HCV genotüüpide 1–6 nakkusega patsientidel, üks uuring dekompanseeritud maksatsirroosiga haigetel ja üks uuring samaaegse HIV-1-nakkusega patsientidel.

Ravimi soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri ja 100 mg velpatasviiri.

ASTRAL-1 [41]

Uuringus ASTRAL-1 hinnati 12-nädalast ravi kaksikravimiga SOF + VEL (Epclusa). Ravimit võrreldi platseeboga. Raviti HCV genotüüpide 1, 2, 4, 5 või 6 nakkusega patsiente. HCV genotüüpide 1, 2, 4 või 6 nakkusega patsiendid randomiseeriti 12 nädalaks suhtarvuga 5 : 1 ravirühma (624 patsienti) või platseeborühma (116 patsienti). Haigetest 74%-l oli ravieelne HCV RNA tase vähemalt 800 000 IU/ml, 19% põdes kompenseeritud maksatsirroosi ja 32% olid varem ravitud.

Ükski platseeborühma patsient ei saavutanud SVR12-t. Ravirühmas ei erinenud SVR12 oluliselt genotüüpide vahel: SVR12 saavutas 98% genotüübiga 1 patsientidest, 100% genotüüpidega 2, 4 ja 6 ning 97% genotüübiga 5 patsientidest. Tsiirroosiga patsientidest saavutas SVR12 99% ja varem ravitud haigetest 99%. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 2%-l haigetest ravirühmas ja mitte ühelgi platseeborühmas.

ASTRAL-2 ja ASTRAL-3 [42]

Uuringutes ASTRAL-2 ja ASTRAL-3 hinnati kaksikravimi SOF + VEL 12-nädalase kasutamise efektiivsust vastavalt HCV 2. genotüübi (134 patsienti) ja 3. genotüübi (277 patsienti) nakkusega patsientidel. Uuringus ASTRAL-2 sai võrdlusrühm (132 patsienti) ravimit SOF koos ribaviriiniga 12 nädalat ja uuringus ASTRAL-3 samuti sofosbuviiiri koos ribaviriiniga (275 patsienti) 24 nädalat. Haigetest 76%-l oli ravieelselt HCV RNA tase vähemalt 800 000 IU/ml; 26% põdes kompenseeritud maksatsirroosi ja 22% olid varem ravitud.

HCV genotüübi 2 nakkusega patsientidel saavutati SRV12 ravimi SOF + VEL-i rühmas 99%-l (95% CI 96–100) ja võrdlusrühmas 94%-l (95% CI 88–97; $p = 0,02$). 3. genotüübiga patsientidel saavutati SOF + VEL-i raviga SRV12 95%-l (95% CI 92–98) ja võrdlusrühmas 80%-l patsientidest (95% CI 75–85; $p < 0,001$). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines esimeses uuringus kahel haigel SOF + VEL-i rühmas ja teises uuringus kolmel haigel SOF + ribaviriini rühmas.

ASTRAL-4 [43]

Uuring ASTRAL-4 oli randomiseeritud avatud uuring dekompanseeritud tsirroosiga ja HCV genotüüpide 1–6 nakkusega patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtarvuga 1 : 1 : 1 kolme rühma: 12-nädalane ravi SOF + VEL-iga (90 patsienti), 24-nädalane ravi SOF + VEL-iga (90 patsienti), 12-nädalane ravi SOF + VEL + ribaviriiniga (87 patsienti). 56%-l oli ravieelne HCV RNA tase vähemalt 800 000 IU/ml, 55% olid varem ravitud.

Dekompanseeritud tsirroosiga HCV 2 nakkusega patsientidel saavutati pärast 12-nädalast ravi SOF + VEL-iga SRV12 83%-l (95% CI 74–90); pärast 24-nädalast ravi SOF + VEL-iga 86%-l (95% CI 77–92) ja pärast kolmikravit SOF + VEL + ribaviriiniga 94%-l (95% CI 87–98). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines uuringus vastavalt 19%-l, 16%-l ja 18%-l haigetest.

ASTRAL-5 [44]

Uuring ASTRAL-5 oli avatud uuring HCV genotüüpide 1–4 nakkusega patsientidel ($n = 106$), kes samaaegse HIV-1-nakkuse tõttu olid stabiilsel antiretroviirusravigil. Haigetest 18%-l oli kompenseeritud maksatsirroos ja 29% olid varem ravitud.

Pärast 12-nädalast ravi SOF + VEL-iga saavutati SRV12 95%-l haigetest. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 2%-l.

POLARIS-4 [45]

POLARIS-4 oli randomiseeritud avatud uuring, millega hinnati SOF + VEL-i ja SOF + VEL + VOX-i efektiivsust eelnevalt otsese viirusvastase toimega ravi saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

SOF + VEL-i rühmas saavutas SVR12 90% uuritavatest ja SOF + VEL + VOX-i rühmas 98% uuritavatest. Tõsiste kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 1% haigetest mõlemas uuringurühmas.

5.2. Glekapreviir + pibrentasviir

Kaksikravimil glekapreviiri ja pibrentasviiriga (GLE + PIB) on müügiluba Euroopa Liidus (Maviret[®], AbbVie) alates 2017. aasta juulist. Ravimi ametlikuks näidustuseks on kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12–18 aastat.

Kaksikravimi efektiivsust C-hepatiidi esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [46] kümme kliinilist uuringut HCV genotüüpide 1–6 nakkusega patsientidel, sh uuringud maksatsirroosiga haigetel ja üks uuring samaaegse HIV-1-nakkusega patsientidel.

Ravimi soovitatav annus on kolm tabletti üks kord ööpäevas koos toiduga. Tablett sisaldab 100 mg glekapreviiri ja 40 mg pibrentasviiri.

SURVEYOR-1 ja SURVEYOR-2 [47]

Uuringutes osales 449 tsirroosita patsienti, kes said raviks erinevas doosis GLE + PIB ravimit kas koos või ilma ribaviriiniga kas 8 või 12 nädalat. Patsientide hulgas oli nii ravinaiivseid kui ka ravikogenuid.

12-nädalase raviga saavutati SVR12 97–100%-l haigest ja 8-nädalase raviga 97%–98%-l haigetest. Tõsiste kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 0,7%.

CERTAIN-1 ja CERTAIN-2 [48]

CERTAIN-1 avatud uuringus osalesid genotüübiga 2 patsiendid, kellel oli kompenseeritud tsirroos. Patsiendid said 12 nädalat ravi GLE + PIB-ga või SOF + ribaviriiniga. Ravitulemuse SVR12 saavutas 100% GLE + PIB ravirühmast. CERTAIN-2 uuringus osales 136 genotüübiga 2 patsienti, kellel ei olnud tsirroosi. Osa patsientidest sai GLE + PIB-d 8 nädalat (SVR12 97,8%-l) ja teised SOF + ribaviriini 12 nädalat (SVR12 93,5%-l).

ENDURANCE-1 ja ENDURANCE-3 [49]

Uuringutes osales kokku 1203 tsirroosita patsienti, kel oli HCV genotüüp 1 või genotüüp 3 ja kes said raviks GLE + PIB-d kas 8 või 12 nädalat. Genotüübi 1 puhul saavutas SVR12 vastavalt 99,1% ja 99,7% haigetest. Genotüübi 3 puhul saavutas SVR12 mõlema ravikestuse korral 95% haigetest ning SOF + daklatasviiri ravirühmas 97% haigetest. Tõsiste kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 1% haigetest.

5.3. Elbasviir + grasopreviir

Kaksikravimil elbasviiri ja grasopreviiriga (EBR + GZR) on müügiluba Euroopa Liidus (Zepatier®, Merck Sharp & Dohme) alates 2016. aasta juulist. Ravimi ametlikuks näidustuseks on kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanutel.

Kaksikravimi efektiivsust C-hepatiidi esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [50] kaheksa kliinilist uuringut HCV genotüüpide 1, 4 või 6 nakkusega patsientidel, sh uuringud maksatsirroosiga haigetel ja samaaegse HIV-1-nakkuse esinemise korral.

Ravimi soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas. Tablett sisaldab 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri.

C-EDGE-TN [51]

Uuringusse C-EDGE-TN oli kaasatud 421 nii tsirroosiga kui ka tsirroosita patsienti genotüüpidega 1, 4 ja 6. Tsirroosiga patsientidest saavutas SVR12 92% (genotüüp 1a), 99% (genotüüp 1b), 100% (genotüüp 4) ja 80% (genotüüp 6). Maksatsirroosita patsientidest saavutati SVR12 94%-l, tsirroosiga patsientidest 97%-l.

STREAGER [52]

STREAGERi uuringus sai GZR + EBR-i ravi genotüübiga 1b ja ilma maksatsirroosita 90 ravinaiivset patsienti. 8-nädalase ravi tulemusel saavutas neist SVR12 97%.

C-CORAL [53]

C-CORALi uuringus osales 489 ravinaiivset, nii maksatsirroosiga kui ka tsirroosita patsienti. Genotüübiga 1b patsientidest saavutas SVR12 98%, genotüübiga 1a 92% ja genotüübiga 6 67%.

5.4. Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir

Raviskeem ombitasviiri, paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiriga (OMB + PAR + r + DSV) ehk 3D-raviskeem koosneb kahest ravimpreparaadist, millest Viekirax sisaldab kolme toimeainet (OMB + PAR + r) ja Exviera ühte toimeainet (DSV).

Kolmikravimil ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir (OMB + PAR + r; Viekirax®, AbbVie) ja ravimil dasabuviir (DSV) on müügiluba Euroopa Liidus (Exviera®, AbbVie) alates 2015. aasta jaanuarist.

Mõlema ravimi ametlikuks näidustuseks on kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanutel kombinatsioonis teiste ravimitega.

Ravimi Viekirax soovitatav annus on kaks tabletti üks kord ööpäevas koos toiduga. Viekiraxi tablett sisaldab 12,5 mg ombitasviiri, 75 mg paritapreviiri ja 50 mg ritonaviiri.

Dasabuviiri soovitatav annus on 250 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Raviskeemi efektiivsust HCV-nakkuse esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõtetes [54, 55] esitatud kliinilised uuringud HCV genotüübiga 1 patsientidel, sh uuringud maksatsirroosiga haigetel ja samaaegse HIV-1-nakkuse esinemise korral.

SAPPHIRE I [56]

Uuringus osales kokku 631 HCV 1. genotüübiga maksatsirroosita patsienti. Raviskeemi OMB + PAR + r + DSV kasutajate seas saavutati SVR12 96%-l patsientidest. Ravi katkestas 0,6% haigetest.

SAPPHIRE II [57]

Uuringus osales kokku 394 HCV 1. genotüübiga patsienti, kes olid saanud varem ravi peginterferooni ja ribaviriiniga. Raviskeemi OMB + PAR + r + DSV kasutajate hulgas saavutati SVR12 96%-l patsientidest. Ravi katkestas 1% haigetest.

PEARL II [58]

Uuringus PEARL-II osales 179 maksatsirroosita patsienti HCV genotüübiga 1b, kes olid saanud varem ravi peginterferooni ja ribaviriiniga. SVR12 saavutas 97% raviskeemi OMB + PAR + r + DSV kasutajatest. Ravi katkestas 1% haigetest.

PEARL III ja PEARL IV [59]

Uuringus PEARL-III osales 419 maksatsirroosita patsienti HCV genotüübiga 1b ja uuringus PEARL-IV 305 patsienti HCV genotüübiga 1a. Genotüübi 1b korral saavutas SVR12 99% ja genotüübi 1a korral 97% raviskeemi OMB + PAR + r + DSV kasutajatest. Ravi katkestas 0,3% haigetest.

TURQUOISE-I [60]

Uuringus TURQUOISE-I osales 63 HCV 1. genotüübiga patsienti, sh ka tsirroosiga ja HIV-nakkusega patsiendid. Pärast 12-nädalast ravi saavutas SVR12 94% ja pärast 24-nädalast ravi 91% patsientidest. Ravi katkestajaid ei olnud.

TURQUOISE-II [61]

Uuringus TURQUOISE-II osales 380 HCV 1. genotüübiga ja tsirroosiga (Child-Pugh A) patsienti. Pärast 12-nädalast ravi oli SVR12 saavutatud 92%-l ja pärast 24-nädalast ravi 96%-l patsientidest. Ravi katkestas 2% haigetest.

TURQUOISE-III [62]

Uuringus TURQUOISE-III osales 60 HCV genotüübiga 1b ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsienti. Pärast 12-nädalast ravi oli SVR12 saavutanud 100% patsientidest. Ravi katkestas üks haige.

TOPAZ-I [63]

Uuringus TOPAZ-I osales 1596 patsienti, kellel oli HCV genotüüp 1, sh tsirroosiga patsiendid. 12-nädalase raviga saavutas SVR12 96% ja ravi katkestas 1,3% patsientidest.

TOPAZ-II [64]

Uuringus TOPAZ-II osales 615 HCV 1. genotüübiga patsienti, sh tsirroosiga ja eelnevalt ravitud patsiendid. Pärast 12-nädalast ravi saavutas SVR12 95% ja ravi katkestas 1% patsientidest.

5.5. Kokkuvõtte C-hepatiidi ravimite efektiivsusest

Raportis käsitletavate raviskeemide efektiivsus C-hepatiidi nakkuse ravis on tõendatud kliinilistes uuringutes erinevate C-hepatiidi genotüüpide korral nii maksa-fibroosita isikutel kui ka maksafibroosi ja maksatsirroosi esinemisel.

Kõigis kliinilistes uuringutes on ravitulemust hinnatud viroloogiliste tulemusnäitajate alusel. HCV paranemismääraks loetakse püsivat viroloogilist ravivastust 12 nädalat pärast ravi lõpetamist (ingl *sustained virological response*, SVR12). SVR12 on saavutatud, kui veres on HCV RNA väärtus väiksem kui 15 IU/ml.

Püsiv viroloogiline vastus 12 nädalat pärast ravi lõpetamist saavutatakse kõigi raviskeemide kasutamisel rohkem kui 95%-l haigetest. Kõik raviskeemid on ka hästi talutavad. Ravimitest tingitud kõrvaltoimete tõttu katkestab ravi keskmiselt 1% haigetest.

Olulisi erinevusi raviskeemide efektiivsuses ja kõrvaltoimete esinemises randomiseeritud uuringutes ei ilmnenud. See on ka põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte raviskeemi, mida tuleks teistele kindlasti eelistada.

Peamine erinevus raviskeemide vahel on nende tõendatud efektiivsus erinevate C-hepatiidi genotüüpide korral. Raviskeeme SOF + VEL ja GLE + PIB on kliinilistes uuringutes edukalt kasutatud kõigi 6 genotüübiga haigete ravis ja neid nimetatakse seetõttu pangenotüüpseteks raviskeemideks.

Raviskeemi GZR + EBR korral piirduvad kliinilised uuringud genotüüpidega 1 ja 4 ning raviskeemi OMB + PAR + r + DSV korral genotüübiga 1, mistõttu nende raviskeemide kasutamine eeldab C-hepatiidi genotüübi määramist.

Kokkuvõttes saab kinnitada, et samade genotüüpide piires on kõik neli raviskeemi sarnase efektiivusega ja kõrvaltoimete esinemissagedusega.

6. C-hepatiidi ravimite kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade kolme raportis käsitletava C-hepatiidi raviskeemi kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati uurimused, kus hinnati raportis käsitletavate C-hepatiidi ravistrateegiate kulusid ja tervisetulemeid. Teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt ptk 2) kaastati raportisse 16 uuringut, millest 11-s hinnati raviskeemide kulutõhusust võrdluses ravi puudumisega ning 5-s võrdluses teiste raviskeemidega. Raporti lähteülesandest lähtuvalt jäeti analüüsist välja uuringud, mis ei sisaldanud ühtegi raportis analüüsivat raviskeemi. Raviskeeme OMB + PAR + r + DSV (3D-raviskeem) ja EBR + GZR on analüüsitud vähemalt ühes ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringus. Raviskeemi GLE + PIB kulutõhusust ei ole üheski varem avaldatud uuringus hinnatud.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 9. Rohkem kui pooltes raportisse kaasatud artiklites (üheksas) hinnati kulutõhusust Ameerika Ühendriikides. Lisaks on C-hepatiidi raviskeemide kulutõhusust hinnatud Suurbritannias, Saksamaal, Prantsusmaal, Itaalias, Kanadas, Singapuris ja Hiinas. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringutest on kolm läbi viidud tootjafirmade ja viis iseseisvate teadusasutuste poolt. Ülejäänud kaheksa uuringut on tehtud teadlaste ja ravimifirmade koostöös või ravimifirmade rahastuse toel.

Selle raporti raviskeemide kulutõhusust on hinnatud vaid C-hepatiidi 1. genotüübi patsientidel, kusjuures neljas uuringus on hinnatud eraldiseisvalt genotüüpe 1a ja/või 1b. Kuues uuringus hinnati raviskeemide kulutõhusust vaid ravinaiivsetel patsientidel, ülejäänud uuringutes ka ravikogenud patsientide kohordil. Kahes raportisse kaasatud uuringus hinnati C-hepatiidi raviskeemide kulutõhusust kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, ühes HIV-positiivsetel inimestel ning ühes süstivatel narkomaanidel.

Kulutõhususe hindamiseks on ülevaatesse kaasatud uuringutes kasutatud enamasti Markovi mudelit või kombineeritud otsustuspuud Markovi mudeliga. 14 korral kasutati mudelites tervishoiu rahastaja (nn kolmanda osapoole) perspektiivi, milles kaasatakse vaid otsesed tervishoiukulud. Kolmes uuringus lähtuti kulude arvestamisel ühiskonna perspektiivist, mis arvestab lisaks ka patsiendi enda poolt tehtud ning kaudsete kuludega. Kulusid modelleeriti uuringutes eluea või vähemalt 60 aasta perspektiivis. Vaid ühes uuringus analüüsiti lisaks ka aastast perspektiivi.

Kõigi mudelite tervisetulemiks olid kvaliteetsed eluaastad (QALY). Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 3–5% aastas.

