

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С

Белоусов Ю.Б.¹, Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.²

1 — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

2 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время очевидны серьёзные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм (до 80%) [1], длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени (ЦП)) и ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 3]. ВГС является причиной приблизительно 40% случаев терминальных стадий ЦП, 60% случаев ГЦК и 30% трансплантации печени в развитых странах мира [4].

По данным ЦНИИ эпидемиологии, за весь период официальной регистрации инфекции в РФ было выявлено суммарно более 500 тыс. больных хроническим гепатитом С (ХГС) и 1,8 млн. носителей вируса гепатита С [5], у большинства которых при углублённом обследовании подтверждается диагноз ХГС. Более половины больных имеют ВГС генотипа 1, наиболее тяжело поддающийся лечению.

В недавно опубликованном исследовании бремени гепатита С (ГС) в РФ было показано, что экономический ущерб от заболевания в 2010 году составил более 48 млрд. руб., или 0,11% внутреннего валового продукта (ВВП). При этом большая часть медицинских затрат и социальных потерь связана с осложнениями ГС (декомпенсированный ЦП, ГЦК). Ежегодные прямые медицинские затраты в расчёте на больного существенно возрастают по мере прогрессирования заболевания — от 27 263 руб. на пациента с фиброзом 2—3 степени по классификации METAVIR до 210 292 руб. на пациента с декомпенсированным ЦП. Помимо медицинских затрат, государство несёт значительные потери по причине инвалидизации больных ЦП и ГЦК в исходе ХГС

(выплаты социальных пособий по инвалидности) и недополученного ВВП, которые в 2010 г. составили в этой группе больных более 480 тыс. руб. на 1 человека [6].

Своевременно начатая противовирусная терапия (ПВТ) ХГС предупреждает развитие тяжёлых поражений печени у пациентов [7]. Критерием эффективности ПВТ у больных ХГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который характеризуется неопределяемым уровнем РНК ВГС в плазме на протяжении 24-х недель после завершения терапии [7]. У пациентов с формированием УВО фиброз печени не прогрессирует, а риск развития ГЦК значительно снижается [8—16]. До недавнего времени рекомендуемое стандартное лечение ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, состояло из 48-недельного курса пегинтерферона альфа и рибавирина (ПР48). Однако, низкие показатели эффективности у ранее не леченых и, особенно, у потерпевших неудачу на ПВТ пациентов, диктовали необходимость в поиске более эффективных методов лечения [17, 18]. Самым драматичным образом ситуация складывалась для пациентов с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и компенсированным ЦП (класс А по классификации Чайлда—Пью), у которых ещё можно предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжёлых стадий, но эффективность традиционного лечения не превышала 23,6% по критерию достижения УВО [19].

В 2011 году Управлением по контролю над продуктами и лекарствами в США и Европейской службой по надзору в сфере лекарственных средств, а в РФ в течение последующих двух лет были одобрены и стали доступными для лечения ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином два пероральных

ингибитора протеазы ВГС NS3 / 4А — теллапревир (Т) и боцепревир (Б). Уровни УВО при использовании обоих препаратов в тройной терапии (ТТ) существенно превосходят показатели двойной терапии (ДТ) и достигают в отдельных группах пациентов 95%, а в среднем составляют 70% [20—29]. На данный момент прямые сравнительные клинические исследования двух режимов ТТ отсутствуют.

В развитых странах мира комбинация пегилированного интерферона и рибавирина с ингибиторами протеазы ВГС является стандартом лечения больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени и ЦП в стадии компенсации [30—32]. Российские рекомендации по лечению ХГС определяют этой группе пациентов незамедлительное начало ПВТ [33]. Первоочередной выбор именно этих категорий пациентов обусловлен нарастанием у них скорости развития тяжёлых поражений печени по сравнению с пациентами со стадиями фиброза F0-2 по METAVIR [34—37]. Своевременно начатое у них лечение позволит предотвратить развитие декомпенсированного ЦП и снизить риск развития ГЦК, что позволит сократить уровень инвалидности и преждевременной смертности у больных с ХГС.

Существование нескольких альтернативных подходов к терапии определяет необходимость всесторонней оценки каждого, в том числе, с экономической точки зрения, особенно при принятии решений в сфере общественного здравоохранения с целью эффективного использования бюджетных средств.

Цель исследования

Целью настоящего исследования была фармакоэкономическая оценка применения теллапревира и боцепревир в различных схемах ТТ больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

Материалы и методы исследования

Схемы терапии и оценка эффективности.

