

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ГЕНОТИПА 1 У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ОТВЕТИВШИХ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ, В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пядушкина Е. А.^{1,2}, Авксентьева М. В.^{2,3}, Омельяновский В. В.², Хачатрян Г. Р.¹

¹ АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF ALTERNATIVE SCHEMES OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 IN PATIENTS WHO DID NOT ANSWER TO THE PRIOR THERAPY, IN THE RUSSIAN FEDERATION

Pyadushkina E. A.^{1,2}, Avxentyeva M. V.^{2,3}, Omelyanovsky V. V.², Khachatryan G. R.¹

¹ The «National Centre for Health Technology Assessment», Moscow

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, RANEPА, Moscow

³ First Moscow State Medical University. na I. M. Sechenov Russian Ministry of Health

Авксентьева Мария Владимировна — заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России, д-р мед. наук;

Пядушкина Елена Александровна — научный сотрудник отдела клинико-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации;

Омельяновский Виталий Владимирович — директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, д-р мед. наук, профессор;

Хачатрян Георгий Рубенович — научный сотрудник отдела доказательной медицины, биостатистики и математического моделирования АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении».

Avxentyeva Maria Vladimirovna — Deputy Director of the Center for Health Technology Assessment Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Professor of Higher School of Health Administration of the First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov Russian Ministry of Health, Dr. of med. Science;

Pyadushkina Elena Aleksandrovna — Researcher of the Department of clinical and economic evaluation of «National Centre for Health Technology Assessment», researcher of the Center for Health Technology Assessment Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration;

Omelyanovsky Vitaliy Vladimirovich — Director of the Center for Health Technology Assessment Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Dr. of med. Science, Professor;

Khachatryan George Rubenovich — Researcher of the Department of evidence-based medicine, biostatistics and mathematical modeling of «National Centre for Health Technology Assessment».

Резюме

Проведен клинико-экономический анализ применения ингибитора протеазы симепревира по сравнению с доступными на сегодняшний день в РФ ингибиторами протеазы (боцепревиrom и телапревиrom), применяемые в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином, а также с двойной терапией пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом генотипа 1 без полиморфизма Q80K, не ответивших на предшествующее лечение, в Российской Федерации. Использован метод анализа «затраты-эффективность», расчеты проведены в глобальной фармакоэкономической модели, адаптированной к условиям системы здравоохранения РФ. Рассчитаны различия в прямых медицинских затратах на применение сравниваемых схем противовирусной терапии и на лечение отдаленных осложнений хронического гепатита С, а также затраты на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию и показатель приращения эффективности затрат (инкрементный показатель «затраты-эффективность») — дополнительные затраты на год сохраненной жизни. Для расчетов использованы данные доступных литературных источников и нормативы финансовых затрат в системе здравоохранения РФ.

Показано, что симепревир обладает большей эффективностью по сравнению с двойной терапией при приемлемых дополнительных расходах, а относительно боцепревира и телапревира является более эффективным по числу лет сохраненной жизни и менее затратным вариантом терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, симепревир, боцепревир, телапревир, противовирусная терапия, клинико-экономический анализ.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 115 (3):55–65

Авксентьева Мария Владимировна
Avxentyeva Maria V.
E-mail:
avksent@yahoo.com

Summary

We conducted clinical and economic analysis of the protease inhibitor simeprevir versus currently available in Russia protease inhibitors (boceprevir and telaprevir) in combination with pegylated interferon and ribavirin and dual therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1 without polymorphism Q80K, who had not responded to previous treatment. Global cost-effectiveness model was adapted to the Russian health care system. We calculated differences in direct medical costs between the antiviral therapy schemes, treatment of long-term complications of chronic hepatitis C and the costs of achieving sustained virological response (SVR) to treatment. The incremental cost-effectiveness ratio — additional cost per life year saved was calculated as well. Available published data and the tariffs of the Russian healthcare system were used for the calculations. Simeprevir was shown to be more effective than dual therapy with acceptable additional costs and more effective than boceprevir and telaprevir in the number of life years saved being less costly therapy option.