Raviskeemide kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta kohta. Täiendkulu tõhususe määr leiti kas võrreldes ravi puudumisega (11 juhul) või võrreldes C-hepatiidi mõne teise ravistrateegiaga (5 juhul).

Tabel 9. C-hepatiidi raviskeeme võrdlevate uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Populatsioon	Perspektiiv	Aja-perspekt.	Mudel	Kulud	Diskont.-määr
Chahal <i>et al.</i> 2016 [65]	USA	G1, ravinaiivne	ühiskond	eluiga	Markov	2014 \$	3%
Chidi <i>et al.</i> 2016 [66]	USA	G1, ravinaiivne	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2014 \$	3%
Faria <i>et al.</i> 2016 [67]	UK	G1, F3, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2013 – 2014 £	3,5%
Liu <i>et al.</i> 2016 [68]	USA	G1, ravinaiivne	ühiskond	eluiga	Markov	2013 \$	3%
Saab <i>et al.</i> 2016 [69]	USA	G1, HIV, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2014 \$	3%
Younossi <i>et al.</i> 2016 [70]	USA	G1, ravinaiivne	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 \$	3%
Zhao <i>et al.</i> 2016 [71]	Singapur	G1, ravinaiivne	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 \$	3%
Corman <i>et al.</i> 2017 [72]	USA	G1a, G1b; ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2016 \$	3%
Elbasha, Greaves <i>et al.</i> 2017 [73]	USA	G1, ravinaiivne, ravikogenud, krooniline neerupuudulikkus	tervishoiu rahastaja	eluiga	semi-Markov	2015 \$	3%
Elbasha, Robertson <i>et al.</i> 2017 [74]	USA	G1a, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	semi-Markov	2015 \$	3%
Stahmeyer <i>et al.</i> 2017 [75]	Saksamaa	G1, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 €	3%

Uurimus	Riik	Populatsioon	Perspektiiv	Aja-perspekt.	Mudel	Kulud	Diskont.-määr
Wong <i>et al.</i> 2017 [76]	Kanada	G1, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga 1 aasta	Markov	2015 CAD	5%
Younossi <i>et al.</i> 2017 [77]	USA	G1, ravinaiivne	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 \$	3%
Chen <i>et al.</i> 2018 [78]	Hiina	G1b, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2018 \$	5%
Maunoury <i>et al.</i> 2018 [79]	Prantsusmaa	G1, ravinaiivne, ravikogenud, krooniline neerupuudulikkus	ühiskond	eluiga	Markov	2015 €	4%
Rolli <i>et al.</i> 2018 [80]	Itaalia	G1, ravinaiivne, ravikogenud	tervishoiu rahastaja	60 aastat	Markov	2017 €	3%

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused

Raportisse kaasatud uuringute tulemuste võrdlemiseks on uuringud võrreldavate sekkumiste alusel jagatud kaheks:

- uuringud, milles leiti täiendkulu tõhususe määr ravi puudumisega võrreldes;
- uuringud, milles leiti täiendkulu tõhususe määr vaid teiste C-hepatiidi raviskeemidega võrreldes.

Tabelis 10 on esitatud siinsesse raportisse kaasatud raviskeemide kulutõhusust ravi puudumisega võrrelnud uuringute tulemused baasstsenaariumi tingimustes. Neist üheksas hinnati 3D-raviskeemi ja kahes raviskeemi EBR + GZR kulutõhusust. Tabelis on välja toodud hinnatud raviskeemid, analüüsis eristatud populatsioonide kulud ja tervisetulemid ning täiendkulu tõhususe määrad võrreldes ravi puudumisega.

Kõigis raviskeeme C-hepatiidi ravi puudumisega võrrelnud uuringutes leiti, et nii mõlema uuringutesse kaasatud raviskeemi korral kui ka kõigis populatsiooni rühmades saavutatakse raviga rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui ilma ravita. Kuna uuringute algpopulatsioonid olid erinevad, ei saa saavutatud tervisevõite siiski otseselt võrrelda. Näiteks oli kõige lühem kvaliteetne eluiga (ravirühmas 6,2 QALYt, ravi puudumise rühmas 3,7 QALYt) Prantsusmaa uuringus, milles hinnati kulutõhusust raske kroonilise neerupuudulikkusega C-hepatiidi patsienti-

del [79]. Kõige pikem oli aga kvaliteetne eluiga Singapuri uuringus (ravirühmas 20,42 QALYt, ravi puudumise rühmas 17,83 QALYt), milles hinnati raviskeemide kulutõhusust kaasuvate haigusteta esmavaliku ravi C-hepatiidi patsientidel [71]. Võrreldes ravi puudumisega võimaldas C-hepatiidi raviskeemide kasutamine vaatlusalustes uuringutes juurde võita 1,5–6,7 kvaliteetset eluaastat, kuid enamikes uuringutes jäi see 2–3 QALY piiresse.

Kolmes uuringus leiti, et lisaks pikemale kvaliteetsele elueale on ka C-hepatiidi kogukulud 3D-raviskeemi kasutades võrreldes ravimata jätmisega väiksemad ehk C-hepatiidi ravi on võrreldes ravi puudumisega domineeriv. Ülejäänud uuringutes varieerusid kulud olulisel määral, mis oli seotud eelkõige uuringusse kaasatud algpopulatsioonide erinevusega. Kõige väiksemad olid kogukulud USA uuringus, milles analüüsiti kulutõhusust veteranide kohordis, kes ei olnud eelnevalt C-hepatiidi ravi saanud [66]. Suurimad olid kogukulud samuti USA andmetel läbi viidud uuringus, milles analüüsiti kulutõhusust HIV-positiivsetel C-hepatiidi patsientidel [69]. Täiendkulu tõhususe määrad jäid vahemiku 7277 – 33 133 USA dollarit QALY kohta ning uuringutes leiti, et võrreldes ravi puudumisega on C-hepatiidi ravi kulutõhus.

Tabel 10. C-hepatiidi kulutõhususe uuringute tulemused, milles arvutatakse kulutõhusus võrreldes ravi puudumisega

Uurimus	Hinnatav raviskeem*	Populatsiooni kitsendus	Kulu	Tervisetulem (QALY)	Tulemus (ICER)
Chahal <i>et al.</i> 2016 [65]	3D (+ R)		105 289 \$	14,80	19 860 \$/QALY
		F2–F4	84 401 \$	14,62	13 676 \$/QALY
Chidi <i>et al.</i> 2016 [66]	3D		35 560 \$	14,00	Domineeriv
		F3–F4	37 345 \$	12,30	Domineeriv
Faria <i>et al.</i> 2016 [67]	3D (+ R)	F3	38 711 £	11,97	Domineeriv
Liu <i>et al.</i> 2016 [68]	3D (+ R)		311 487 \$	12,57	24 027 \$/QALY
Saab <i>et al.</i> 2016 [69]	3D (+ R)		436 738 \$	12,38	33 133 \$/QALY
		eelneva ravita F0–F3	431 000 \$	13,25	27 496 \$/QALY
Zhao <i>et al.</i> 2016 [71]	3D (+ R)		55 047 \$	20,42	7277 \$/QALY
Elbasha, Greaves <i>et al.</i> 2017 [73]	EBR + GZR (+ R)		191 242 \$	11,57	13 201 \$/QALY

Uurimus	Hinnatav raviskeem*	Populatsiooni kitsendus	Kulu	Tervisetulem (QALY)	Tulemus (ICER)
Stahmeyer <i>et al.</i> 2017 [75]	3D + R	F0–F3	52 490 €	20,06	18 335 €/QALY
		F4	111 178 €	14,42	8 444 €/QALY
Wong <i>et al.</i> 2017 [76]	3D (+ R)	eelneva ravita	143 379 CAD	11,84	18 313 CAD/QALY
		eelneva raviga	142 917 CAD	11,87	16 835 CAD/QALY
Younossi <i>et al.</i> 2017 [77]	3D (+ R)	F0–F3	92 533 \$	16,17	Domineeriv
		F4	168 610 \$	14,92	Domineeriv
Maunoury <i>et al.</i> 2018 [79]	EBR + GZR		296 672 €	6,20	15 212 €/QALY

*esitatud on vaid siinse raporti seisukohalt olulised võrdlused domineeriv – efektiivsem ja väiksemate kuludega

Tabelis 11 on esitatud raviskeemide kulutõhususe uuringud, milles võrreldi raportis käsitletavaid raviskeeme teiste C-hepatiidi raviskeemidega. Neist kolmes hinnati 3D-raviskeemi, neljas raviskeemi EBR + GZR ja ühes raviskeemi SOF + VEL kulutõhusust. Kuna uuringute lõikes olid võrreldavad raviskeemid erinevad ning ühte kindlat võrdluskkeemi ei olnud võimalik välja tuua, siis on tabelis esitatud vaid hinnatud raviskeemid ning analüüsis eristatud populatsioonide kulud ja tervisetulemid.

Uuringutes leiti, et võit tervisetulemites jääb vahemiku 12,55–19,29 QALYt. Kõige lühem oli kvaliteetne eluiga Hiina uuringu 45-aastaste F4-fibroositasemega C-hepatiidi patsientide kohordis [78]. Kõige pikem kvaliteetne eluiga oli Itaalia uuringus, mille algpopulatsiooni keskmine vanus mudelisse sisenemisel oli 35 aastat ning patsiente fibroositaseme järgi ei eristatud. [80]

Uuringute kogukulud jäid vahemiku 11 772 – 159 245 dollarit patsiendi kohta. Väikseimad olid kulud eelmainitud Hiina uuringu F0–F3-fibroositasemega patsientidel [78] ning suurimad USA uuringu F4-fibroositasemega 3D-ravi saanud patsientidel. [74]

Tabel 11. C-hepatiidi raviskeeme võrdlevate uuringute tulemused, milles arvutatakse kulutõhusus teiste raviskeemidega võrdluses

Uurimus	Hinnatav raviskeem*	Populatsiooni kitsendus	Kulu	Tervisetulem (QALY)
Younossi <i>et al.</i> 2016 [70]	3D (+ R)	kõik fibroositasemed	105 059 \$	15,96
Corman <i>et al.</i> 2017 [72] ^a	3D (+ R)	F0–F3	89 310 \$	15,28
		F4	186 774 \$	13,65
	EBR + GZR (+ R)	F0–F3	62 337 \$	15,33
		F4	78 201 \$	13,93
	SOF + VEL	F0–F3	80 383 \$	15,32
		F4	94 930 \$	14,02
Elbasha, Robertson <i>et al.</i> 2017 [74] ^b	3D + R	F0–F3	75 651 \$	14,18
		F4	159 245 \$	12,69
	EBR + GZR (+ R)	F0–F3	59 817 \$	14,16
		F4	73 370 \$	12,79
Chen <i>et al.</i> 2018 [78]	EBR + GZR	F0–F3	11 772 \$	13,89
		F4	34 687 \$	12,55
Rolli <i>et al.</i> 2018 [80]	EBR + GZR		21 104 €	19,29

*esitatud on vaid siinse raporti seisukohalt olulised võrdlused

^a esitatud on genotüübiga 1a patsientide esmavaliku ravi kulud ja tulemid; varem ravi saanud ning genotüübiga 1b patsientide kulud ja tervisetulemid on samas suurusjärgus

^b esitatud on esmavaliku ravi kulud ja tulemid NS5a resistentsustestimisega arvestamata; varem ravi saanud ning NS5a resistentsustesti läbinud patsientide kulud ja tervisetulemid on samas suurusjärgus

Tundlikkuse analüüsi osas olid mõjutavad tegurid sarnased nii uuringutes, mis võrdlesid raportis käsitletavaid raviskeeme ravi puudumisega, kui ka uuringutes, mis võrdlesid neid raviskeeme teiste raviskeemidega. Kõige enam mõjutasid tabelites 10 ja 11 esitatud uuringutes kulutõhususe hinnanguid raviskeemide hinnad ja efektiivsus ning uuringu algpopulatsiooni vanus ja patsientide algne fibroositas. Mida noorem oli ravi alustav kohort või madalam algne fibroositas, seda väiksemad olid mudeli kulud ning suurem võimalik elukvaliteedi võit.

6.3. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte

Teaduskirjanduse otsingu tulemusel kaasati C-hepatiidi raviskeemide kulutõhususe ülevaatesse 16 kulutõhususe uuringut, millest 11 hindas raporti raviskeemide

kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega ning 5 võrreldes teise analüüsitavas riigis kasutusel oleva C-hepatiidi raviskeemiga. Rohkem kui pooltes raportisse kaasatud uuringutes (12 uuringus) hinnati 3D-raviskeemi, kuues raviskeemi EBR + GZR ning vaid ühes raviskeemi SOF + VEL kulutõhusust. Raviskeemi GLE + PIB kulutõhusust ei ole üheski raportisse kaastatud uuringus hinnatud.

Raviskeeme C-hepatiidi ravi puudumisega võrrelnud uuringutes leiti, et analüüsitavaid raviskeeme kasutades saavutatakse kõigis kohortides rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui ilma ravita. Kolmes uuringus leiti, et lisaks pikemale kvaliteetsele elueale on ka C-hepatiidi kogukulud 3D-raviskeemi kasutades väiksemad kui ilma ravita. Kõigis C-hepatiidi raviskeeme ravi puudumisega võrrelnud uuringutes leiti, et C-hepatiidi ravi on kulutõhus. Uuringuid, milles hinnati raportis käsitletavate raviskeemide kulutõhusust võrreldes teiste analüüsitavas riigis kasutusel olevate raviskeemidega, ei saa omavahel ühtse võrdluskeemi puudumise tõttu võrrelda.

Kulude ja tulemite varieeruvus uuringute lõikes tuleneb kõigis uuringutes eelkõige mudeli algpopulatsiooni erinevustest. Lisaks uuringu mudeli populatsioonile mõju-
tasid tundlikkuse analüüsis tulemusi valdavalt raviskeemide hinnad ja efektiivsus.

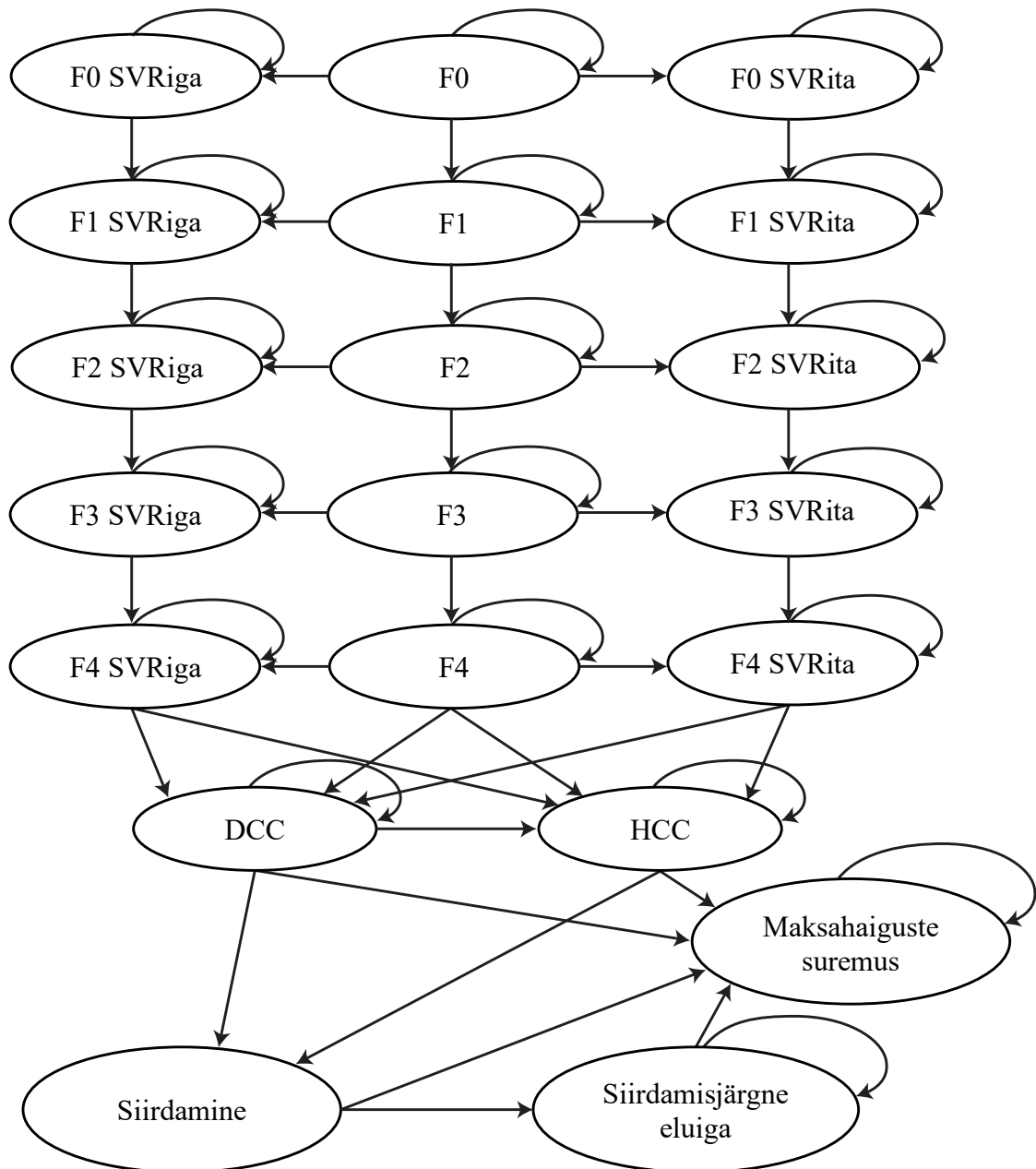
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda uute otsese toimega viirusvastaseid ravimeid sisaldavate C-hepatiidi raviskeemidega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eesti ravikindlustatud patsientidel. Lisaks arvutatakse raviskeemide kulutõhusus võrreldes ravi puudumisega. Raviskeemide puhul hinnatakse nende rakendamisega kaasnevat kulusid, kvaliteetseid eluaastaid ning kliiniliselt olulisi sündmusi. Analüüsis lähtutakse rahastajate (Eesti Haigekassa ja Justiitsministeerium) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikuluseid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Raviskeemide kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta.