В данном разделе будут подробно описаны сравниваемые схемы ТТ с применением теллапревира и боцепревир отдельно для больных с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) (далее — пациенты с F3) и ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью) (далее — пациенты с F4). Все характеристики схем терапии, их эффективности, а, где необходимо, допущения для пациентов, ранее не получавших терапию, для схем ТТ с применением теллапревира основаны на результатах исследований ADVANCE [22], ILLUMINATE [38], а для схем ТТ с применением боцепревир — на результатах исследования SPRINT-2 [27]. Аналогичные характеристики для пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ для схем ТТ с применением теллапревира основаны на результатах исследования REALIZE [25], а для схем ТТ с применением боцепревир — на результатах исследования RESPOND-2 [28]. Также для всех схем принимались во внимание данные Европейской службы по надзору в сфере лекарственных средств [31, 32]. В случаях, где это было возможно, использованы данные исследований непосредственно характеризующие выбранные группы. В остальных случаях сделаны допущения о применимости характеристик всей популяции больных в исследованиях к выбранным субпопуляциям пациентов.

Пациенты с F3. В табл. 1 представлены схемы терапии у пациентов, ранее не получавших ПВТ, и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В исследованиях нет данных о долях больных, у которых могут быть сокращены сроки лечения, в выбранных нами для анализа субгруппах, поэтому использованы значения, характеризующие всю популяцию больных в исследованиях (доли больных с ранним вирусологическим ответом по критериям исследований).

Таблица 1

Пациенты с F3. Схемы терапии и их эффективность

Тип пациентов	Схемы терапии	Доля пациентов на схеме, %	Эффективность по критерию УВО, %	Источник (доля пациентов на схеме / эффективность)
Ранее не леченные	T12 + ПР24	62	74	[22], [38] / [32, 38]
Ранее не леченные	T12 + ПР48	38		
Ранее не леченные	B24 + ПР28	44	50	[27] / [39]
Ранее не леченные	B24 + ПР48	56		
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР24	66	86	[25] / [32]
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	34		
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР36	46	72	[28] / [28]
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР48	54		

Данные по эффективности схем ТТ с теллапревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования ILLUMINATE, а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании данных исследования REALIZE без учёта больных с 4-х недельным вводным периодом.

Данные по эффективности схем ТТ с боцепревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования SPRINT-2 в редакции отчета Европейской службы по надзору в сфере лекарственных средств [39], а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании консервативного допущения, что эффективность для всех больных в исследовании RESPOND-2 будет такой же, как и для больных с F3.

Пациенты с F4. В табл. 2 представлены схемы терапии у пациентов, ранее не получавших ПВТ, и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В соответствии с результатами всех исследований сокращение курсов терапии у данной категории больных нецелесообразно вне зависимости от достижения раннего или продлённого вирусологического ответов [22, 25, 28, 38].

Данные по эффективности схем ТТ с теллапревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования ILLUMINATE, а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании данных исследования REALIZE без учёта больных с 4-х недельным вводным периодом.

Данные по эффективности схем ТТ с боцепревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования SPRINT-2 в группе больных с продолжительностью терапии боцепревиром 44 недели [39], а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании консервативного допущения, что эффективность для объединённой группы больных с F3 и F4 в исследовании RESPOND-2 будет такой же, как и для больных с F4 [40].

При проведении фармакоэкономического анализа был использован анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) [41]. При расчёте затрат учитывались только прямые медицинские затраты на ПВТ. В качестве параметра эффективности

использовалось количество пациентов, достигших УВО. Рассчитаны значения затрат на достижение УВО в расчёте на 1 пациента, а также коэффициент приращения затрат (incremental cost-effectiveness ratio / ICER) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) \div (Ef_1 - Ef_2),$$

где DC_1 и DC_2 — стоимость курса терапии;
 Ef_1 и Ef_2 — эффективность каждой стратегии в достижении УВО.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, побочных эффектов терапии и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [42].

Все расчёты выполнены в ценах 2013 г.

Для наглядности представления результатов анализ проводился в расчёте на 100 человек в каждой из сравниваемых групп.