Keywords: chronic hepatitis C, simeprevir, boceprevir, telaprevir, antiviral therapy, clinical and economic analysis.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2015; 115 (3):55–65

Ежегодная регистрация высоких уровней впервые выявленных хронических форм заболевания вирусными гепатитами (ХВГ) определяет сохраняющуюся высокую эпидемическую и социально-экономическую значимость вирусных гепатитов в Российской Федерации. За последнее десятилетие заболеваемость ХВГ в РФ выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболеваемости ХВГ обусловлен, главным образом, почти трехкратным увеличением заболеваемости хроническим гепатитом С (далее — ХГС): с 12,9 в 1999 г. до 36,1 на 100 тыс. населения в 2012 г. [1]. ХВГ характеризуются высоким риском развития неблагоприятных исходов заболевания, включая цирроз печени и (или) первичную гепатоцеллюлярную карциному. По данным ВОЗ, 57 % случаев цирроза печени и 78 % случаев первичного рака печени обусловлены инфицированием вирусами гепатитов В или С [1]. При вирусных гепатитах сочетанной этиологии тяжесть и прогноз заболевания значительно ухудшаются.

Социально-экономический ущерб государству, обусловленный ростом распространенности ХГС и его отдаленных последствий, несоизмеримо велик. Согласно исследованию, проведенному НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, затраты системы здравоохранения РФ на оказание медицинской помощи пациентам с гепатитом С в 2008 году составили 6,18 млрд. руб [2,3], а экономическое бремя гепатоцеллюлярной карциномы для государства в том же году — 2,6 млрд. руб. [4,5]. В выполненном другими авторами и опубликованном в 2010 г. поперечном исследовании было выявлено еще большее экономическое бремя гепатита С в РФ, рассчитанное на основе сведений об официально зарегистрированных к концу 2010 года больных ХГС: 555 009 человек [6]. Суммарные затраты в ценах 2010 года составили 48,47 млрд. руб. или 0,108 % от внутреннего валового продукта (ВВП) [7].

До 2011 года в медицинском сообществе золотым стандартом противовирусной терапии (ПВТ) ХГС являлось одновременное назначение пегилированного интерферона и рибавирина (ПР), однако у пациентов с ХГС генотипа 1 и высокой вирусной нагрузкой двойная терапия ПР зачастую

оказывается неэффективна, и возникает необходимость проведения повторного лечения. Новые подходы к терапии пациентов без опыта ПВТ и не ответивших на предшествующее лечение, включают совместное применение ПР и ингибиторов протеазы ВГС (ИП) — боцепревира, телапревира, симепревира [8, 9, 10, 11].

Несмотря на тот факт, что в РФ в стандарт специализированной медицинской помощи при ХГС включены только интерферон альфа и рибавирин [12], российские клинические рекомендации указывают на целесообразность трехкомпонентной терапии с ИП (симепревиrom, боцепревиrom, телапревиrom) в комбинации с ПР [13] у пациентов с генотипом 1 ХГС, как ранее не леченых, так и имеющих неудачный опыт ПВТ.

Отсутствие клинико-экономических исследований, сравнивающих симепревиr в комбинации с ПР с двухкомпонентной терапией ПР и с другими ИП в составе трехкомпонентной терапии в РФ, определило необходимость проведения данной работы. **Цель исследования:** с позиции системы здравоохранения РФ провести оценку клинико-экономической целесообразности назначения ПВТ с включением ИП ВГС — симепревира — в комбинации с ПР в сравнении с боцепревиrom или телапревиrom в комбинации с ПР, а также ПР без ИП у пациентов с ХГС генотипа 1 без полиморфизма Q80K, не ответивших на предшествующую терапию интерфероном (пегилированным или непегилированным) и рибавирином.