7.1. Mudeli kirjeldus

C-hepatiidi raviskeemide kulude ja tulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel rakendati Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine üksteist välistavate terviseseisundite vahel vastavalt haiguse arenguetapile. Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2019 (TreeAge Software Inc.), lähtudes teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüsides (vt ptk 6). Mudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 4.

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline rühm C-hepatiidiga patsiente, kes võivad alustada C-hepatiidi ravi ühega kolmest Eestis kättesaadavast raviskeemist (vt ptk 5) või ravist loobuda. Siinses mudelis on C-hepatiit jagatud üheksaks järjestikuseks terviseseisundiks: maksafibroos (F0–F3), maksatsirroos (F4), dekompenseeritud maksatsirroos (DCC), maksarakkvähk (HCC), maksasiirdamine ning maksasiirdamisjärgne eluiga. Kohort hakkab vastavalt etteantud üleminekutõenäosustele liikuma läbi mudelisse kaasatud terviseseisundite. See protsess toimub kindlaks määratud ajaperioodi jooksul ning läbitavates seisundites viibimisega seostatakse nendes olemise väärtused – kulud ja tervisetulemid.



Joonis 4. C-hepatiidi raviskeeme võrdleva kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Vastavalt Eestis kehtivatele võrreldavate ravimite väljakirjutamise tingimustele alustatakse mudelis C-hepatiidi ravi patsientidel, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos või maksatsirroos (F2–F4). Madalamate fibroosiaastmete korral patsiente ei ravita. Võrreldavate ravimite kasutamisel saavutab enamik ravi saanutest püsiva viirusvastuse (SVR), mis on C-hepatiidi ravi efektiivsuse kriteeriumiks. Püsiva viirusvastuse saavutanud patsientide seisund jääb valdavalt muutumatuks – juba tekkinud maksakahjustused ei taandu, kuid ka haiguse edasist progresseerumist ei toimu. Patsientidel, kes püsivat viirusvastust ei saavuta, jätkub haiguse progresseerumine sarnaselt ravi mittesaavate patsientidega.

Joonisel 4 on esitatud mudeli struktuur, mida kasutati raviskeemide kulutõhususe hindamiseks ravikindlustatud C-hepatiidi diagnoosiga inimeste kohordil, kelle puhul eeldatakse, et peale püsiva viirusvastuse saavutamist taasnakatamist ei toimu. Lisaks on kõigis mudeli seisundites arvestatud üldsuremusega.

7.2. Mudeli eeldused ja sisendid

Mudeli sisendite valikul lähtuti teaduskirjanduse ja Eesti andmetest. Mudelis arvatud kulusid ning tervisetulemeid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% aastas.

7.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Eesti andmetel põhineva C-hepatiidi epidemioloogilise uuringu järgi on C-hepatiidi patsientide keskmine vanus Eestis ligikaudu 45 eluaastat [20]. C-hepatiidi loomulikku kulgu ravi korral ja selle puudumisel jälgitakse mudelis aastaste tsüklite kaupa eluea perspektiivis ehk kuni kohordi 100-aastaseks saamiseni. Eesti Haigekassa statistika järgi sai C-hepatiidi ravimeid 2019. aasta esimese kolme kvartali jooksul 756 inimest. 2018. aastal oli ravimeid välja ostnud 937 inimest. [81] Tuginedes Eesti Haigekassa statistikale, hinnati 2019. aasta C-hepatiidi raviskeemide kasutajate koguarvuks ligikaudu 1000 C-hepatiidi diagnoosiga inimest. Mudeli alguses jaotub hüpoteetiline kohort Mansbergi *et al.* 2018. [20] aasta artikli andmetele tuginedes viie fibroosiastme vahel: F0 (19,2%), F1 (19,2%), F2 (29,4%), F3 (18,8%) ja F4 (13,4%).

7.2.2. Võrreldavad raviskeemid

Raportis võrreldakse kroonilise C-hepatiidi kolme raviskeemi, mis kõik on saadaval ühe tabletina:

- EBR + GZR elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg
- GLE + PIB glekapreviir 100 mg + pibrentasviir 40 mg
- SOF + VEL sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg

Neist EBR + GZR on näidustatud vaid 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-hepatiidi raviks, samal ajal kui ülejäänud kahe raviskeemi puhul genotüübi osas piiranguid ei ole. 2019. aasta alguses koostatud lähteülesandes (vt lisa 1) kuulus võrreldavate raviskeemide hulka ka 3D-raviskeem (ombitasviir 12,5 mg + paritapreviir 75 mg + ritonaviir 50 mg + dasabuviir 250 mg), kuid Ravimiregistri andmetel nimetatud raviskeemi kuuluvaid ravimeid Eestis enam ei turustata. [82]

Mudelis kasutati C-hepatiidi raviskeemide efektiivsuse sisendi valimisel peatükis 5 kirjeldatud kliiniliste uuringute andmeid. Uuringutes hinnati C-hepatiidi ravimite efektiivsust valdavalt 8–12 nädala jooksul ja efektiivsuse näitajaks oli püsiv viirusvastus uuringuperioodi lõpus. Kirjeldatud uuringutele tuginedes leiti, et võrreldavate raviskeemide efektiivsuses sisulisi erinevusi ei ole ning mudelis võeti kõigi raviskeemide efektiivsuseks võrdselt 98%. Kuna uuringutes leiti, et võrreldavate raviskeemide kõrvaltoimed on valdavalt kerged ning ravimite kõrvaltoimed sarnased, siis kõrvaltoimete kulude ja elukvaliteedi mõjuga mudelis ei arvestatud.

7.2.3. Terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused

Simulatsiooni alguses jaguneb modelleeritav kohort maksafibroosi ja -tsirroosi seisundite vahel (vt ptk 7.2.1). Terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused kirjeldavad haiguse loomulikku kulgu ilma sekkumiseta. Siinse raporti üleminekutõenäosuste valikul lähtuti eelkõige varem avaldatud ja peatükis 6 kirjeldatud kulutõhususe uuringutes kasutatud sisendandmetest. Mudelis kasutatavad aastased terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused koos allikatega on esitatud tabelis 12.

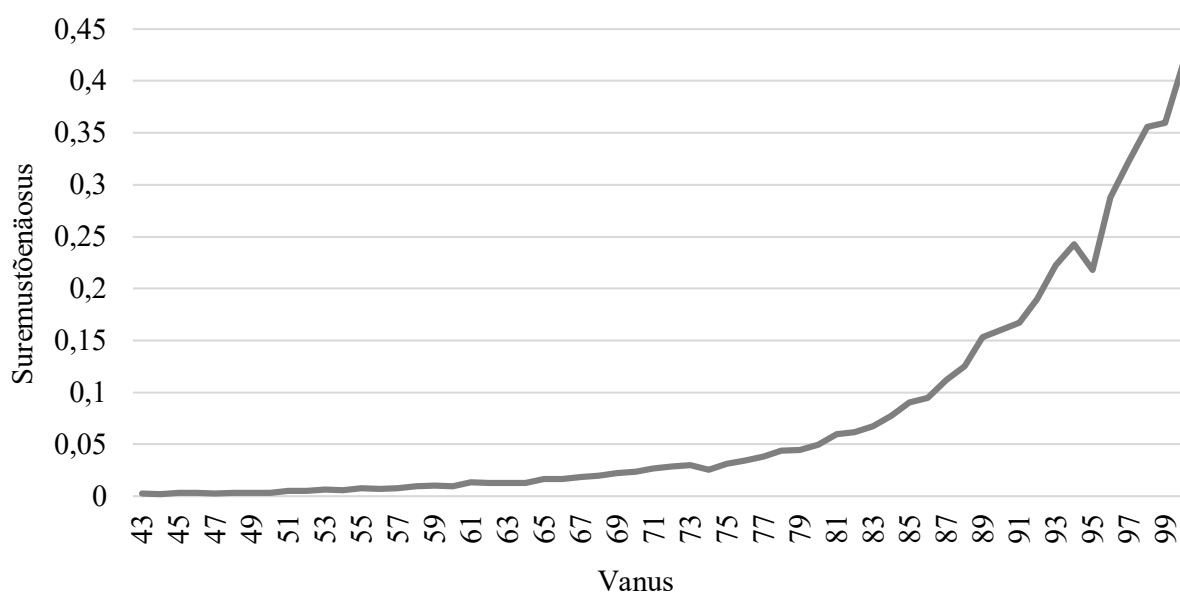
Tabel 12. Mudeli aastased üleminekutõenäosused seisundite lõikes

Seisund	Üleminekutõenäosus	Allikas
Fibroosiaastmed		
F0 → F1	0,117	[83]
F1 → F2	0,085	[83]
F2 → F3	0,121	[83]
F3 → F4	0,115	[83]
F4		
F4 → DCC	0,029	[72-74]
F4 → HCC	0,028	[72-74]
F4 SVR → F3 SVR	0,086	[73, 74, 77, 78]
F4 SVR → DCC	0,008	[72-74]
F4 SVR → HCC	0,005	[72-74]
DCC		
DCC → HCC	0,035	[84]
DCC → siirdamine	0,023	[84]
DCC → surm	0,129	[75, 77, 78]

Seisund	Üleminekutõenäosus	Allikas
HCC		
HCC → siirdamine	0,023	[67, 78]
HCC → surm	0,427	[72-74, 78]
Siirdamine		
siirdamine → surm 1. aastal	0,15	[85, 86]
siirdamine → surm järgnevatel aastatel	0,03	[85, 86]

Ravikindlustatud kroonilise C-hepatiidiga inimeste kohordi puhul eeldatakse mudelis, et peale püsiva viirusvastuse saavutamist korduvnakatumist ei esine.

Lisaks arvestatakse mudeli kõigis seisundites vanusespetsiifiliste üldsuresustõenäosustega, mis saadi Statistikaameti andmebaasist [87]. Üldsuresuse tõenäosus kasvab mudelis vastavalt vanuse kasvuga. Mudelis kasutatud suremuse andmed on esitatud joonisel 5.



Joonis 5. Vanusespetsiifiline üldsuresus Eestis 2018. aastal

7.2.4. Elukvaliteedi hinnangud

Siinses analüüsis sõltub modelleeritavate isikute elukvaliteet vaid terviseseisundist, milles kohort viibib. Elukvaliteedi hinnangute allikana on mudelis kasutatud Gerkensi *et al.* 2016. aasta [88] Belgia tervisetehnoloogiate hindamise raportit. Nimetatud raport valiti elukvaliteedi hinnangute allikaks seetõttu, et selles on

koondatud elukvaliteedi hinnangud erinevatest EQ-5D küsimustikku kasutanud elukvaliteedi ja kulutõhususe uuringutest. Mudelis kasutatud aastased elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Tervise seisund	Aasta keskmine elukvaliteet
Maksafibroos (F0–F3)	0,84
Maksatsirroos (F4)	0,78
Dekompenseeritud maksatsirroos (DCC)	0,70
Maksarakkvähk (HCC)	0,67
Maksa siirdamine	0,70
Maksa siirdamise järgne eluiga	0,82
Püsiv viirusvastus maksafibroosist	0,91
Püsiv viirusvastus maksatsirroosist	0,84

7.2.5. Kulud

Raviskeemide maksumuse arvutamisel lähtuti Eesti Haigekassa soodusravimite statistikas välja toodud andmetest [81]. Ravimite piirhindade pideva muutumise tõttu valiti raviskeemide maksumuse hindamiseks 2019. aasta esimese kolme kvartali andmed. Tegelikke kasutajate arve ja retseptide maksumusi käesoleval aastal kasutati eelkõige seetõttu, et C-hepatiidi ravi kestvus erineb patsientide lõikes, mis teeb ravimikulude arvutamise ravimihindade ja ravijuhiste põhjal ning eeldatavatele kasutusaegadele tuginedes ebatäpseks. Raviskeemide keskmised maksumused on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Raviskeemide maksumus 2019. aasta kolme esimese kvartali andmetel, eurodes

Raviskeem	Kasutajate arv	Retseptide kogumaksumus	Raviskeemi maksumus kasutaja kohta
EBR + GZR	70	503 053	7186,47
GLE + PIB	620	4 597 153	7414,76
SOF + VEL	67	1 677 336	25 034,87

Mudeli tervise seisunditega seotud ravikulude arvutamisel lähtuti EASLi [1] ja AASLD [2] ravijuhendite põhjal koostatud eksperdi hinnangutest tervishoiuteenuste

ressursikasutuse kohta ning alates 01.07.2019 kehtivas Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus esitatud tervishoiuteenuste hindadest [89]. Viirusvastasele ravile eelnevate visiitide ja uuringute kulud on jäetud analüüsis arvestamata, kuna need on kõigil C-hepatiidi patsientidel sarnased. Mudelis kasutatud seisundite ravikulud on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Mudelis kasutatud aastased terviseseisundite ravikulud eurodes

Terviseseisund	Aasta keskmine ravikulu
Maksafibroos ja -tsirroos (F0–F4), ilma ravita	81,91
Kerge kuni mõõdukas maksafibroos (F0–F2), raviga	127,05
Raske maksafibroos või -tsirroos (F3–F4), raviga	553,44
Raske maksafibroos või -tsirroos (F3–F4), püsiva viirusvastusega	82,68
Dekompenseeritud maksatsirroos (DCC), esimesel aastal	2 547,68
Dekompenseeritud maksatsirroos (DCC), järgnevatel aastatel	603,58
Maksarakkvähk (HCC), esimesel aastal	34 026,23
Maksarakkvähk (HCC), järgnevatel aastatel	850,69
Maksa siirdamine, esimesel aastal	64 014,93
Maksa siirdamine, järgnevatel aastatel	6 976,53

8. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ravikindlustatud patsientide populatsioonis ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles käsitletakse sisendite muutmise mõju analüüsi tulemustele.

8.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdi hinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 7.2 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- C-hepatiidi haiguskoormus (Eesti andmed);
- C-hepatiidi loomulik kulg (teaduskirjandus);
- raviskeemide efektiivsus (teaduskirjandus);
- terviseseisunditega seotud elukvaliteedi hinnangud (teaduskirjandus);
- raviskeemide hinnad (Eesti andmed);
- terviseseisundite ravikulud (Eesti andmed ja eksperdi hinnangud).

Eestis kasutatavate C-hepatiidi raviskeemide kulutõhususe hindamiseks võrreldes ravi puudumisega jälgiti hüpoteetilist 45-aastaste C-hepatiidiga inimeste kohorti eluea perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused esitatakse 1000 C-hepatiidiga inimese kohta, mis on hinnanguline aastane ravisaajate arv Eestis lähiaastatel. Tabelis 16 on toodud modelleeritud isikute arvud eluea perspektiivis ravisaajate ja mittesaajate rühmades. Kuna mudelis eeldati, et raviskeemide efektiivsus on võrdne, siis raviskeemidevahelised erinevused esinevad vaid kuludes.

Tabel 16. Patsientide modelleeritud arvud ravisaajate ja ravi mittesaajate rühmades eluea jooksul 1000 patsiendi kohta

Juhtude arv	Ravisaajatel	Ravi mittesaajatel
Dekompenseeritud maksatsirroos (DCC)	15	255
Maksarakkvähk (HCC)	13	286
Maksasiirdamine	2	40
Maksahaigustega seotud surmad	24	469

C-hepatiidiga inimestel, kes saavad ravi ühega võrreldavatest raviskeemidest, esineb eluea perspektiivis 15 dekompanseeritud maksatsirroosi, 13 maksarakkvähki ja 2 maksasiirdamise juhtu, mis on 17 korda vähem kui raviskeeme mittesaavate

patsientide rühmas. Ka maksahaigustega seotud suremus on ravisaajatel oluliselt väiksem kui neil, kes C-hepatiidi ravimeid ei saa.

Tabel 17. Ravikulud, kvaliteetsed eluaastad ja täiendkulu tõhususe määrad võrreldes ravi puudumisega ühe C-hepatiidiga isiku kohta eluea perspektiivis (diskonteeritud 5% aastas)

Raviskeem	Kulu (€)	Elukvaliteet (QALY)	ICER (€/QALY)
Ravi puudumine	7 656	11,81	–
EBR + GZR	7 138	14,44	odavam ja efektiivsem
GLE + PIB	7 322	14,44	odavam ja efektiivsem
SOF + VEL	21 491	14,44	5267

Lisaks C-hepatiidiga seotud haigusjuhtude olulisele vähendamisele on tabelist 17 näha, et võrreldes ravi puudumisega võidetakse C-hepatiidi raviskeemidega 2,63 QALYt. Raviskeemide EBR + GZR ja GLE + PIB kasutamine on eluea perspektiivis odavam ja efektiivsem kui ravimite mittekasutamine. Raviskeemi SOF + VEL kasutades on täiendkulu tõhususe määr 5267 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta.

Kuna mudelis hinnati avaldatud kliiniliste uuringute tulemustele tuginedes raviskeemide efektiivsused võrdseteks, saab raviskeemide omavahelisel võrdlemisel lähtuda vaid raviskeemide ning C-hepatiidi ravi kogumaksumusest. Kõige väiksemad on kulud eluea perspektiivis raviskeemiga EBR + GZR. Raviskeemiga GLE + PIB on arvutuslikud kogukulud 184 euro võrra suuremad. Raviskeemi SOF + VEL kasutamisega kaasnevad kulud on võrreldes eelmainitud raviskeemidega ligikaudu kolm korda suuremad.

8.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eeldusi ja sisendeid on hinnangulised ning võivad aja jooksul muududa. Tõenäoliste muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, milles sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele vastavalt ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Analüüsis hinnati ühe (nt diskonteerimis-määr) või sarnaste sisendite samaaegse (nt ravikulud) muutuse mõju tulemustele. Tegelikuses võivad sisendid muududa ka üheskoos ja eri kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsis hinnati olukordi, kus:

- ravi alustatakse kõigil C-hepatiidiga inimestel (1. variant);

- võrreldavate raviskeemide efektiivsus on 95% (2. variant);
- elukvaliteedi hinnangud on 10% suuremad või väiksemad (3. ja 4. variant);
- raviskeemide kulud on 10% väiksemad (5. variant);
- ravikulud on 10% suuremad või väiksemad (6. ja 7. variant);
- tulemusi ei diskonteerita (8. variant).