При расчётах использованы цены препаратов по данным Государственного реестра предельных отпускных цен по состоянию на 20.10.2013 с учётом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки по г. Москва (10%). Цена препарата теллапревир рассчитана как средневзвешенная с учётом результатов конкурсных торгов, проведённых в 7 регионах РФ в период с 25.03.2013 г. по 20.10.2013 г. Цена препарата боцепревир основана на результатах единственных конкурсных торгов, проведённых к моменту написания статьи, состоявшихся 04.10.2013 в Самарской области. При определении суточных и недельных доз пегилированных интерферонов и рибавирина расчеты велись из среднего веса пациента 80 кг и учитывали российские рекомендации — доза ПегИнтрона определяется из расчёта 1,5 мг на 1 кг массы тела/нед. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут. Доза Пегасиса является фиксированной — 180 мкг/нед. При этом доза рибавирина составляет 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при её величине более 75 кг. Суточная доза теллапревира — 2 250 мг, боцепревира — 2 400 мг [24].

Таблица 2

Пациенты с F4. Схемы терапии и их эффективность

Тип пациентов	Схемы терапии	Доля пациентов на схеме, %	Эффективность по критерию УВО, %	Источник (доля пациентов на схеме / эффективность)
Ранее не леченные	T12 + ПР48	100	51	[22], [38] / [32, 38]
Ранее не леченные	B44 + ПР48	100	42	[27] / [39]
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	100	82	[25] / [32]
Пациенты с рецидивом	B44 + ПР48	100	65	[28] / [40]

В табл. 3 представлены цены на лекарственные препараты. Формы выпуска пегилированных интерферонов выбраны в соответствии с дозами в российских рекомендациях и выбранной массой тела больных. Пегилированные интерфероны представлены на российском рынке только оригинальными препаратами, что определило однозначность представленных производителей. Препараты рибавирина в Государственном реестре цен представлены четырьмя фирмами-производителями во множестве форм выпуска. Цены в расчёте на таблетку 200 мг варьируются в широком диапазоне от 9,9 руб. до 82 руб. без НДС. В исследовании используется цена препарата Ребетол («Шеринг-Плау Продактс», Пуэрто-Рико).

В табл. 4 приведены стоимости курсов терапии. При расчётах делалось допущение, что доли схем с Пегасисом и ПегИнтроном на рынке одинаковы и использовалась средняя стоимость двух схем.

Результаты исследования

В табл. 5 представлены результаты исследования группы пациентов с F3, как ранее не получавших ПВТ, так и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ в предположении, что в каждой из

сравниваемых альтернативных схем терапии находится по 100 пациентов.

В табл. 6 представлены результаты исследования группы пациентов с F4, как ранее не получавших ПВТ, так и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ в предположении, что в каждой из сравниваемых альтернативных схем терапии находится по 100 пациентов.

Результаты фармакоэкономического анализа убедительно свидетельствуют, что как у ранее не получавших ПВТ больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1, с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду—Пью, так и у больных с рецидивом после предыдущего курса ДТ использование ТТ с теллапревиром экономически более выгодно по сравнению с применением боцепревира в составе ТТ. Во всех случаях ТТ с теллапревиром стоимость достижения одного случая УВО ниже, чем в схемах ТТ с боцепревиром. Более того, если у пациентов с F3 общая стоимость терапии когорты из 100 пациентов несколько выше с применением в схемах ТТ теллапревира и стоимость дополнительного случая УВО составляет для ранее не леченых пациентов 2,23 млн. руб., а для пациентов с рецидивом — 1,48 млн. руб., то для пациентов с F4 и суммарная стоимость терапии такой

Таблица 3

Цены на лекарственные препараты

Форма и дозировка препарата	Производитель	Предельная цена оптового звена с НДС (Москва), руб.
Пегасис 180 Ед №1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	10 567,32
Пегинтрон 120 Ед №1	Шеринг-Плау Лтд, Сингапур Бранч	11 852,12
Рибавирин 200 мг (1 таб.)	Шеринг-Плау Продактс, Пуэрто-Рико	38,90
Теллапревир 2250 мг (6 таб.)	Янссен-Силаг С.п.А., Италия	17 156,30
Боцепревир 2400 мг (12 таб.)	Schering-Plough Labo N.V., Бельгия	4 926,43