Для достижения поставленной цели были последовательно решены следующие задачи:

1. Проведена экспертиза разработанной производителем симепревира глобальной фармакоэкономической модели для сравнения экономической эффективности альтернативных видов ПВТ у пациентов с ХГС генотипа 1, оценена возможность ее использования в условиях системы здравоохранения России;
2. Проведен сбор данных о характеристиках пациентов с ХГС генотипа 1 и объемах медицинской помощи, оказываемой в РФ при ХГС и его неблагоприятных исходах, для моделирования экономической эффективности сравниваемых видов ПВТ;
3. Проведен анализ «затраты-эффективность» для сравнения рассматриваемых альтернативных

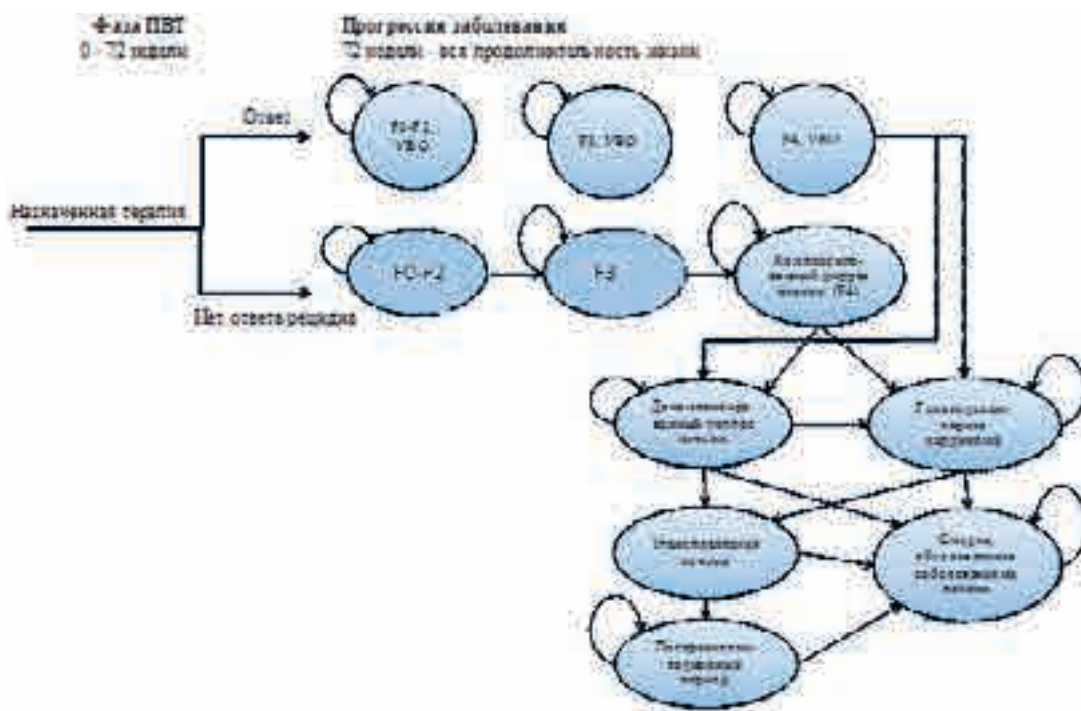


Рисунок 1. Структура фармакоэкономической модели для проведения анализа «затраты-эффективность» симепревира по сравнению с другими препаратами в терапии пациентов с ХГС 1 генотипа.

вариантов ПВТ у пациентов с ХГС генотипа 1 без полиморфизма Q80K, не ответивших на предыдущее лечение.

4. Проведена количественная (балльная) оценка клинико-экономической эффективности

препарата симепревира по сравнению с препаратом телапревира для обоснования целесообразности включения симепревира в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Материал и методы исследования

Исследование выполнялось с использованием глобальной фармакоэкономической модели для сравнения экономической эффективности альтернативных видов ПВТ пациентов с ХГС генотипа 1. Фармакоэкономический анализ проводился для четырех схем ПВТ:

1. симепревира + ПР,
2. боцепревира + ПР,
3. телапревира + ПР,
4. ПР без ИП.