8.2.1. Raviskeemide väljakirjutamise tingimused

Baasstsenaariumi analüüs tehti vastavalt Eestis kehtivatele väljakirjutamistingimustele, mille järgi alustatakse C-hepatiidi ravi patsientidel, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos või maksatsirroos (F2–F4); madalama fibroosiastmega patsiente ei ravita. Tundlikkuse analüüsis hinnati väljakirjutamistingimuste kõigile fibroosiastmetele laiendamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 18).

Table 18. Väljakirjutamistingimuste muutmise mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	1. variant: kõik C-hepatiidiga haiged saavad ravi
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	213
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	292
SOF + VEL	5267	6439

8.2.2. Raviskeemide efektiivsus

Baasstsenaariumis eeldati analüüsis võrreldavate ravimite kliinilistele uuringutele tuginedes, et raviskeemide efektiivsuse vahel sisulisi erinevusi ei ole, ning kõigi raviskeemide efektiivsuseks hinnati võrdselt 98%. Tundlikkuse analüüsis arvutati väiksema (95%) efektiivsuse hinnangu kasutamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 19).

Table 19. Raviskeemide efektiivsuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	2. variant: raviskeemide efektiivsus 95%
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
SOF + VEL	5267	5496

8.2.3. Elukvaliteedi hinnangud

Elukvaliteedi hinnangud on alati subjektiivsed, mistõttu on oluline hinnata nende võimaliku muutuse mõju analüüsi tulemustele. Selleks et hinnata mudeli tervise seisundiga seotud elukvaliteedi muutuste mõju täiendkulu tõhususe määrale, kasutati tundlikkuse analüüsis baasstsenaariumiga võrreldes 10% võrra suuremaid ja väiksemaid elukvaliteedi hinnanguid (vt tabel 20).

Table 20. Elukvaliteedi hinnangute mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	3. variant: elukvaliteet 10% parem	4. variant: elukvaliteet 10% halvem
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
SOF + VEL	5267	5260	6256

8.2.4. Raviskeemide kulud

Baasstsenaariumis arutati raviskeemide maksumused tuginedes Eesti Haigekassa 2019. aasta soodusravimite statistikale. Pikemas perspektiivis võib eeldada, et ravimitootjate omavahelisest konkurentsist tingituna C-hepatiidi ravimite hinnad langevad. Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis ravi maksumuse 10% alanemise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 21).

Table 21. Raviskeemide hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	5. variant: ravi hind 10% madalam
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
SOF + VEL	5267	4500

8.2.5. Ravikulud

Baasstsenaariumis lähtuti ravikulude arvutamisel ravijuhendite põhjal koostatud ekspersdihinnangutest ressursikasutuse osas ning Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste hindadest. Kuna C-hepatiidi tegelike ravikulude hindamiseks ei tehtud väljavõtet haigekassa andmebaasidest, võivad arvutuslikud kulud tegelikest erineda. Kuludega seotud määramatuse hindamiseks leiti tundlikkuse analüüsis 10% suuremate või väiksemate ravikulude kasutamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 22).

Table 22. Ravikulude hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	6. variant: ravikulu 10% suurem	7. variant: ravikulu 10% väiksem
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem	43
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem	113
SOF + VEL	5267	5027	5506

8.2.6. Diskonteerimismäär

Baasstsenaariumis rakendati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglits olevat diskonteerimismäära 5% aastas. Tundlikkuse analüüsis arvatati analüüsi tulemused diskonteerimist kasutamata (vt tabel 23).

Table 23. Diskonteerimismäära mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

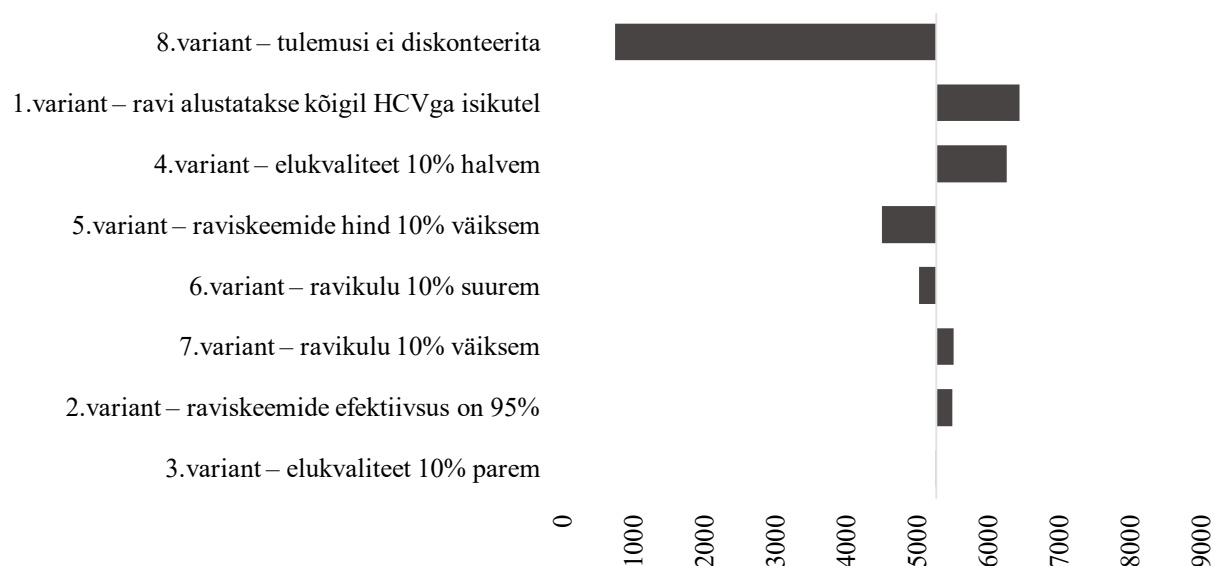
Raviskeem	Baasstsenaarium	8. variant: tulemusi ei diskonteerita
EBR + GZR	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
GLE + PIB	odavam ja efektiivsem	odavam ja efektiivsem
SOF + VEL	5267	743

8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Kulutõhususe analüüsis võrreldi kolme Eestis kasutusel olevat C-hepatiidi raviskeemi ravi puudumisega. Baasstsenaariumi tingimustel on C-hepatiidi kogukulu eluea perspektiivis raviskeemiga EBR + GZR 7138 eurot, raviskeemiga GLE + PIB 7322 eurot ja raviskeemiga SOF + VEL 21 491 eurot ühe ravisaaja kohta. Kuna võrreldavate raviskeemide efektiivsused hinnati kliiniliste uuringute tulemuste põhjal analüüsis võrdseteks, siis on kõigi raviskeemide kasutamisel ravisaaja kvaliteetne eluiga 14,44 QALYt. Ravi puudumisel on C-hepatiidiga inimese arvutuslik kvaliteetne eluiga 11,81 QALYt. Baasstsenaariumis leiti, et ravi raviskeemidega GLE + PIB ja EBR + GZR on eluea perspektiivis odavam ja efektiivsem kui C-hepatiidi patsientide mitteravimine. Raviskeemi SOF + VEL kasutamisel on täiendkulu tõhususe määr võrreldes ravi puudumisega 5267 eurot täiendava QALY kohta.

Joonisel 6 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele raviskeemi SOF + VEL ja ravi puudumise võrdluses. Jooniselt on näha, et tundlikkuse analüüsis mõjutasid kõige enam täiendkulu tõhususe määr

diskonteerimismäär muutus ning ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamine. Raviskeemide GLE + PIB ja EBR + GZR puhul oli enamikel juhtudel ravi odavam ja efektiivsem kui ravi puudumine. Vaid ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamise ja ravikulu 10% vähenemise korral oleks ravimite mittekasutamine eluea perspektiivis väiksema kogukuluga kui ravimine. Ka sellisel juhul jääb täiendkulu tõhususe määr siiski vahemikku 43–292 eurot täiendava QALY kohta.



Joonis 6. Täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY) eurodes võrreldes SOF + VEL-i ravi puudumisega valitud sisendandmete muutmise korral

Võrreldes Eesti andmetel põhineva kulutõhususe analüüsi tulemusi peatükis 6 kirjeldatud kulutõhususe uuringute tulemustega, on juurde võidetud kvaliteetsete eluaastate arv sarnane. Kui Eesti analüüsis hinnati võiduks kvaliteetses elueas 2,69 QALYt, siis ka varem avaldatud kulutõhususe uuringutes jäi võit kvaliteetses eluaastates 2–3 QALY piiresse. Samas kogukulud on varem avaldatud analüüsides olnud kordades suuremad kui Eesti analüüsis arvatud, mis on tingitud nii väiksematest ravi- kui ka ravimikuludest.

9. Eelarve mõju analüüs

Järgnevalt hinnatakse esmalt C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamise ning seejärel riskirühmade ühekordse ravi mõju C-hepatiidi ravi rahastajate (Eesti Haigekassa ja Justiitsministeeriumi) eelarvele 2020.–2024. aastal. Väljakirjutamistingimuste laiendamisel saaks ühekordset ravi ka F0–F1-fibroosiastmega patsiendid, riskirühmade ravimisel saaks C-hepatiidi ravi HIV-kaasnakkusega patsiendid, vangid ja narkootikume süstivad inimesed.

9.1. Analüüsi eeldused ja sisendid

Eelarve mõju analüüs põhineb valdavalt peatükis 8 kirjeldatud kulutõhususe mudeli sisendandmetel. Lisaks on analüüsis eeldatud, et hinnataval perioodil C-hepatiidi viiruse sõeluuringut Eestis ei käivitata ning C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise õigus on piiratud gastroenteroloogidega ja infektsioonhaiguste eriarstidega.

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi ekspertide hinnangul on C-hepatiidi levimus üldpopulatsioonis 1,5–2% ehk Eestis on ligikaudu 20 000 C-hepatiidi viirusekandjat [15]. Terviseameti andmetel on registreeritud kroonilise C-hepatiidi haigusjuhtude arv 2017.–2019. aastal olnud ligikaudu 120 juhtu aastas [90]. C-hepatiidi ravimeid sai 2018. aastal 937 ja 2019. aasta esimese 9 kuu jooksul 756 inimest. Kasutatud raviskeemide täpsem jaotus neil aastatel on esitatud tabelis 24 [81]. Mudelis eeldatakse, et analüüsitavate raviskeemide kasutajate proportsioonid jäävad järgneval viiel aastal 2019. aastaga võrreldes samaks.

Tabel 24. C-hepatiidi ravimeid saanud patsientide arv 2018. aastal ja 2019. aasta esimesel 9 kuul

Raviskeem	2018		2019	
GLE + PIB	521	55%	620	82%
EBR + GZR	284	30%	70	9%
SOF + VEL	44	5%	67	9%
3D	93	10%	–	–

Siinses raportis hinnati 2019. aasta C-hepatiidi ravimite saajate koguarvuks ligikaudu 1000 inimest, millest suuremat ravisaajate arvu ei ole Eestis viimastel aastatel olnud. Sellele tuginedes eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et juhul kui C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimused ei muutu, jääb järgneval viiel aastal ravimi

kasutajate arv samaks ning perioodil 2020–2024 saab C-hepatiidi ravimeid igal aastal 1000 inimest.

Olukorras, kus ravimite väljakirjutamise tingimusi laiendatakse kõigile fibroosiastmetele, hinnati kahte võimalikku stsenaariumit:

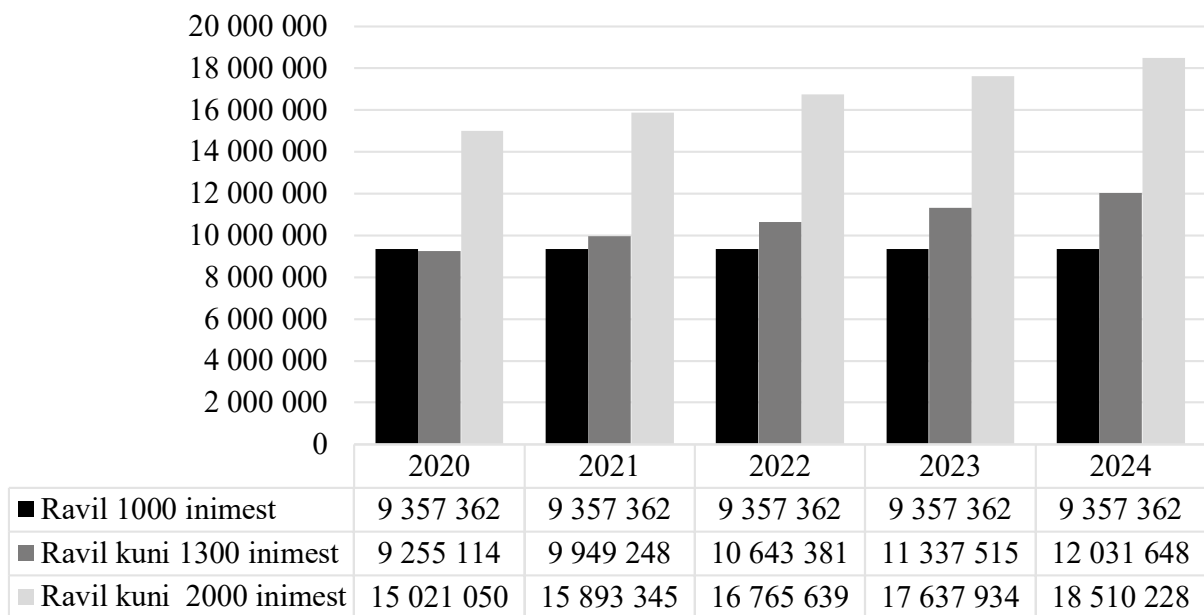
- C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise õigusega eriarstide piiratud arvu arvestades kasvab kliiniliste ekspertide hinnangul C-hepatiidi ravisaajate arv maksimaalselt 1300 patsiendini aastas. Seega esimeses stsenaariumis eeldatakse, et 2020. aastal saab C-hepatiidi ravimeid sarnaselt eelneva aastaga 1000 inimest ning ravisaajate arv kasvab viie aasta perspektiivis lineaarselt, jõudes viiendal aastal 1300 ravialustajani.
- Mansberg *et al.* 2018 [20] artikli andmetele tuginedes moodustavad fibroosiastmetel F2–F4 olevad inimesed 61,6% kõigist maksafibroosiga inimestest Eestis (vt ptk 7.2.1). Eeldades, et ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamisel lisandub samas proportsioonis F0–F1-fibroosiastmel olevaid ravisaajaid, hinnati teises stsenaariumis 2020. aasta C-hepatiidi ravimite kasutajate arvuks 1623 inimest. Ravisaajate arvu edasiseks kasvuks eeldati 5% aastas, mille tulemusena jõutakse viiendal aastal 2000 ravialustajani.

Ravimi- ja ravikulude arvutamisel kasutati kulutõhususe analüüsi eelduste ja sisendite peatükis kirjeldatud ravikulusid (vt ptk 7.2.5). Lisaks C-hepatiidi raviskeemide kasutamise kaasnivatele kuludele arvestati erinevalt kulutõhususe analüüsist eelarve mõju arvutamisel ka ravile eelnevate uuringute kuluga (71,11 eurot ravisaaja kohta).

9.2. Ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmise mõju eelarvele

Lähtudes eelarve mõju analüüsi kirjeldatud eeldustest ja sisenditest, hinnati Eesti Haigekassa võimalikke C-hepatiidi ravikulusid perioodil 2020–2024 kolme stsenaariumi lõikes:

- ravimite väljakirjutamise tingimused ei muutu – ravi saab vaid mõõduka või raske maksafibroosi või maksatsirroosiga (F2–F4) ja patsientide arv jääb muutumatuks;
- ravimite väljakirjutamise tingimused laienevad – ravi saab kõigi fibroosiastmete korral (F0–F4; sh maksatsirroos) ning patsientide arv kasvab viie aasta perspektiivis 1300ni;
- ravimite väljakirjutamise tingimused laienevad – ravi saab kõigi fibroosiastmete korral (F0–F4; sh maksatsirroos) ning patsientide arv kasvab viie aasta perspektiivis 2000ni (vt joonis 7).



Joonis 7. C-hepatiidi ravi saavate inimeste ravikulude prognoos 2020.–2024. aastaks

Jooniselt 7 on näha, et kehtivate C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste ja patsientide arvu juures on aastane C-hepatiidi raviga seotud kogukulu 9,4 mln eurot, mis teeb viie aasta kogukuluks 46,8 mln eurot. Kui C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamise tulemusena kasvab ravisaajate arv viiendaks aastaks 1300 patsiendini, on viie aasta C-hepatiidi ravi kogukulu 53,2 mln eurot ehk ligi 6,4 mln euro võrra suurem kui kehtival tingimustel. Juhul kui C-hepatiidi ravimite saajate arv kasvab juba 2020. aastal ning jõuab viie aasta perspektiivis 2000ni, on viie aasta C-hepatiidi ravi kogukulu 83,8 mln eurot ehk ligi 37 mln euro võrra suurem kui kehtival tingimustel.

9.3. Riskirühmade ravimise eelarve mõju analüüs

Lisaks väljakirjutamistingimuste laiendamise eelarve mõjule arvatati välja ka kõigi C-hepatiiti nakatunud HIV-kaasnakkusega inimeste, vangide ja narkootikume süstivate inimeste ühekordse ravi kogukulu ravi rahastaja eelarvele. Tuginedes Eesti Rakendusuringute Keskuse CentARi uuringus [91] modelleeritud HIV-positiivsete arvule Eestis (u 7600) ning Eesti HIV-kohortuuringu analüüsis [28] leitud HIV- ja C-hepatiidi kaasnakkusega patsientide osakaalule (42%), hinnati HIV ja C-hepatiidi kaasnakkusega inimeste arvuks Eestis ligikaudu 3000 inimest. Nende C-hepatiidi ravi arvutuslik kogukulu on 27,8 mln eurot.

Eesti vanglates viibivatest inimestest on C-hepatiiti nakatunud umbes 800 (ptk 3.6). Kõikide C-hepatiidiga vangide ravi arvutuslik kogukulu on 7,5 mln eurot.