Таблица 4

Стоимость курсов терапии

Схема терапии	Продолжительность курса терапии, нед.	Стоимость курса терапии, руб.
Теллапревир 2250 мг/сут.	12	1 441 129
Боцепревир 2400 мг/сут.	24	827 640
Боцепревир 2400 мг/сут.	32	1 103 520
Боцепревир 2400 мг/сут.	44	1 517 340
Пегасис 180 Ед./нед.+ Рибавирин 1200 мг/сут.	24	292 827
Пегасис 180 Ед./нед. + Рибавирин 1200 мг/сут.	48	585 654
Пегинтрон 120 Ед./нед. + Рибавирин 1000 мг/сут.	24	317 127
Пегинтрон 120 Ед./нед. + Рибавирин 1000 мг/сут.	48	634 254
Пег. интерферон + Рибавирин	24	304 977
Пег. интерферон + Рибавирин	28	355 807
Пег. интерферон + Рибавирин	36	457 466
Пег. интерферон + Рибавирин	48	609 954

Таблица 5

Пациенты с F3. Результаты фармакоэкономической оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Стоимость простой схемы, руб.	Число пациентов на схеме, чел.	Стоимость схемы терапии на группу, млн. руб.	Эффективность по критерию УВО, %	Стоимость достижения одного случая УВО, млн. руб.
Ранее не леченные	T12 + ПР24	1 746 106	62	186,20	74	2,52
Ранее не леченные	T12 + ПР48	2 051 083	38			
Ранее не леченные	B24 + ПР28	1 183 447	44	132,58	50	2,65
Ранее не леченные	B24 + ПР48	1 437 594	56			
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР24	1 746 106	66	184,98	86	2,15
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	2 051 083	34			
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР36	1 560 986	46	164,33	72	2,28
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР48	1 713 474	54			

Таблица 6

Пациенты с F4. Результаты фармакоэкономической оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов на схеме, чел.	Стоимость схемы терапии, млн. руб.	Эффективность по критерию УВО, %	Стоимость достижения одного случая УВО, млн. руб.
Ранее не леченные	T12 + ПР48	100	205,11	51	4,02
Ранее не леченные	B44 + ПР48	100	212,73	42	5,06
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	100	205,11	82	2,50
Пациенты с рецидивом	B44 + ПР48	100	212,73	65	3,27

же когорты ниже в схемах ТТ с теллапревиром, что и подчеркивается отрицательными коэффициентами приращения стоимости достижения одного дополнительного случая УВО, которые составляют (- 0,85) млн. руб. для ранее не леченых пациентов и (- 0,45) млн. руб. для пациентов с рецидивом.

Обсуждение и заключение

Принятие решений, основанных на доказательной медицине, требует сравнения всех соответствующих конкурирующих вмешательств. При отсутствии рандомизированных прямых сравнительных клинических исследований, включающих интересные схемы терапии, непрямые сравнения вариантов лечения предоставляют полезные данные для выбора наилучшего метода лечения.

В настоящий момент отсутствуют прямые сравнительные клинические исследования схем ТТ на основе теллапревира и боцепревира у пациентов с ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1. Поэтому данное фармакоэкономическое исследование основано на непрямом сравнении применения препаратов теллапревир и боцепревир в схемах ТТ. Трудность данного

исследования заключалась в том, что для препарата боцепревир недостаточно данных для оценки его эффективности отдельно в каждой из выбранных нами для сравнения групп пациентов. При оценке эффективности ТТ с боцепревиром нами применялся консервативный подход, который состоял в перенесении данных об эффективности в общей группе пациентов на более узкую группу с более выраженным поражением печени. Это приводило к завышению эффективности препарата боцепревир, так как в исследованиях показано, что с возрастанием тяжести поражения печени эффективность ПВТ неуклонно снижается [19, 22, 24, 25, 27-29]. Данный факт очевидно свидетельствует о надёжности полученных результатов фармакоэкономических преимуществ применения теллапревира в ТТ по сравнению с боцепревиром у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В заключении хотелось бы наглядно продемонстрировать, как можно использовать результаты данного фармакоэкономического исследования в реальной клинической практике при принятии реше-

ния о выделении средств бюджетов любого уровня на закупку ингибиторов протеазы ВГС в рамках программ по лечению ХГС.

При проведении анализа, будем исходить из фиксированного бюджета, выделенного на закупку ТТ, равного 50 млн руб. Расчёты показывают, что при фиксированном бюджете 50 млн. руб. применение ТТ с теллапревиром у пациентов с F3 позволит вылечить 20 пациентов против 19 при применении ТТ с боцепревира у ранее не леченых, и 23 против 22 — у

пациентов с рецидивом. При таком же бюджете и лечении пациентов с F4 применение теллапревира в схемах ТТ позволит вылечить 12 пациентов против 10 при применении боцепревира у ранее не леченых пациентов и 20 против 15 — у пациентов с рецидивом (рис. 1 и 2). На рисунках также видно, что число не вылеченных пациентов при фиксированном бюджете больше при применении схем ТТ с боцепревиром.