Общая характеристика модели

В модели в зависимости от частоты достижения УВО при применении рассматриваемых схем прогнозируются неблагоприятные исходы ХГС или клинические ситуации в исходе ХГС, требующие оказания дорогостоящих видов медицинской помощи, такие как декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, посттрансплантационное ведение пациента и смерть, связанная с заболеваниями печени (рис. 1). Параллельно рассчитываются ассоциированные с ПВТ и исходами ХГС затраты.

В итоге в модели рассчитываются:

- общие медицинские затраты, обусловленные применением рассматриваемых схем ПВТ и дальнейшим течением ХГС и его осложнений;
- конечные исходы терапии (число лет сохраненной жизни);
- показатели соотношения «затраты/эффект» с использованием различных критериев эффективности: затраты на достижение УВО у одного пациента с ХГС генотипа 1 и на стоимость сохраненного года жизни при применении каждой из рассматриваемых схем;

- показатель приращения эффективности затрат (инкрементный показатель соотношения «затраты/эффект»¹) для схемы с симепревира в сравнении с другими схемами ПВТ.

На первом этапе работы нами была проведена экспертиза модели, включающая:

- поиск и анализ публикаций исследований по оценке клинической эффективности и безопасности применения симепревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином (ПР) в сравнении с боцепревиrom, телапревиrom в комбинации с ПР и с двухкомпонентной терапией ПР без ИП у пациентов с ХГС генотипа 1 — с целью проверки обоснованности базовой гипотезы модели;
- проверку математической валидности модели.

Гипотезой, положенной в основу модели, является сравнимая эффективность, лучшая переносимость и безопасность, а также сокращение длительности курса терапии (в группе пациентов, получавших терапию, в зависимости от ответа) при применении симепревира в комбинации с ПР в сравнении с трехкомпонентной терапией боцепревиrom или телапревиrom в комбинации с ПР и двухкомпонентной терапией ПР у пациентов с ХГС генотипа 1.

¹ Показывает соотношение дополнительных расходов и дополнительного эффекта при применении более эффективной, но и более дорогой технологии.

Таблица 1.

Результаты мета-анализа V. Taieb и соавт. по критерию частоты достижения УВО пациентами с ХГС генотипа 1, использованные для расчетов в фармакоэкономической модели.

Примечание:

СМВ — симапревир, БОЦ — боцепревир, ТВР — теллапревир.

² Отношение шансов (ОШ) = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности; ОШ > 1,0 — препарат А эффективнее препарата В; ОШ < 1,0 — препарат В эффективнее препарата А.

³ ДИ — доверительный интервал (95% ДИ — интервал значений изучаемого параметра, включающий с вероятностью 95% истинное значение этого параметра). Показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах:

- если ДИ включает 1, то вероятности исходов в двух группах не различаются;
- если ДИ не включает 1 — вероятности различаются.

³ Здесь и далее: режимам терапии присвоены названия в зависимости от их длительности. Например, «СМВ12 + ПР48» — означает применение СМВ в течение 12 недель в комбинации с ПР в течение 48 недель. В случаях, когда речь идет о терапии в зависимости от ответа (англ. response guided therapy, RGT) обозначения следующие: «ПР24/48» т.е. пациенты получали ПР в течение 24 или 48 недель — в зависимости от ответа на терапию.

Сравниваемые препараты		Частота достижения УВО медиана ОШ ¹ (95% ДИ) ²
Препарат А	Препарат В	
СМВ12 ³ + ПР24/48	ПР48	9,02 (5,54; 15,01)
СМВ12 + ПР48	ПР48	8,73 (5,42; 14,19)
БОЦ32 + ПР36/48	ПР48	5,18 (3,07; 8,96)
БОЦ44 + ПР48	ПР48	7,18 (4,57; 11,56)
ТВР12 + ПР48	ПР48	8,38 (5,41; 13,15)
СМВ12 + ПР48	БОЦ44 + ПР48	1,21 (0,62; 2,37)
СМВ12 + ПР48	БОЦ32 + ПР36/48	1,68 (0,81; 3,44)
СМВ12 + ПР48	ТВР12 + ПР48	1,04 (0,78; 1,38)
СМВ12 + ПР24/48	БОЦ44 + ПР48	1,26 (0,64; 2,48)
СМВ12 + ПР24/48	БОЦ32 + ПР36/48	1,74 (0,84; 3,61)
СМВ12 + ПР24/48	ТВР12 + ПР48	1,08 (0,55; 2,10)