Narkootikume süstivaid inimesi on Eestis hinnanguliselt 9000 [92]. Narkootikume süstivatest inimestest on ligikaudu 75%-l leitud C-hepatiidi viiruse vastaseid antikehasid [93] ning neist omakorda 75%-l on hinnanguliselt ka HCV RNA positiivne. Seega on Eestis ligikaudu 5000 C-hepatiidi ravi vajavat narkootikume süstivat inimest. HCV-ga narkootikume süstivate inimeste arvutuslik C-hepatiidi ravi kogukulu on 46,3 mln eurot. Narkootikume süstivate ja HIV-kaasnakkusega isikute ring on suures osas kattuv ehk nende kahe sihtrühma samaaegse ravi kulud on tegelikult väiksemad kui mõlemal sihtrühmal eraldi.

9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Eelarve mõju analüüsis hinnati C-hepatiidi ravimite väljakirjutamistingimuste laiendamise mõju ravi rahastaja eelarvele. Alternatiividena hinnati olukordi, kus a) ravimite väljakirjutamise tingimused ei muutu ja ravisaajate arv jääb samaks, b) ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamise tulemusena kasvab patsientide arv viie aasta perspektiivis 1300ni ja c) ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamise tulemusena kasvab patsientide arv viie aasta perspektiivis 2000ni.

Juhul kui väljakirjutamistingimusi ei muudeta, on C-hepatiidi ravi kogukulu viie aasta perspektiivis 46,8 mln eurot. Ravisaajate arvu kasv 1300ni suurendab ravi rahastaja kogukulu viie aasta perspektiivis 14% (53,2 mln euron) ning ravisaajate arvu kasv 2000ni 79% (83,8 mln euron). Seejuures on analüüsid eeldatud, et hinnataval perioodil C-hepatiidi viiruse sõeluuringut Eestis ei käivitata ning C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise õigus on piiratud gastroenteroloogidega ja infektsioonhaiguste eriarstidega. Nende eelduste muutusel võib patsientide arv ja eelarvemõju osutada oluliselt suuremaks.

Lisaks arvatati välja ka kõigi C-hepatiiti nakatunud HIV-positiivsete, vangide ja narkootikume süstivate inimeste ühekordse ravi kogukulu ravi rahastaja eelarvele. Kõigi C-hepatiidi kaasnakkusega HIV-positiivsete ravi arvutuslik kogukulu on 27,8 mln eurot, vanglas viibivate isikute C-hepatiidi ravi arvutuslik kogukulu 7,5 mln eurot ning narkootikume süstivate inimeste C-hepatiidi ravi arvutuslik kogukulu 46,3 mln eurot. Kõigi käsitletud rühmade puhul moodustab ravimikulu kogukuludest 96–97%.

Siinses raportis esitatud eelarve mõju analüüsi puhul on oluline arvestada, et käsitletud riskirühmad on osaliselt kattuvad ning kõik raportis arvestatud patsientide arvud on hinnangulised.

10. Järeldused ja soovitused

Siinse raporti eesmärk on hinnata C-hepatiidi viiruse (HCV) raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis, kui raviks kasutatakse uusi otsese toimega viirusvastaseid ravimeid sisaldavaid raviskeeme. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldi kasutusel olevate raviskeemide oodatavat mõju tervisetulemitele, hinnati kulutõhusust, ravivalikute muudatuste vajadust ja muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. HCV on peamine kroonilise maksahaiguse põhjustaja ja pärast otsese toimega viirusvastaste raviskeemide kasutuselevõttu ollakse konsensusel, et HCV-nakkuse ravi tuleb alustada kohe pärast diagnoosi selgumist ning ravi eesmärk on nakkusest tervistumine. Seda toetab teadmine, et HCV-nakkuse ravimine aitab ennetada HCV-nakkuse levikut.

2. Eestis on otsese viirusvastase toimega raviskeemid kättesaadavad alates 2016. aasta algusest, aastal 2018 raviti nendega ligikaudu 950 patsienti. Soodusravimite nimekirjas on kolm raviskeemi, kusjuures väljakirjutamistingimused näevad ette nende ravimite kasutamise mõõduka või raske maksafibroosi või kompenseeritud maksahaiguse korral, ning sõltumata maksafibroosiastmest patsientidel, kellel on maksasiirik, kaasuv krüoglobulineemia või kaasasündinud verehaigus. C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigus on gastroenteroloogidel ja infektsionistidel.

3. Teaduskirjanduses avaldatud HCV-nakkuse raviskeemide efektiivsust hinnanud randomiseeritud kliinilistes uuringutes loetakse HCV paranemismääraks püsivat virooloogilist ravivastust 12 nädalat pärast ravi lõpetamist. Püsiv virooloogiline vastus saavutatakse raportis käsitletud raviskeemide kasutamisel vähemalt 95%-l haigetest.

4. Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenu raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi. See on põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte raviskeemi, mida tuleks kindlasti teistele eelistada. Peamine erinevus raviskeemide vahel on nende tõendatud efektiivsus erinevate C-hepatiidi genotüüpide korral. Raviskeeme SOF + VEL ja GLE + PIB on kliinilistes uuringutes edukalt kasutatud kõigi 6 genotüübiga haigete ravis, raviskeemiga GZR + EBR piirduvad kliinilised uuringud genotüüpidega 1 ja 4 ning raviskeemiga OMB + PAR + r + DSV genotüübiga 1.

5. Avaldatud kulutõhususe analüüsid keskenduvad reeglina ühe konkreetse raviskeemi lisaväärtuse hindamisele. Väga vähe on ravimitootjatest sõltumatuid analüüse.

Võrreldes mitteravimisega on HCV raviskeemide kulutõhusus vahemikus 6400 – 30 000 eurot lisanduva QALY kohta. Kolmes kulutõhususe analüüsis 11st on vähemalt üks raviskeemidest mitteravimise suhtes domineeriv ehk efektiivsem ja odavam.

6. Eesti HCV-nakkuse leviku ja raviandmete alusel koostati Markovi mudel, kus hinnati raviskeemide tervisetulemeid ja kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega. Eestis on eluea perspektiivis võrreldes mitteravimisega tervisevõit kuni 2,63 QALYt iga ravi saanud HCV-positiivse inimese kohta.

7. C-hepatiidi ravi raviskeemidega EBR + GZR ja GLE + PIB on eluea perspektiivis odavam ja efektiivsem kui ravimite mittekasutamine. Raviskeemi SOF + VEL kasutades on täiendkulu tõhususe määr 5267 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ükski raviskeem ei eristu olulisel määral teistest efektiivsuse poolest. Kulutõhususe väärtusi mõjutavad ravimite hinnad.

8. Eelarve mõju analüüsis võeti arvesse ravisaajate arvu kasvu, kui HCV-ravi saaks kõik ravikindlustatud HCV-nakkusega inimesed sõltumata maksakahjustuse olemasolust, samuti HIV-positiivsed, vanglas viibivad või narkootikume süstivad HCV diagnoosiga inimesed. Juhul kui C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimusi laiendatakse kõigile fibroosistmetele, on viie aasta C-hepatiidi kogukulu sõltuvalt tegelikust ravisaajate arvu kasvust 53,2–83,8 mln eurot ehk kuni 37 mln euro võrra suurem kui ravikulu seni kehtival tingimustel. HIV ja C-hepatiidi kaasnakkusega inimeste C-hepatiidi ravi arvutuslik kogukulu on 27,8 mln eurot, kõigi C-hepatiidiga vangide ravi arvutuslik kogukulu 7,5 mln ja kõigi narkootikume süstivate C-hepatiidiga inimeste ravi arvutuslik kogukulu 46,3 mln eurot. Käsitletud riskirühmade ravi kogukuludest moodustab ravimikulu 96–97%.

9. HCV-nakkuse ravis kasutusel olevate raviskeemide ravimite väljakirjutamise tingimusi tuleks muuta, et ravi alustamine ei sõltuks haigetel maksafibroosi või maksatsirroosi olemasolust vaid HCV RNA viiruskogusest määrataval tasemel. Ravikvaliteedi taseme hoidmiseks tuleks C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigust jätkuvalt piirata gastroenteroloogide ja infektsionistidega.

Kirjandus

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
2. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C 2014-2018 [19.08.2019]: (www.hevguidelines.org).
3. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62.
5. World Health Organization (WHO). *Global hepatitis report 2017.* Geneva: WHO; 2017: (<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>).
6. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S45-57.
7. Nouroz F, Shaheen S, Mujtaba G, et al. An overview on hepatitis C virus genotypes and its control. *Egypt J Med Hum Genet.* 2015;16(4):291-8.
8. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM. Hepatitis C – a clinical review. *J Med Virol.* 2016;88(11):1844-55.
9. Puchades Renau L, Berenguer M. Introduction to hepatitis C virus infection: overview and history of hepatitis C virus therapies. *Hemodial Int.* 2018;22:S8-S21.
10. Nawaz A, Zaidi SF, Usmanghani K, et al. Concise review on the insight of hepatitis C. *J of Taibah Univ Med Sci.* 2015;10(2):132-9.
11. World Health Organization (WHO). *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection.* Geneva: WHO; 2018: (<https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>).
12. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. Annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-317.
13. Väli T. 20 aastat maksasiirdamist Eestis. *Eesti Arst.* 2019;98(4):208-13.
14. Sotsiaalministeerium. *Rahvastiku tervise arengukava 2020-2030.* [20.08.2019]: (<https://www.sm.ee/et/rahvastiku-tervise-arengukava-2020-2030>).
15. Piibeman E-L. Viirushepatiidi levimusest, levikuteedest ja riskirühmadest Eestis. *Lege Artis.* 2018;4(2):20-2.
16. Terviseamet. *Nakkushaiguste esinemine ja immunoprofülakтика Eestis 2018. aastal.* (https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/epid_ulevaade_2018.pdf).
17. Tervise Arengu Instituut. *Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. NH01: Valitud nakkushaiguste registreeritud juhtude arv ja kordaja 100 000 elaniku kohta soo ja maakonna järgi.* [9.07.2019]: (<http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/index.html>).

18. Žusinaite E, Jõers K, Salupere R. C-hepatiidi viirus ja tema genotüübid Eestis. *Eesti Arst*. 2005;84(3):146-50.
19. Tallo T, Norder H, Tefanova V, et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol*. 2007;79(4):374-82.
20. Mansberg K, Kull K, Salupere R, et al. A population-based surveillance study on the epidemiology of hepatitis C in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(1).
21. Kivimets K, Uusküla A, Lazarus JV, et al. Hepatitis C seropositivity among newly incarcerated prisoners in Estonia: data analysis of electronic health records from 2014 to 2015. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1).
22. Terviseamet. C-viirushepatiit. [2.07.2019]: (<https://www.terviseamet.ee/et/node/1680>).
23. Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2016. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/149069399613_Eesti_taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2016.pdf).
24. Tervise Arengu Instituut. Narkomaania olukord Eestis 2018. (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/157537619674_Olukord%202019_03.pdf).
25. Vorobjov S, Salekešin M. Metadoonasendusravil olevad kliendid ning nende ravijärgimus, 2016. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2018: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/154201655310_Metadoonasendusravil_olevad_kliendid_ja_nende_ravij2rgimus_2016.pdf).
26. Lemsalu L, Lõhmus L, Vals K, et al. Prostitutsiooni kaasatud naiste terviseuuring 2016. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150515145770_Prostitutsiooni_kaasatud_naiste_terviseuuring_2016.pdf).
27. Vals K. Prostitutsiooni kaasatud naistele suunatud HIV-ga seotud tervishoiuteenuste külastajate ülevaade, 2017. aasta. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2018: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/154083872539_Prostitutsiooni_kaasatutele_suunatud_tervishoiuteenuste_kulastajate_ulevaade_2017.pdf).
28. Soodla P, Rajasaar H, Avi R, et al. Design and structure of the Estonian HIV Cohort Study (E-HIV). *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(11):768-75.
29. Rüütel K, Lõhmus L. Üleeuroopalise meestega seksivate meeste uuringu Eesti andmete kokkuvõte 2017. EMIS-2017 – European MSM Internet Survey. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2019: (https://www.esticom.eu/Webs/ESTICOM/EN/emis-2017/publications/publications_national_reports/national_report_estonia.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
30. Vangalateenistus. Vangide ja kriminaalhooldusaluste arv. [10.07.2019]: (<https://www.vangla.ee/et/uudised-ja-arvud/vangide-ja-kriminaalhooldusaluste-arv>).
31. Adamson V. Meditsiinitöötajate C-hepatiidi viiruse sõeluuringust. Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi 13 hepatiidiseminar; 27.05.2017; Keila-Joa.
32. Sibley A, Han KH, Abourached A, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm – volume 3. *J Viral Hepat*. 2015;22 Suppl 4:21-41.

33. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, et al. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat.* 2018;25(3):220-7.
34. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, et al. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis.* 2013;57:S105-10.
35. Lambers FA, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS.* 2011;25(17):F21-7.
36. Pineda JA, Nunez-Torres R, Tellez F, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect.* 2015;71(5):571-7.
37. Midgard H, Bjoro B, Maeland A, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol.* 2016;64(5):1020-6.
38. Salupere R, Margus B, Prükk T, et al. Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend. *Eesti Arst.* 2002;81(4):237-40.
39. Maimets M, Salupere R, Margus B, et al. C-hepatiidi epideemia likvideerimisstrateegia eesmärgid ja tegevusplaan Eestis aastaks 2018–2030. *Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi visioon.* *Eesti Arst.* 2017;96(4):192-3.
40. Eesti Ravimiregister. Epclusa. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [25.06.2019]: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160706135323/anx_135323_et.pdf).
41. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607.
42. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
43. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.
44. Wyles D, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):6-12.
45. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134-46.
46. Eesti Ravimiregister. Maviret. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [25.06.2019]: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190725145524/anx_145524_et.pdf).
47. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(2):263-71.
48. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2018;67(2):505-13.
49. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354-69.

50. Eesti Ravimiregister. Zepatier. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [25.06.2019]: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135308/anx_135308_et.pdf).
51. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1).
52. Abergel A, Hezode C, Asselah T, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen elbasvir and grazoprevir for 8 weeks in treatment-naive non-severe fibrosis HCVGT1b-infected patients: final results of the STREAGER study. *J Hepatol*. 2019;70(1):e207.
53. Wei L, Zhdanov K, Burnevich E, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naive patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol*. 2017;66(1):S529.
54. Eesti Ravimiregister. Viekirax. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [25.06.2019]: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190919145839/anx_145839_et.pdf).
55. Eesti Ravimiregister. Exviera. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [25.06.2019]: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145862/anx_145862_et.pdf).
56. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-603.
57. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-14.
58. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-65.e1.
59. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-92.
60. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *Jama*. 2015;313(12):1223-31.
61. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-82.
62. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301-7.
63. Agarwal K, Gaeta GB, Lee SS, et al. Long-term clinical outcomes in HCV genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin: first interim safety and efficacy results from TOPAZ-I. *Hematology* 2016;64:427A.
64. Reau N, Poordad F, Enejosa JV, et al. Preliminary safety and efficacy results from TOPAZ-II: a phase 3b study evaluating long-term clinical outcomes in HCV genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin. *Hepatology*. 2015;62:732A.

65. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naive population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):65-73.
66. Chidi AP, Rogal S, Bryce CL, et al. Cost-effectiveness of new antiviral regimens for treatment-naive U.S. veterans with hepatitis C. *Hepatology.* 2016;63(2):428-36.
67. Faria R, Woods B, Griffin S, et al. Prevention of progression to cirrhosis in hepatitis C with fibrosis: effectiveness and cost effectiveness of sequential therapy with new direct-acting anti-virals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):866-76.
68. Liu S, Barnett PG, Holodniy M, et al. Cost-effectiveness of treatments for genotype 1 hepatitis C virus infection in non-VA and VA populations. *MDM Policy Pract.* 2016;1.
69. Saab S, Virabhak S, Parise H, et al. Cost-effectiveness of genotype 1 chronic hepatitis C virus treatments in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in the United States. *Adv Ther.* 2016;33(8):1316-30.
70. Younossi ZM, Park H, Dieterich D, et al. Assessment of cost of innovation versus the value of health gains associated with treatment of chronic hepatitis C in the United States: the quality-adjusted cost of care. *Medicine.* 2016;95(41).
71. Zhao YJ, Khoo AL, Lin L, et al. Cost-effectiveness of strategy-based approach to treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(9):1628-37.
72. Corman S, Elbasha EH, Michalopoulos SN, et al. Cost-utility of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Value Health.* 2017;20(8):1110-20.
73. Elbasha E, Greaves W, Roth D, et al. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States. *J Viral Hepat.* 2017;24(4):268-79.
74. Elbasha EH, Robertson MN, Nwankwo C. The cost-effectiveness of testing for NS5a resistance-associated polymorphisms at baseline in genotype 1a-infected (treatment-naive and treatment-experienced) subjects treated with all-oral elbasvir/grazoprevir regimens in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(3):455-67.
75. Stahmeyer JT, Rossol S, Liersch S, et al. Cost-effectiveness of treating hepatitis C with sofosbuvir/ledipasvir in Germany. *PLoS One.* 2017;12(1).
76. Wong WW, Lee KM, Singh S, et al. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(1):E97-E108.
77. Younossi ZM, Park H, Dieterich D, et al. The value of cure associated with treating treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1: are the new all-oral regimens good value to society? *Liver Int.* 2017;37(5):662-8.
78. Chen P, Ma A, Liu Q. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir versus daclatasvir plus asunaprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in China. *Clin Drug Investig.* 2018;38(11):1031-9.
79. Maunoury F, Clement A, Nwankwo C, et al. Cost-effectiveness analysis of elbasvir-grazoprevir regimen for treating hepatitis C virus genotype 1 infection in stage 4-5 chronic kidney disease patients in France. *PLoS One.* 2018;13(3).