В табл. 7 и 8 показано количество пациентов, которых нужно пролечить, бюджет, который нужно

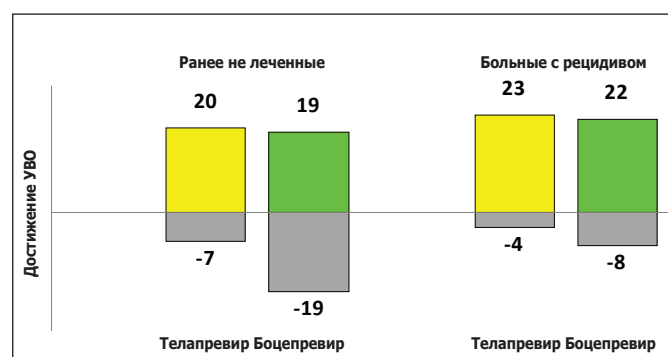


Рис. 1. Пациенты F3 по METAVIR достигшие УВО (излеченные), не достигшие УВО (не излеченные — «-») с фиксированным бюджетом 50 млн. руб.

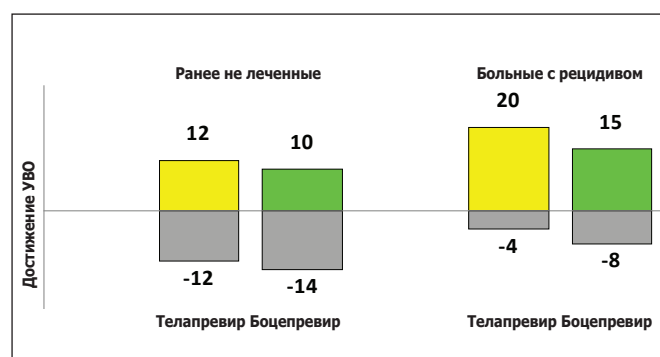


Рис. 2. Пациенты с ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлд-Пью) достигшие УВО (излеченные), не достигшие УВО (не излеченные — «-») с фиксированным бюджетом 50 млн. руб.

Таблица 7

Пациенты с F3. Результаты оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 вылеченных пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов, необходимое пролечить на схеме, чел.	Бюджет программы млн. руб.	Число вылеченных / не вылеченных пациентов, чел.
Ранее не леченные	ТТ с применением теллапревира	135	251,37	100 / 35
Ранее не леченные	ТТ с применением боцепревира	200	265,16	100 / 100
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением теллапревира	116	214,58	100 / 16
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением боцепревира	139	228,42	100 / 39

Таблица 8

Пациенты с F4. Результаты оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 вылеченных пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов, необходимое пролечить на схеме, чел.	Бюджет программы млн. руб.	Число вылеченных / не вылеченных пациентов, чел.
Ранее не леченные	ТТ с применением теллапревира	196	402,02	100 / 96
Ранее не леченные	ТТ с применением боцепревира	238	506,40	100 / 138
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением теллапревира	122	250,23	100 / 22
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением боцепревира	154	327,60	100 / 54

затратить, и число вылеченных и не вылеченных пациентов в выбранных нами группах пациентов при постановке задачи вылечить одинаковое количество пациентов с применением ТТ с теллапревиром и боцепревиром. Результаты свидетельствуют, что при такой постановке задачи при любых условиях бюджет на терапию пациентов обозначенных групп больных с применением ТТ с теллапревиром будет меньше, чем с боцепревиром.

При фиксированном бюджете применение ТТ с теллапревиром, по сравнению с боцепревиром позволит вылечить дополнительное количество пациентов. Остановка прогрессирования заболевания у большего количества пациентов позволит в перспективе дополнительно снизить затраты системы здравоохранения и потери общества за счёт снижения частоты развития декомпенсированного ЦП и ГЦК, а следовательно, предотвращения потери трудоспособности и преждевременной смерти больных ХГС.