80. Rolli FR, Ruggeri M, Kheiraoui F, et al. Economic evaluation of Zepatier for the management of HCV in the Italian scenario. *Eur J Health Econ.* 2018;19(9):1365-74.
81. Eesti Haigekassa. Soodusravimite statistika 2018, 2019. [17.09.2019]: (<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/finantsnaitajad/soodusravimite-statistika>).
82. Ravimiamet. Ravimiregister, humaanravimid, Viekirax. 2019 [17.09.2019]: (<https://www.ravimiregister.ee/?pv=HumRavimid.Ravim&vid=da66645b-fc31-452c-b08e-e6ec595dee11>).
83. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31.
84. Townsend R, McEwan P, Kim R, et al. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health.* 2011;14(8):1068-77.
85. Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10(21):1-113.
86. Deuffic-Burban S, Schwarzingler M, Obach D, et al. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis. *J Hepatol.* 2014;61(1):7-14.
87. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. [4.09.2019]: (<http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV046>).
88. Gerkens S, Thiry N, Hulstaert F, et al. Economic evaluation of novel direct acting antiviral (DAA) treatment strategies for chronic hepatitis C. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016: (<https://kce.fgov.be/en/economic-evaluation-of-novel-direct-acting-antiviral-daa-treatment-strategies-for-chronic-hepatitis>).
89. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste loetelu seisuga 1.07.2019. [17.09.2019]: (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>).
90. Terviseamet. Nakkushaigustesse haigestumine: krooniline C-viirushepatiit 2017-2019. (<https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-menuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine>).
91. Sandre S, Kallaste E, Anspal S, et al. HIV leviku prognoos lähiaastateks ja kaasnev kulu riigile. Tallinn: Eesti Rakendusuuringute Keskus Centar, 2017.
92. Tervise Arengu Instituut. Narkomaania olukord Eestis. Tallinn 2017: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150407878967_Narkomaania%20olukord.pdf).
93. Rüütel K, Epstein J, Kaur E. HIV-nakkuse ja kaasuvate infektsioonide epidemioloogiline olukord Eestis, 2010-2018. Tallinn: Tervise Arengu Instituut, Terviseamet; 2019: (https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/155730158275_hiv_nakkuse_ja_kasuvate_infektsioonide_epidemioloogiline_olukord_ee_2010_2018.pdf).

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Hinnata C-hepatiidi (HCV) raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis, kui raviks kasutatakse uusi otsese toimega viirusvastaseid ravimeid (ingl *directly acting antivirals*, DAA) sisaldavaid raviskeeme.

Taust ja teema olulisus

Viimase kümne aasta jooksul on HCV ravis toimunud suured muutused seoses uudsete ravimite turule jõudmisega, mille tulemusena on HCV-ravi märkimisväärselt muutunud. Senikasutatud interferoonipõhistelt raviskeemidelt minnakse üle DAA-põhistele raviskeemidele, mille ravi kestvus on lühem ja tulemus parem ning millel on vähem kõrvaltoimeid³.

Eestis arvati esimesed DAA-ravimid (dasabuviir ja ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir) soodusravimite loetellu 2016. aastal ning sellest ajast on DAA-ravi soodustingimustel lubatud ainult mõõduka või raske maksafibroosiga (F2–F4) patsientidele. Erandiks on väike hulk patsiente, kellel kaasvalt esineb krüoglobuliineemia, kaasasündinud verehaigus või kellel on maksasiirik. Neile kompenseeritakse ravimid fibroosistmest sõltumatult.

Tehnoloogiad

2019. aasta I kvartali seisuga on Eestis soodusravimite 100% loetelus järgmised DAA-ravimid koos piirangutega väljakirjutamistingimustes⁴:

Ravim (toimeaine)	Väljakirjutamistingimused
Exviera (dasabuviir)	1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi kombinatsioonraviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2–F4) ja kompenseeritud maksahaigus, ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobuliineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56, D57; D66, D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4).
Viekirax (ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir)	
Zepatier (elbasviir + grasopreviir)	

³ <https://ravimiamet.ee/sites/default/files/ea1504lk236-241.pdf>

⁴ https://www.riigiteataja.ee/aktilisa/1211/2201/8049/Ravimite%20loetelu_01012019.pdf#

Ravim (toimeaine)	Väljakirjutamistingimused
Maviret (glekapreviir + pibrentasviir) Epclusa (sofosbuviir + velpatasviir)	Sõltumata genotüübist kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2–F4) ja kompenseeritud maksahaigus, ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasuvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56, D57; D66, D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4).

Vanglates kasutatakse DAA-dest Maviret'i ja Epclusa't. Ravimeid Zepatier, Exviera ja Vieckirax kasutatakse minimaalses mahus.

C-hepatiidi ravimite soodustingimustel väljakirjutamisõigus on gastroenteroloogidel ja infektsionistidel.

Sihtrühm

Uuritavaks sihtrühmaks on kõik ravikindlustatud või vanglas viibivad HCV diagnoosiga inimesed.

Uurimisküsimused

1. Milline on DAA-raviskeemide efektiivsus?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest raviskeemide kliinilise efektiivsuse kohta.

2. Milline on DAA-raviskeemide kulutõhusus?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest raviskeemide kulutõhususe kohta.

3. Kuidas on DAA-ravi korraldatud teistes Euroopa Liidu liikmesriikides?

Lahendus: ülevaade avalikest infoallikatest ja teaduskirjandusest.

4. Milline on DAA-raviskeemide kulutõhusus Eesti tingimustes?

Lahendus: koostada kulutõhususe analüüs teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel.

5. Milline on eelarve mõju Eestis, kui DAA-raviskeemide kasutamise analüüsis võetakse arvesse erinevaid osakaalusid ning kui ravisaajate arv kasvaks (DAA-ravi

hakataks pakkuma kõigile ravikindlustatud või vanglas viibivatele HCV diagnoosiga inimestele)?

Lahendus: koostada stsenaariumid raviskeemide hinna ja kasutajate arvu tõenäoliste muutuste kohta Eestis viie aasta perspektiivis.

Lisa 2. Kliinilised uuringud C-hepatiidi ravimite efektiivsuse kohta

Siin lisas esitatakse peatükis 5 nimetatud uuringute täpsem sisu, mis pärineb avalikust andmebaasist ClinicalTrials.gov, mida peab USA valitsuse meditsiini- raamatukogu National Library of Medicine.

A. Sofosbuviiir + velpatasviir

ASTRAL-1 (juuli 2014 – september 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201940>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud ja pimendatud 3. faasi ravimiuuring sofosbuviiir + velpatasviiri efektiivsuse, ohutuse ja taluvuse hindamiseks kroonilise C-hepatiidiga 1., 2., 4., 5. või 6. genotüübiga täiskasvanutel.

Uuringu ravim: sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.

Ravirühmad:

- A. Sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Platseebo 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: täiskasvanud mehed ja naised (> 18 a), kokku 741 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit genotüübiga 1, 2, 4, 5 või 6; varasem viirusvastane ravi teada; uuringuperioodil kasutusel adekvaatsed rasestumisvastased meetodid (nii meestel kui ka naistel).
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: muu oluline uuringutulemusi mõjutav kaasuv haigus; EKG-l olulised muutused; laborianalüüsides olulised haiguslikud muutused; varasem ravi sofosbuviiiri või muu NS5A inhibiitoriga; kaasuv B-hepatiit või HIV.

Tabel L-1. ASTRAL-I uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	SOF + VEL	Platseebo
Osalejad	625, ravi sai 624	116
Uuringu läbinud	613	0

	SOF + VEL	Platseebo
Keskmine vanus	54 a	53 a
Naised	250 (40%)	48 (41%)
Mehed	374 (60%)	68 (59%)
Maksatsirroosiga	121	21

Tulemused: SVR12 saavutas SOF + VEL-i ravirühmas 99% patsientidest.

ASTRAL-2 (september 2014 – september 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220998>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring sofosbuviir + velpatasviiri ohutuse, efektiivsuse ja taluvuse hindamiseks ning võrdlemiseks sofosbuviir + ribaviriini raviga 2. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

Uuringu ravim: sofosbuviir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas.

Ravirühmad:

- A. Sofosbuviir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Sofosbuviir 400 mg + ribaviriin 1000 või 1200 mg (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg jagatuna kaheks doosiks) üks kord päevas 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: täiskasvanud mehed ja naised (> 18 a), kokku 269 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline (üle 6 kuu kestnud) 2. genotüübiga C-hepatiit; naistel rasedus välistatud, adekvaatsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine; üldine hea tervis.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: kaasuv uuringu tulemusi segav muu krooniline haigus; EKG-l olulised muutused; laborianalüüsides olulised haiguslikud kõrvalekalded; naistel rasedus, imetamine; meestel partneri rasedus; muu krooniline maksahaigus; kaasuv B-hepatiit või HIV.

Tabel L-2. ASTRAL-2 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	SOF + VEL	SOF + RBV
Osalejad	135	134
Uuringu läbinud	128	123

	SOF + VEL	SOF + RBV
Keskmine vanus	57 a	57 a
Naised	48 (36%)	60 (46%)
Mehed	86 (64%)	72 (54%)
Maksatsirroosiga	19	19

Tulemused: SVR12 saavutas sofosbuviir + velpatasviiri rühmas 99,3% ja sofosbuviir + ribaviriini rühmas 93,9% patsientidest.

ASTRAL – 3 (juuli 2014 – detsember 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201953>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring sofosbuviir + velpatasviiri raviohutuse, efektiivsuse ja taluvuse hindamiseks ning sofosbuviir + ribaviriini raviga võrdlemiseks 3. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

Uuringu ravim: sofosbuviir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.

Ravirühmad:

- A. Sofosbuviir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Sofosbuviir 400 mg + ribaviriin 1000 või 1200 mg üks kord päevas (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg) 24 nädalat.

Uuringusse kaasatud: täiskasvanud (> 18 a) mehed ja naised, kokku 558 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: uuritav võimeline andma informeeritud nõusoleku; krooniline C-hepatiit (> 6 kuud) 3. genotüübiga; uuringus osalevatel naistel rasedus välistatud.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: kaasuvalt või varasemalt teada muu kliiniliselt oluline uuringu tulemusi segav haigus; EKG-s olulised muutused; vereanalüüsides haiguslikud muutused; naistel rasedus või imetamine, mees- tel partneri rasedus; muu krooniline maksahaigus (hemokromatoos, alfa-1- antitrüpsiini defitsiit, Wilsoni tõbi, autoimmuunne hepatiit, maksa alkoholtõbi, steatohepatiit); kaasuv B-hepatiit või HIV.

Tabel L-3. ASTRAL-3 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	SOF + VEL	SOF + RBV
Osalejad	278	280
Uuringu läbinud	258	224
Keskmine vanus	49 a	50 a
Naised	107 (39%)	101 (37%)
Mehed	170 (61%)	174 (63%)

Tulemused: SVR12 saavutas sofosbuviiir + velpatasviiri rühmas 95,3% ja sofosbuviiir + ribaviriini rühmas 80,7% patsientidest.

POLARIS-4 (detsember 2015 – jaanuar 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639247>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi randomiseeritud pimendamata ravimiuuring, et hinnata sofosbuviiir + velpatasviiri ja sofosbuviiir + velpatasviir + voksilapreviiri ohutust ja efektiivsust eelnevalt otsese viirusvastase toimega ravi saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel, kes pole ravi saanud NS5A inhibiitoriga.

Uuringu ravim: sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas ja sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg + voksilapreviir 100 mg üks kord päevas.

Ravirühmad:

- A. Sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Sofosbuviiir 400 mg + velpatasviir 100 mg + voksilapreviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: > 18 a mehed ja naised, kokku 333 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: uuritav võimeline andma informeeritud nõusoleku; HCV RNA tiiter veres > 10 × 4 IU/ml; krooniline C-hepatiit (> 6 kuud); varasem ravi otsese viirusvastase preparaadiga (mis ei ole NS5A inhibiitor); uuritavatel adekvaatsed meetodid takistamaks rasestumist uuringuperioodil.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: raske uuringutulemusi segav kaasuv haigus; olulised muutused EKG-l; laborianalüüsides olulised haiguslikud muutused; rasedus või imetamine; muu krooniline maksahaigus peale C-hepatiidi; kaasuv B-hepatiit või HIV.

Tabel L-4. POLARIS-4 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	SOF + VEL + VOX	SOF + VEL
Osalejad	182	151
Uuringu läbinud	177	149
Keskmine vanus	57 a	57 a
Naised	39 (21%)	37 (24%)
Mehed	143 (79%)	114 (76%)

Tulemused: SOF + VEL + VOX-i rühmas saavutas SVR12 97,8% uuritavatest ja SOF + VEL-i rühmas 90,1%.

B. Glekapreviir + pibrentasviir

ENDURANCE-1 (oktoober 2015 – jaanuar 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604017>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring, et hinnata glekapreviir + pibrentasviiri ravi ohutust ja efektiivsust ilma kaasuva maksatsirroosita 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

Uuringu ravim: glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 või 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: > 18 a mehed ja naised, kokku 703 patsienti.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: laboratoorselt kinnitatud 1. genotüübiga krooniline C-hepatiit; varasem C-hepatiidi viirusvastase ravi puudumine või varasem ebaõnnestunud ravi interferooni või pegüleeritud interferooniga koos või ilma ribaviriiniga või ebaõnnestunud ravi sofosbuviriini ja ribaviriini või pegüleeritud interferooniga; maksatsirroosi mitteesinemine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: varasem tõsine või eluohtlik reaktsioon uuringu ravimitele; naistel rasedus, raseduse planeerimine uuringuperioodil või imetamine; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; kaasuv B-hepatiit või krooniline HIV-2.

Tabel L-5. ENDURANCE-1 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	GLE + PIB 12 nädalat	GLE + PIB 8 nädalat
Osalejad	352	351
Uuringu läbinud	346	343
Keskmine vanus	50 a	52 a
Naised	176 (50%)	184 (52%)
Mehed	176 (50%)	167 (48%)

Tulemused: 8-nädalase raviga saavutas SVRi 99,1% ja 12-nädalaga 99,7% patsientidest. Järeldati, et glekapreviir + pibrentasviiri ravi 8 või 12 nädalat annab hea ja püsiva ravitulemuse ilma maksatsirroosita 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutele.

ENDURANCE-3 (detsember 2015 – september 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640157>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring, et võrrelda omavahel glekapreviir + pibrentasviiri (8 või 12 nädalat) ja sofosbuviiir + daklatasviiri (12 nädalat) efektiivsust ja ohutust 3. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi ravis.

Ravirühmad:

- A. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Sofosbuviiir 400 mg + daklatasviir 60 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- C. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat.

Uuringusse kaasatud: > 18 a mehed ja naised, kokku 506 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel adekvaatne rasestumisvastaste meetodite kasutamine; krooniline C-hepatiit 3. genotüübiga; varasem C-hepatiidi viirusvastase ravi puudumine; maksatsirroosi mitteesinemine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: naistel rasedus, raseduse planeerimine uuringuperioodil või imetamine; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; kaasuv B-hepatiit või HIV; korruga rohkem kui üks C-hepatiidi genotüüp; muu krooniline maksahaigus; tundlikkus uuringu ravimitele; varasem C-hepatiidi viirusvastane ravi.

Tabel L-6. ENDURANCE-3 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	GLE + PIB 12 nädalat	SOF + DAC	GLE + PIB 8 nädalat
Osalejad	233	116	157
Uuringu läbinud	220	111	147
Keskmine vanus	47 a	47 a	46 a
Naised	112 (48%)	63 (54%)	64 (41%)
Mehed	121 (52%)	52 (46%)	93 (59%)

Tulemused: 12-nädalase raviga saavutas SVR12 glekapreviir + pibrentasviiri rühmas 95% ja sofosbuviir + daklatasviiri rühmas 97% uuritavatest. Glekapreviir + pibrentasviiri 8-nädalase raviga saavutas SVR12 95% uuritavatest. Järeldus oli, et glekapreviir + pibrentasviiri ravi kas 8 või 12 nädalat ilma maksatsirroosita täiskasvanutel on kroonilise HCV 1. või 3. genotüübiga patsientide ravis efektiivne.

CERTAIN-1 (veebruar 2016 – veebruar 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707952>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata ravimiuuring, et hinnata glekapreviir + pibrentasviiri efektiivsust ja ohutust kroonilise C-hepatiidiga Jaapani täiskasvanutel. Uuring koosnes kahest osast, kuhu võeti patsiente paralleelselt. Esimene osa oli randomiseeritud pimendamata uuring, kuhu võeti kroonilise C-hepatiidiga (1. genotüüp) eelnevalt ravimata ja interferooniravi saanud ilma kaasuva maksatsirroosita täiskasvanuid.

Uuringu teine osa oli randomiseerimata pimendamata uuring, kuhu võeti 1. ja 2. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga ja kompenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanuid; 3.–6. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga nii kaasuva maksatsirroosi kui ka maksatsirroosita täiskasvanuid; 1. ja 2. genotüübiga täiskasvanuid (maksatsirroosiga ja maksatsirroosita), kes olid varem saanud ebaõnnestunud otsesest viirusvastast ravi; 1. ja 2. genotüübiga täiskasvanuid (maksatsirroosiga ja maksatsirroosita), kellel esines raske neerupuudulikkus.

Uuringu ravim: glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas.

Ravirühmad:

- A. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat;
 - 1. genotüübiga C-hepatiidiga täiskasvanud, kes olid ilma maksatsirroosita ja

polnud varem saanud ravi otsese viirusvastase toimega ravimiga.

- B. Ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat; 1. genotüübiga C-hepatiidiga täiskasvanud, kes olid ilma maksatsirroosita ja polnud varem saanud ravi otsese viirusvastase toimega ravimiga.
- C. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 1. või 2. genotüübiga C-hepatiidiga täiskasvanud, kellel oli kompenseeritud maksatsirroos; 3.–6. genotüübiga C-hepatiidiga kompenseeritud maksatsirroosiga ja maksatsirroosita täiskasvanud; 1. ja 2. genotüübiga C-hepatiidiga raske neerupuudulikkuse ja kompenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanud.
- D. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 1. ja 2. genotüübiga C-hepatiidiga raske neerupuudulikkuse ja ilma maksatsirroosita täiskasvanud.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 295 patsienti.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel kasutusel adekvaatne rasestumisvastane meetod uuringuperioodiks; krooniline C-hepatiit kestusega vähemalt 6 kuud; ainult ühe genotüübiga; maksarakkvähi mittekaasumine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: naistel rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; kaasuv B-hepatiit või HIV; vastunäidustatud ravimite kasutamine; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; muu krooniline maksahaigus peale C-hepatiidi; dekompenseeritud maksatsirroos.

Tabel L-7. CERTAIN-1 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	GLE + PIB 8 nädalat, 1. ja 2. genotüüp	OMB + PAR + r 12 nädalat, 1. genotüüp	GLE + PIB 12 nädalat, 1. ja 2. genotüüp	GLE + PIB 8 nädalat, 1. ja 2. genotüüp
Osalejad	129	53	103	10
Uuringu läbinud	127	52	101	10
Vanuseline jaotus	< 65 a: 66	< 65 a: 22	< 65 a: 33	< 65 a: 4
	65–75 a: 37	65–75 a: 23	65–75 a: 43	65–75 a: 4
	> 75 a: 26	> 75 a: 7	> 75 a: 27	> 75 a: 2
Naised	82 (63,6%)	38 (73,1%)	58 (56,3%)	6 (60%)
Mehed	47 (36,4%)	14 (26,9%)	45 (43,7%)	4 (40%)

Tulemused:

- A. Glekapreviir + pibrentasviiri 8-nädalase raviga saavutati 1. ja 2. genotüübiga C-hepatiidiga täiskasvanutest SVR12 99%-l.
- B. Raviskeemiga ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat saavutati 1. genotüübiga C-hepatiidiga täiskasvanutel, kes olid ilma maksatsirroosita ja polnud varem saanud ravi otsese viirusvastase toimega ravimiga, SVR12 100%-l uuritavatest.
- C. Raviskeemiga glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat saavutatud SVR12-t hinnati ravirühmades eraldi. SVR12 saavutas:
 - 100% patsientidest, kellel oli 1. genotüübiga C-hepatiit ning kompenseeritud maksatsirroos (38 inimest);
 - 100% patsientidest, kellel oli 2. genotüübiga C-hepatiit ning kompenseeritud maksatsirroos (18 inimest);
 - 93,9% patsientidest, kes ei olnud varem otsesest viirusvastast ravi saanud (33 inimest);
 - 83,3% patsientidest, kellel oli 3.–6. genotüübiga C-hepatiit (12 inimest);
 - 100% patsientidest, kellel oli raske neerupuudulikkus ja maksatsirroos (2 inimest).

CERTAIN-2 (aprill 2016 – märts 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723084>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring, et hinnata glekapreviir + pibrentasviiri efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat Jaapanis 2. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga ilma kaasuva maksatsirroosita täiskasvanutel, keda polnud varem ravitud otsese viirusvastase toimega preparaatidega.

Uuringu ravim: glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat.

Ravirühmad:

- A. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidi varem ravimata ja kaasuva maksatsirroosita patsiendid.
- B. Sofosbuviiir 400 mg üks kord päevas + ribaviriin (600–1000 mg jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidi varem ravimata ja kaasuva maksatsirroosita patsiendid.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 136 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: raseduse mitteplaneerimine ja vältimine uuringuperioodil; krooniline C-hepatiit, 2. genotüüp; krooniline C-hepatiit teada vähemalt 6 kuud varem; varasem otsese viirusvastase ravi puudumine (eelnev ravi pegüleeritud interferooni või ribaviriiniga lubatud).
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: naistel rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; kaasuv B-hepatiit või HIV; muu uuringutulemusi mõjutav kaasuv haigus (nt dekompanseeritud diabeet); diagnoos või kahtlus kasvajaselise haigusele (v.a basaliom, emakakaela *carcinoma in situ*); maksarakkvähk; kaasuv dekompanseeritud uuringu tulemusi segav haigus (südame, gastrointestinaalne, hematoloogiline, neuroloogiline, hingamiseldkonna või psühhiaatriline); muu krooniline maksahaigus (hemokromatoos, alfa-1-antritriipsiini defitsiit, Wilsoni tõbi, autoimmuunne hepatiit, maksa alkoholtõbi, steatohepatiit).

Tabel L-8. CERTAIN-2 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	GLE + PIB	SOF + RBV
Osalejad	90	46
Uuringu läbinud	86	45
Keskmine vanus	57 a	59 a
Naised	48 (53%)	25 (54%)
Mehed	42 (47%)	63 (46%)

Tulemused: SVR12 saavutas glekapreviir + pibrentasviiri rühmas 97,8% ja sofosbuviir + RBV rühmas 93,5% uuritavatest.

SURVEYOR-1 (august 2014 – veebruar 2016)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243280>

Uuringu kirjeldus: 2. faasi pimendamata kaheosaline uuring glekapreviir + pibrentasviiri (koos ja ilma ribaviriiniga) efektiivuse, ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks kroonilise C-hepatiidiga (genotüübid 1, 4, 5, 6) ilma maksatsirroosita või kroonilise C-hepatiidiga (genotüüp 1) ja kompenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanutel. Kuigi uuringu protokollis oli planeeritud ribaviriini manustamine, seda siiski ei tehtud.

Uuringu ravim: glekapreviir + pibrentasviir erineva ravikestvuse ja doosiga.

Ravirühmad:

- A. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi maksatsirroosita patsiendid.
- B. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 40 mg üks kord päevas 12 nädalat; 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi maksatsirroosita patsiendid.
- C. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid.
- D. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 4.–6. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi maksatsirroosita patsiendid.
- E. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi maksatsirroosita patsiendid.

Osa uuringu alarühmasid (raviskeemid ribaviriiniga või erinevate doosidega) ei avatud sponsori otsuse tõttu.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–70 a, kokku 174 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit (1., 4., 5. või 6. genotüüp); varasem C-hepatiidi viirusvastase ravi puudumine või varasem ebaõnnestunud ravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga; maksatsirroosi mitteesinemine või kompenseeritud maksatsirroosi diagnoos.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: naistel rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; kaasuv B-hepatiit või HIV; mitme HCV genotüübi koosesinemine; muu krooniline maksahaigus; varasem otsese viirusvastase toimega ravi; maksatsirroosiga patsiendil maksatsirroosi dekompensatsioon (sh astsiit, entsefalopaatia, veenilaiendite verejooks, varasem beeta-blokaatorite kasutamine portaalhüpertensiooni või astsiidi tõttu).

Tabel L-9. SURVEYOR-1 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 200 mg + PIB 40 mg	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg	GLE 300 + PIB 120 mg
Osalejad	42	39	27	32	34
Uuringu läbinud	42	39	27	31	31
Vanus	52 a	53 a	59 a	55 a	54 a

	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 200 mg + PIB 40 mg	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg	GLE 300 + PIB 120 mg
Naised	17 (40%)	21 (54%)	7 (26%)	16 (50%)	15 (44%)
Mehed	25 (60%)	18 (46%)	20 (74%)	16 (50%)	19 (56%)

Tulemused: Üldiselt saavutas kõikides uuringurühmades SVR12 üle 96% uuritavatest. Raviskeemiga glekapreviir 120 mg + pibrentasviir 120 mg saavutati 1. genotüübiga ja ilma maksatsirroosita uuritavatest nii 8-nädalase kui ka 12-nädalase raviga SVR12 100%-l. Genotüüpidega 4–6 ja ilma maksatsirroosita uuritavatest saavutas 12-nädalase raviga SVR12 samuti 100%. Raviskeemiga glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 40 mg saavutas 12-nädalase raviga SVR12 97,4% uuritavatest. Uuringusse kaasatud kompenseeritud maksatsirroosiga ja 1. genotüübiga uuritavatest saavutas SVR12 96,3%.

SURVEYOR-2 (september 2014 – veebruar 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243293>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud 2. ja 3. faasi pimendamata ravimiuuring hindamiseks glekapreviir + pibrentasviiri (koos või ilma ribaviriiniga) ohutust ja efektiivsust maksatsirroosi ja maksatsirroosita kroonilise C-hepatiidiga (genotüübid 2–6) täiskasvanutel.

Uuringu ravim: glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg; glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg; glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 40 mg; glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 80 mg üks kord päevas 8 või 12 nädalat.

Ravirühmad:

- Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidiga varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidiga varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas, lisaks ribaviriin kaalu järgi (< 75 kg 1000 mg päevas, > 75kg 1200 mg päevas jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidiga varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.

- E. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- F. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas, lisaks ribaviriini kaalu järgi (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg päevas jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- G. Glekapreviir 200 mg + pibrentasviir 40 mg üks kord päevas 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- H. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- I. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 või 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravimata maksatsirroosita täiskasvanud (ravi 8 nädalat) ja varem ravitud täiskasvanud (ravi 12 nädalat).
- J. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg 12 või 16 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi ja kompenseeritud maksatsirroosiga varem ravimata täiskasvanud (ravi 12 nädalat) ja varem ravitud täiskasvanud (ravi 16 nädalat).
- K. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas, lisaks ribaviriin 800 mg 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid.
- L. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravimata maksatsirroosiga patsiendid.
- M. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 12 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud maksatsirroosita patsiendid.
- N. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 16 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud maksatsirroosita patsiendid.
- O. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 16 nädalat; 3. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud maksatsirroosiga patsiendid.
- P. Glekapreviir 300 mg+ pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 2. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.
- Q. Glekapreviir 300 mg + pibrentasviir 120 mg üks kord päevas 8 nädalat; 4.–6. genotüübiga C-hepatiidi varem ravitud ja ravimata maksatsirroosita patsiendid.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 694 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeritumid: krooniline C-hepatiit genotüübiga 2, 3, 4, 5 või 6; varem ravitud või ravimata; kompenseeritud maksatsirroos või maksatsirroosi puudumine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: teadaolev tõsine või eluohtlik reaktsioon uuringu ravimitele; naistel rasedus, raseduse planeerimine uuringuperioodil või

imetamine; meestel partneri rasedus või raseduse planeerimine uuringuperioodil; hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine; kaasuv B-hepatiit või HIV; mitme genotüübi koosinemine.

Tulemused: SVR12 saavutas 83–100% uuritavatest.

Uuringu SURVEYOR-2 tulemused vastavalt ravirühmale olid järgnevad:

Rühm A: SVR12 96%	Rühm B: SVR12 100%	Rühm C: SVR12 100%
Rühm D: SVR12 93%	Rühm E: SVR12 93%	Rühm F: SVR12 94%
Rühm G: SVR12 83%	Rühm H: SVR12 98%	Rühm I: SVR12 94%
Rühm J: SVR12 96%	Rühm K: SVR12 100%	Rühm L: SVR12 98%
Rühm M: SVR12 91%	Rühm N: SVR12 96%	Rühm O: SVR12 96%
Rühm P: SVR12 98%	Rühm Q: SVR12 93%	

C. Elbasviir + grasopreviir

C-EDGE-TN (juuni 2014 – september 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud pimendatud 3. faasi kliiniline uuring elbasviir + grasopreviiri ravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 1., 4. või 6. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel, kes on varem ravimata ning nii kaasuva maksatsirroosiga kui ka ilma maksatsirroosita.

Uuritav ravim: elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas.

Ravirühmad:

- A. Elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- B. Platseebo 12 nädalat, seejärel jälgimine 4 nädalat ja siis elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat (pimendamata).

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 421 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit (genotüüp 1, 4 või 6); varasem C-hepatiidi viirusvastase ravi puudumine; pegüleeritud interferooni kasutamisevõimaluse puudumine; naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid uuringu ajal ja 14 p pärast viimast ravimidoosi.

- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: maksatsirroosi dekompensatsiooni ilmingud (astsiit, söögitoru või mao veenilaiendite veritsus, entsefalopaatia või muu kaugelearenenud maksahaiguse tunnus); maksatsirroosi dekompensatsioon (Child-Pugh B või C); kaasuv B-hepatiit või HIV; vähem kui 5 a tagasi diagnoositud kasvaja (v.a adekvaatselt ravitud basaliom või lamerakuline nahavähk, *in situ* emakakaelavähk või *carcinoma in situ*) või jälgimisel kasvaja kahtlusel; kaasuv maksarakkvähk; viimase 30 p jooksul muus uuringus osalemine; alkoholi või narkootikumide tarvitamine; rasedus või imetamine; veenitee rajamise raskendatus; varasem bariaatriline operatsioon (*bypass*, mao vähendamise) või imendumishäired (nt tsöliaakia); kaasuv süsteemne kortikosteroidravi, anti-TNF-ravi või muud immuunosupressiivset ravi vajav krooniline haigus; muu kaasuv krooniline maksahaigus (NASH, ravim-indutseeritud maksakahjustus, autoimmuunne hepatiit).

Tabel L-10. C-EDGE-TN-i uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	EBR 50 mg + GRZ 100 mg üks kord 12 nädalat, kohe ravitud	EBR 50 mg + GRZ 100 mg üks kord 12 nädalat, hiljem ravitud
Osalejad	316	105
Uuringu läbinud	312	102
Keskmine vanus	52 a	54 a
Mehed	171 (54%)	56 (53%)
Naised	145 (46%)	49 (47%)
Genotüüpide jaotuvus	1a: 157; 1b:131; 4: 18; 6: 10	1a: 54; 1b: 40; 4: 8; 6: 3

Tulemused: kohe ravi saanutest saavutas SVR12 94,6% ravirühmast. Ravi ebaõnnestus 13 patsiendil, kellest ühel tekkis läbimurdenakkus (ingl *break-through*) ja 12-l relaps, mida seostati NS5A polümorfismidega.

STREAGER (jaanuar 2017 – veebruar 2018)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02973503>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi pimendamata ravimiuuring, et hinnata elbasviir + grasopreviiri 8-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata HCV genotüübiga 1b ja maksatsirroosita täiskasvanutel.

Raviskeem: elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas 8 nädalat.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 70 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: uuritav võimeline andma kirjaliku nõusoleku; BMI > 18, HCV RNA > 104 IU/ml; krooniline C-hepatiit, genotüüp 1b; varasem C-hepatiidi viirusvastase ravi puudumine; raske fibroosi (fibroosiaste < 2) mittesinemine; uuringu ajal adekvaatsete rasestumisvastaste meetodite kasutamine; imetamise lõpetamine enne uuringu algust; üldine hea tervis.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: uuritav mittevõimeline nõusolekut andma; ravimiuuringu järgimist segav kaasuv muu raske haigus või seisund; imendumishäire (bariaatriline operatsioon, tsöliaakia); halb juurdepääs veenidele (vereproovide võtmine raskendatud); kaasuv oluline kardiaalne haigus; ebastabiilne psühhiaatriline seisund (vajanud hospitaliseerimist, enesetapukatse); olulised muutused vereanalüüsides: ALT > 10 korda kasvanud üle referentsväärtuse, AST > 10 korda kasvanud üle referentsväärtuse; dekompanseerunud diabeet (HbA1c > 8,5%); neerupuudulikkus (GFR < 50 ml/min); aneemia (Hb < 100 g/L); mittealkohoolne maksarasvtõbi; ravimindutseeritud maksakahjustus; autoimmuunne hepatiit; kaasuv B-hepatiit või HIV; oluline narkootikumide või alkoholi tarvitamine 12 kuu jooksul enne uuringut; teadaolev tundlikkus uuringu ravimi või selle komponentide suhtes.

Tulemusi tabelitena (palju mehi või naisi osales jne), ei ole veel avaldatud.

Tulemused: 68-st uuringu lõpetanust 66 ehk 97% saavutas SVR12.

C-CORAL (jaanuar 2015 – aprill 2017)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02251990>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi randomiseeritud pimendatud platseebo-kontrollitud uuring elbasviir + grasopreviiri ravi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks kroonilise C-hepatiidiga (genotüüp 1, 4 või 6) varem ravimata täiskasvanutel.

Uuringu ravi: elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.

Ravirühmad:

- Elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord päevas 12 nädalat.
- Platseebo 12 nädalat, pärast 4-nädalast jälgimisperioodi elbasviir 50 mg + grasopreviir 100 mg üks kord nädalas 12 nädalat (pimendamata).

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses > 18 a, kokku 489 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit (genotüüp 1, 4 või 6); maksatsirroosi ning maksatsirroosile viitavate tunnuste mitteesinemine; adekvaatsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: dekompenseerunud maksahaigus; kaasuv B-hepatiit või HIV; kaasuv maksarakkvähk või jälgimisel maksarakkvähi kahtlusel; oluline narkootikumide või alkoholi tarvitamine 12 kuu jooksul enne uuringut; rasedus või imetamine; kaasuv uuringu tulemusi segav või lisariski tekitav tervises seisund.

Tabel L-11. C-CORALi uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	EBR 100 mg + GRZ 50 mg 12 nädalat	Platseebo 12 nädalat, hiljem EBR 50 mg + GRZ 100 mg 12 nädalat
Osalejad	366	123
Uuringu läbinud	358	122
Keskmine vanus	48 a	49 a
Mehed	160 (44%)	56 (46%)
Naised	205 (56%)	67 (54%)

Tulemused: SVR12 saavutati 94,4%-l juhtudest. Genotüüpide kaupa saavutas SVR12 98,2% genotüübi 1b kandjatest, 91,9% genotüübi 1a kandjatest ning 66,7% genotüübi 6 kandjatest.

D. Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir

MALACHITE – 1 (märts 2013 – juuli 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi randomiseeritud pimendamata uuring, et hinnata ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + ribaviriini ohutust ja efektiivsust võrreldes telapreviiriraviga varem ravimata kroonilise C-hepatiidiga (genotüüp 1a ja 1b) maksatsirroosita täiskasvanutel.

Uuringu ravi: ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + ribaviriin.