Выводы

Таким образом, ТТ с теллапревиром является фармакоэкономически более выгодной по сравнению с ТТ с боцепревиром у больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ. Стоимость достижения одного случая УВО ниже во всех изучаемых группах больных при применении ТТ с теллапревиром, по сравнению с боцепревиром. В реальной практике данные фармакоэкономические преимущества будут выражаться в большем количестве вылеченных пациентов при условии фиксированного бюджета, а при требовании эффективно пролечить одинаковое количество пациентов — в меньшем бюджете на программы с ТТ с теллапревиром, чем с боцепревиром.

Литература

1. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C virus. // *Science*. 1999. V. 285. P. 26 — 30.
2. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. // *Int J Cancer*. 1998, 75 (3): 347—354.
3. Zein N.N. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. // *Cleve Clin J Med*. 2003, 70, Suppl 4, S2?S6.
4. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. // *BMC Public Health* 2009;9:34.
5. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 3. С. 4 — 10.
6. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафиуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Белый П.А., Луговских Е.А., Огарев В.В., Рахманова А.Г., Хубутия М.Ш., Якушечкина Н.А., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. // *«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»*. 2013. № 2 (69). С. 18—33.
7. Poynard T, Yuen M.F, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. // *Lancet* 2003;362:2095-100.
8. Bruno S, Battezzati P.M., Bellati G. et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. // *J Hepatol*. 2001; 34: 748—755.
9. Duchatelle V, Marcellin P, Giostra E. et al. Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. // *J Hepatol*. 1998; 29: 20—28.
10. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. // *Gut*. 2004; 53: 1504—1508.
11. Buti M., Esteban R. Long-term outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. // *Ann Hepatol*. 2007; 6: 267—269.
12. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2 a plus ribavirin. // *J Viral Hepat*. 2008. 15: 129—136.
13. Yasushi Shiratori et al. Histologic Improvement of Fibrosis in patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy. // *Annals of internal Medicine*. 2000. V. 132 (7), 517—524.
14. Pradat P, Voirin N., Tillmann H. L. et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C persons: an age-dependent process. // *Liver Int*. 2007; 27: 335—339.
15. Pradat P, Tillmann H. L., Sauleda S., Braconier J. H., Saracco G. et al. Longterm follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. // *J Viral Hepat*. 2007, 14 (8): 556—563.
16. Bruno S, Stroffolini T., Colombo M., Bollani S., Benvegna L. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. // *Hepatology*. 2007, 45 (3): 579—587.
17. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
18. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. // *Lancet* 2001;358:958-65.
19. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J., Galler G.W. et al. Peginterferon alfa-2 b or alfa-2 a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. // *N Engl J Med*. 2009, 361 (6): 580—593.
20. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C., et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
21. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. // *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
22. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. // *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
23. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.

24. *McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J., et al.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. // *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
25. *Zeuzem S., Andreone P., Pol S., et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. // *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
26. *Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an openlabel, randomised, multicentre phase 2 trial. // *Lancet* 2010;376:705-16.
27. *Poordad F., McCone Jr.J., Bacon B.R., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
28. *Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2011;364:1207-17
29. *Flamm S., Lawitz E., Jacobson I., et al.* High Sustained Virologic Responses (SVR) Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir (BOC) Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin; EASL Poster Presentation. 2011.
30. FDA. Antiviral Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meeting%20materials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/UCM252562.pdf>. accessed December 6, 2011.
31. Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
32. Telaprevir (Incivo). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
33. *Ивашкин В.Т., Юцук Н.Д., Маевская М.В. и др.* Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. // *РЖГТК* 2013; 23 (2): 41—70.
34. *Grishchenko M., Grieve R.D., Sweeting M.J. et al.* Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2009; 25: 171—180.
35. *Shepherd J.* Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation. // *Health Technology Assessment.* 2007. 11 (11): iii-106.
36. *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: 1—113, iii.
37. *Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. et al.* Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2 b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 855—865.
38. *Kenneth E. Sherman, Steven L. Flamm, Nezam H. Afdhal, David R. Nelson, Mark S. Sulkowski, Gregory T. Everson, Michael W. Fried, Michael Adler, Hendrik W. Reesink, Marie Martin, Abdul J. Sankoh, Nathalie Adda, Robert S. Kauffman, Shelley George, Christopher I. Wright, and Fred Poordad for the ILLUMINATE Study Team* Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. // *N Engl J Med.* 2011; 365: 1014—1024.
39. Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Assessment report. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf
40. *Bruno S., et al.* Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis / cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. // *J Hepatol* 2011;54(Suppl. 1):S4.
41. Приложение к приказу МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Клинико-экономические исследования. Общие положения».
42. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика.* 2009; №4: с.10-13.