Ravirühmad:

- A. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas 12 nädalat, lisaks dasabuviir 250 mg kaks korda päevas ning ribaviriin; genotüübiga 1a täiskasvanud.
- B. Telapreviir 750 mg iga 8 h tagant + pegüleeritud interferoon 180 µg/kg nädalas + ribaviriin (< 75 kg 1000 mg; > 75 kg 1200 mg) 12 nädalat ja pärast telapreviiri veel lisaks pegüleeritud IFN ja ribaviriin 12–36 nädalat; genotüübiga 1a täiskasvanud.
- C. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas 12 nädalat, lisaks dasabuviir 250 mg kaks korda päevas ning ribaviriin; genotüübiga 1b täiskasvanud.
- D. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas 12 nädalat, lisaks dasabuviir 250 mg kaks korda päevas; genotüübiga 1b täiskasvanud.
- E. Telapreviir 750 mg iga 8 h tagant 12 nädalat, lisaks pegIFN 180 µg/kg nädalas ning ribaviriin, pärast seda pegIFN ja ribaviriin 12–36 nädalat; genotüübiga 1b täiskasvanud.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–65 a, kokku 311 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel sterilisatsioon või menopaus, või kasutusel adekvaatne rasestumisvastane vahend; varasem viirusvastase ravi puudumine; krooniline C-hepatiit 1. genotüübiga.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: kaasuv B-hepatiit või HIV; naistel rasedus või planeeritav rasedus uuringuperioodil, imetamine; maksatsirroos; vereanalüüsides olulised haiguslikud muutused; vastunäidustatud ravimite võtmine 2 nädalat enne uuringut (ravimid, mis ei sobi kokku ribaviriini, telapreviiri või interferooniga); hiljutine (6 kuu jooksul) ravijärgimust segav alkoholi või narkootikumide tarvitamine.

Tabel L-12. MALACHITE-1 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	A	B	C	D	E
Osalejad	69	34	84	83	41
Uuringu läbinud	63	31	82	80	39
Keskmine vanus	46 a	44 a	46 a	47 a	46 a
Naised	21 (30%)	17 (50%)	46 (55%)	43 (52%)	24 (59%)
Mehed	48 (70%)	17 (50%)	38 (45%)	40 (48%)	17 (41%)

Tulemused: Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri koos ribaviriiniga 12 nädalat kestva raviga saavutati SVR12 genotüübiga 1a uuritavatest 97%-l ja genotüübiga 1b uuritavatest 99%-l juhtudest. Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ilma ribaviriiniga 12 nädalat kestva raviga saavutati SVR12 genotüübiga 1b uuritavatest 98%-l. Telapreviiriraviga koos pegüleeritud interfeerooni ja ribaviriiniga saavutati SVR12 82%-l genotüübiga 1a uuritavatest ja 78%-l genotüübiga 1b uuritavatest.

MALACHITE-2 (juuni 2014 – juuli 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud ja pimendamata 3. faasi ravimiuuring ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 1. genotüübiga varem ravitud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

Uuringu ravim: ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas.

Ravirühmad:

- A. Telapreviir 750 mg iga 8 h järel + pegIFN 180 mcg s/c 1 kord nädalas + ribaviriin 1000 või 1200 mg päevas (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat ja sellele järgnevalt pegIFN 180 mcg s/c 1 kord nädalas + ribaviriin 1000 või 1200 mg päevas jagatuna kaheks doosiks 12 või 36 nädalat.
- B. Ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas + ribaviriin 1000 või 1200 mg päevas (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg) 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–65 a, kokku 148 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid või vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon; vähemalt 6 kuud kestnud krooniline C-hepatiit 1. genotüübiga; varasem adekvaatselt läbitud ja ebaõnnestunud ravi pegüleeritud interfeerooni ja ribaviriiniga; kaasuva maksatsirroosi mitteesinemine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: kaasuv B-hepatiit või HIV; positiivne alkoholi või narkootikumide vereproov; oluline tundlikkus uuringu ravimite suhtes; vastunäidustatud ravimite kasutamine 2 nädalat enne uuringut; vereanalüüsid olulised haiguslikud muutused.

Tabel L-13. MALACHITE-2 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	A	B
Osalejad	47	101
Uuringu läbinud	32	101
Keskmine vanus	45 a	47 a
Naised	19 (40%)	46 (46%)
Mehed	28 (60%)	55 (54%)

Tulemused: ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir dasabuviir ribaviriini rühmas saavutati SVR12 100%-l ja telapreviiriravi rühmas 66%-l ravitutest.

PEARL-2 (august 2012 – oktoober 2014)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674725>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi randomiseeritud pimendamata ravimiuuring paritapreviir + ritonaviir + ombitasviiri ja dasabuviiri ravi (ribaviriiniga ja ilma) ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks ilma maksatsirroosita kroonilise C-hepatiidiga (genotüüp 1b) täiskasvanutel.

Uuringu ravim: paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg + ombitasviir 25 mg üks kord päevas ja dasabuviir 250 mg kaks korda päevas.

Ravirühmad:

- A. Paritapreviir 150 mg + ritonaviir + 100 mg + ombitasviir 25 mg üks kord päevas ja dasabuviir 250 mg kaks korda päevas + ribaviriin 1000 või 1200 mg päevas (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat.
- B. Paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg + ombitasviir 25 mg üks kord päevas ja dasabuviir 250 mg kaks korda päevas 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–70 a, kokku 187 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid, vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon; krooniline C-hepatiit genotüübiga 1b ilma teiste genotüüpideta.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: muu oluline kaasuv maksahaigus peale C-hepatiidi; kaasuv B-hepatiit või HIV; alkoholi või narkootikumide tarvitamine; vastunäidustatud ravimite kasutamine 2 nädala jooksul enne uuringuperioodi.

Tabel L-14. PEARL-2 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	Paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg + ombitasviir 25 mg 1 × p ja dasabuviir 250 mg 2 × p + ribaviriin 12 nädalat	Paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg + ombitasviir 25 mg 1 × p ja dasabuviir 250 mg 2 × p 12 nädalat
Osalejad	92	95
Uuringu läbinud	89	94
Keskmine vanus	54 a	54 a
Naised	46 (51%)	38 (40%)
Mehed	45 (49%)	57 (60%)

Tulemused: ribaviriiniga ravirühmas oli SVR12 saavutatud 97,7%-l juhtudest ja ilma ribaviriinita ravirühmas 100%-l juhtudest.

PEARL-3 (detsember 2012 – august 2014)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767116>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi randomiseeritud pimendatud ravimiuuring ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ohutuse hindamiseks ja efektiivsuse võrdlemiseks ribaviriini ja platseeboga. Kaasati eelnevalt ravimata genotüübiga 1b kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud.

Uuringu ravim: ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas.

Ravirühmad:

- A. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas + ribaviriin (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg päevas jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat.
- B. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas + platseebo.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–70 a, kokku 419 patsienti.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid, vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon; krooniline

C-hepatiit genotüübiga 1b; varasem viirusvastase ravi puudumine; maksatsirroosile viitavate tunnuste mitteesinemine.

- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: muu kroonilist maksakahjustust põhjustav haigus peale C-hepatiidi; kaasuv B-hepatiit või HIV; alkoholi või narkootikumide tarvitamine; tundlikkus uuringu ravimitele; vastunäidustatud ravimite kasutamine 2 nädala jooksul enne uuringuperioodi; haiguslikud muutused vereanalüüsides.

Tabel L-15. PEARL-3 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	A	B
Osalejad	210	209
Uuringu läbinud	208	207
Keskmine vanus	48 a	49 a
Naised	104 (49%)	123 (59%)
Mehed	106 (50%)	86 (41%)

Tulemused: SVR12 saavutati 99,5%-l ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + ribaviriini rühmas ja 99,0%-l ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + platseebo rühmas. Tõsisemaid kõrvaltoimeid, nagu aneemiat, esines tunduvalt rohkem ribaviriini saavas rühmas kui platseeborühmas (vastavalt 6,67% ja 0,48%).

PEARL-4 (märts 2013 – september 2014)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533>

Uuringu kirjeldus: randomiseeritud 3. faasi pimendatud ja platseebo-kontrollitud uuring, kus hinnati ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ohutust ja raviefekti koos ja ilma ribaviriinita ilma maksatsirroosita kroonilise C-hepatiidiga (genotüüp 1a) varem ravimata täiskasvanutel.

Uuringu ravim: ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas.

Ravirühmad:

- A. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas, lisaks dasabuviir 250 mg kaks korda päevas ning ribaviriin (< 75 kg 1000 mg ja > 75 kg 1200 mg päevas jagatuna kaheks doosiks) 12 nädalat.

B. Ombitasviir 100 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 25 mg üks kord päevas, lisaks dasabuviir 250 mg kaks korda päevas ning platseebo 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–70 a, kokku 305 patsienti.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit (HCV RNA kogus veres vähemalt 10 000 IU/ml mõõtmise hetkel) genotüübiga 1a; maksatsirroosile viitavate tunnuste puudumine; varem ravi mittesaamine; naistel adekvaatsed rases-tumistvastased vahendid, vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: muu kroonilist maksakahjustust põhjustav haigus peale C-hepatiidi; kaasuv B-hepatiit või HIV; alkoholi või narkootikumide tarvitamine; tundlikkus uuringu ravimitele; vastunäidustatud ravimite kasutamine 2 nädala jooksul enne uuringuperioodi; vereanalüüsides haiguslikud muutused.

Tabel L-16. PEARL-4 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

	Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + ribaviriin	Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + platseebo
Osalejad	100	205
Uuringu läbinud	94	184
Keskmine vanus	52 a	51 a
Mehed	70 (70%)	129 (63%)
Naised	30 (30%)	76 (37%)

Tulemused: SVR12 saavutati 97,0%-l patsientidest ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + ribaviriini rühmas ja 90,2%-l patsientidest ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir + platseebo rühmas.

GARNET (november 2015 – detsember 2016)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582632>

Uuringu kirjeldus: Randomiseeritud pimendamata 3. faasi ravimiuuring ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks genotüübiga 1b kroonilise C-hepatiidiga haigetel.

Raviskeem: Ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas 8 nädalat.

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–100 a, kokku 166 patsienti.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit genotüübiga 1b; varasema viirusvastase ravi mittesaamine; maksatsirroosi ja sellele viitavate tunnuste mitteesinemine.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: muu genotüübiga (2–6) C-hepatiit; kaasuv B-hepatiit või HIV; maksatsirroos ja sellele viitavad kliinilised tunnused; vereanalüüsides haiguslikud muutused, muu uuringusse kaasamist välistav põhjus.

Tabel L-17. GARNETi uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

Ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg + dasabuviir 25 mg 8 nädalat	
Osalejad	166
Uuringu läbinud	165
Keskmine vanus	51 a
Naised	94 (57%)
Mehed	72 (43%)

Tulemus: SVR12 saavutati 97,6%-l uuritavatest.

TOPAZ-1 (oktoober 2014 – mai 2021)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02219490>

Uuringu kirjeldus: Pimendamata 3. faasi ravimiuuring, et hinnata ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ravi (ribaviriiniga või ilma) kaugtulemusi kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanutel.

Raviskeem: ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas (+ ribaviriin 1000 (< 75 kg) või 1200 mg (> 75 kg)).

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–99 a, kokku 1596 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit 1. genotüübiga; naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid, vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon.
- Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: vastunäidustatud ravimite kasutamine; olulised muutused vereanalüüsides; kaasuv dekompanseerunud maksatsirroos (Child-Pugh B või C) või maksatsirroosi dekompensatsioon; kaasuv maksarakk-vähk; varasem organi siirdamine.

Tulemused: kuna uuring on pooleli, pole kõiki tulemusi veel saavutatud.

TOPAZ-2 (juuni 2014 – mai 2020)

Uuringu kirjeldus: pimendamata 3. faasi ravimiuuring eesmärgiga hinnata ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviir ± ribaviriini raviefekti kaugtulemusi 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi korral.

Uuritav ravim: ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas ± ribaviriin 1000 või 1200 mg (1000 mg < 75 kg ja 1200 mg > 75 kg).

Uuringusse kaasatud: mehed ja naised vanuses 18–99 a, kokku 613 osalejat.

*Uuringusse kaasamise kriteeriumid: naistel adekvaatsed rasestumisvastased vahendid, vähemalt 2 a menopaus või kirurgiline sterilisatsioon; krooniline C-hepatiit 1. genotüübiga.

*Uuringust väljaarvamise kriteeriumid: vastunäidustatud ravimite kasutamine; vereanalüüsides oluliste muutuste esinemine; kaasuv dekompanseerunud maksatsirroos (Child-Pugh B või C) või maksatsirroosi dekompensatsioon; kaasuv maksarakk-vähk.

Tulemused: kuna uuring on pooleli, pole kõiki tulemusi veel saavutatud.

TUROUOISE-3 (september 2014 – september 2015)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02219503>

Uuringu kirjeldus: 3. faasi pimendamata uuring, et hinnata ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir + dasabuviiri ohutust ja efektiivsust HCV genotüübiga 1b maksatsirroosiga täiskasvanutel.

Uuritav ravim: ombitasviir 25 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg üks kord päevas + dasabuviir 250 mg kaks korda päevas 12 nädalat.

Uuringusse kaasatud: vähemalt 18-aastased mehed ja naised, kokku 60 osalejat.

- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: krooniline C-hepatiit genotüübiga 1b; kaasuv kompenseeritud maksatsirroos (Child-Pugh skoor 5–6).
- Uuringust arvati välja: rasedus ja imetamine; kaasuv B-hepatiit või HIV; dekom-penseeritud maksatsirroos (Child-Pugh B või C) või varasem maksatsirroosi dekompensatsioon (astsiit, entsefalopaatia, söögitoru vaariksise verejooks); kaasuv maksarakkvähk; vastunäidustatud ravimite tarvitamine 2 nädalat enne uuringu algust; vereanalüüsidest kõrvalekalle esinemine (eGFR < 30 ml/min; albumiin < 28 g/L, INR > 1,8; Hb < 100g/L, PLT < 25 E9/L, bilirubiin > 3 mg/dL).

Tabel L-18. TURQUOISE-3 uuringusse kaasatud uuritavate iseloomustus

Ombitasviir 15 mg + paritapreviir 150 mg + ritonaviir 100 mg x 1 + dasabuviir 250 mg x 2 12 nädalat	
Osalejad	60
Uuringu läbinud	60
Keskmine vanus	59 a
Naised	23 (38%)
Mehed	37 (62%)

Tulemused: SVR12 saavutas 100% uuringurühmast.

Lisa 3. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing

(((((("Hepatitis C"[Mesh:NoExp]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh:NoExp])) OR (hepatitis C[Title/Abstract] OR HCV[Title/Abstract]))) AND (((((((("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept]) OR epclusa) OR (sofosbuvir-velpatasvir OR sofosbuvir/velpatasvir OR sofosbuvir plus velpatasvir))) OR (((("elbasvir-grazoprevir drug combination" [Supplementary Concept]) OR Zepatier) OR (elbasvir/grazoprevir OR elbasvir-grazoprevir OR elbasvir plus grazoprevir))) OR (((viekirax) OR (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir OR Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir OR Ombitasvir plus Paritaprevir plus Ritonavir)) OR (("ABT-267" [Supplementary Concept]) AND "ABT-450" [Supplementary Concept]))) OR (((("ABT-333" [Supplementary Concept]) OR dasabuvir) OR Exviera) OR (((Glecaprevir/Pibrentasvir OR Glecaprevir-Pibrentasvir OR Glecaprevir plus Pibrentasvir)) OR Maviret))) OR ((directly acting antivirals[Title/Abstract] OR DAA[Title/Abstract] OR direct-acting antivirals[Title/Abstract] OR Direct* acting antiviral agents[Title/Abstract]))) AND (((((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analys*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency))))))

Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in Estonia

Summary

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus (HCV) treatment with one of the three available direct-acting antivirals (DAAs) in Estonia.

Methods: A literature review on the effectiveness and cost-effectiveness of compared drug regimens was conducted from June to August of 2019. A Markov cohort model was used to perform the cost-effectiveness analysis. A hypothetical cohort of 1000 (an estimated annual treatment cohort) 45-year-old HCV patients was distributed between initial fibrosis (F0–F3) or cirrhosis (F4) stages based on Estonian research data and followed in annual cycles for a lifetime horizon of 55 years. According to Estonian prescribing restrictions, in the base-case analysis the DAAs were only assumed to be used on patients with moderate to severe stage of fibrosis (F2–F3) or cirrhosis (F4). Based on reviewed clinical trials the effectiveness of compared DAAs was assessed to be equal at 98%. Disease progression probabilities and quality of life estimates were based on published literature. The analysis used the perspective of the Estonian Health Insurance Fund (EHIF), which was taken into account in determining the costs for the analysis. The DAA prices were calculated based on EHIF 2019 statistical data. Costs of HCV monitoring and treatment of concurrent liver-related conditions were calculated based on resource use data from Estonian experts and EHIF health care service prices. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, quality adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 5-year budget-impact analysis of removing fibrosis stage based prescribing restrictions was carried out from the healthcare payer perspective. In addition, the costs of treating all HCV infected HIV-positive people, prisoners and injection drug users were calculated.

Results: The analysis showed that in the base-case scenario the lifetime cost of HCV treatment with compared DAAs ranges from €7,138 to €21,491 per HCV infected person. In the same time horizon implementing DAA-treatment enables to gain 2,63 QALYs per every HCV patient treated compared to no treatment. Elbasvir + grazoprevir and glecaprevir + pibrentasvir treatment regimens dominated the no treatment strategy, which means that both of these were more effective and less costly than withholding treatment. Treatment with sofosbuvir + velpatasvir regimen resulted in an ICER of €5267 per QALY gained compared to no treatment. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the discount rate and the stage of fibrosis on treatment initiation. The 5-year budget impact analysis showed that if the DAAs would be prescribed to all HCV patients instead of only to patients with stage F2 to F4 liver fibrosis or cirrhosis, the total cost of hepatitis C treatment would increase by 6,5 – 37 million euros, depending on assumptions on the number of patients. The treatment of all HCV infected HIV-positive people would cost 27,8 million, all HCV infected prisoners 7,5 million and all HCV infected injection drug users 46,3 million euros.

Conclusions: Currently three DAAs are available in Estonia, but these are only available to HCV patients with moderate and severe fibrosis (F2–F3) or cirrhosis (F4). In order to get the best treatment result in terms of effectiveness and cost-containment prescribing restrictions should be removed so that treatment could be initiated at all HCV fibrosis stages.

Citation: Eek A, Lutsar K, Salupere R, Kase K, Kiivet R-A. *C-hepatiidi ravi kulutõhusus*. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