Гипотеза модели основана на результатах сетевого мета-анализа, кратко изложенных в работе V. Taieb и соавт. 2014 [14], в котором было проведено не прямое сравнение эффективности и безопасности применения альтернативных видов ПВТ ХГС генотипа 1 у пациентов, не ответивших на предшествующую терапию. В отсутствие прямых сравнительных исследований рассматриваемых схем ПВТ этот подход является обоснованным [15].

Оценка клинической эффективности рассматриваемых схем в мета-анализе осуществлялась по критерию частоты достижения УВО.

Оценка клинической безопасности проводилась по общей частоте прекращения терапии, частоте прекращения терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), частоте возникновения анемии, нейтропении, сыпи и зуд.

В табл. 1 представлены результаты сетевого мета-анализа и непрямого сравнения [14], использованные как основа для прогнозирования исходов лечения ХГС в фармакоэкономической модели.

Таблица 2.

Базовое распределение пациентов по степени тяжести ХГС, %

Степень фиброза	Пациенты с неудачей предшествующей ПВТ
F0-F1	10,53
F2	26,32
F3	31,58
F4	31,58
Всего	100

Таблица 3.

Частоты возникновения НЯ при применении препаратов интереса у пациентов с ХГС генотипа 1, использованные в фармакоэкономической модели.

⁵ Отношение шансов (ОШ) = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности; ОШ > 1,0 — препарат А эффективнее препарата В; ОШ < 1,0 — препарат В эффективнее препарата А.

⁶ ДИ — доверительный интервал (95% ДИ — интервал значений изучаемого параметра, включающий с вероятностью 95% истинное значение этого параметра). Показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах:

- если ДИ включает 1, то вероятности исходов в двух группах не различаются;
- если ДИ не включает 1 — вероятности различаются.

^{**} Комбинированный анализ для всех режимов СМВ в дозировке 150 мг один раз в день.

^{***} В отсутствие данных по критерию частоты возникновения нейтропении для режима терапии в зависимости от ответа (БОЦ32 + ПР36/48) использовались данные, полученные для фиксированного режима терапии (БОЦ44 + ПР48).

НЯ	Сравниваемые препараты		Частота достижения УВО медиана ОШ ⁴ (95% ДИ) ⁵
	Препарат А	Препарат В	
Анемия	СМВ + ПР (комбинированный анализ ^{**})	ПР48	0,93
	БОЦ32 + ПР36/48	ПР48	2,55 (1,52; 4,35)
	БОЦ44 + ПР48	ПР48	2,67 (1,73; 4,21)
	ТВР12 + ПР48	ПР48	2,12 (1,45; 3,43)
Нейтропения	СМВ + ПР (комбинированный анализ)	ПР48	1,18
	БОЦ32 + ПР36/48	ПР48	2,14 (1,06; 4,61) ^{***}
	БОЦ44 + ПР48	ПР48	2,14 (1,06; 4,61)
	ТВР12 + ПР48	ПР48	1,51 (0,89; 2,62)
Сыпь	СМВ + ПР (комбинированный анализ)	ПР48	1,16
	БОЦ32 + ПР36/48	ПР48	4,28 (1,87; 10,74)
	БОЦ44 + ПР48	ПР48	3,43 (1,69; 7,73)
	ТВР12 + ПР48	ПР48	2,42 (1,56; 3,84)
Зуд	СМВ + ПР (комбинированный анализ)	ПР48	1,53
	БОЦ32 + ПР36/48	ПР48	1,09 (0,58; 2,08)
	БОЦ44 + ПР48	ПР48	1,14 (0,67; 2,03)
	ТВР12 + ПР48	ПР48	2,94 (1,99; 4,43)

Характеристики пациентов, ведение которых изучается в модели

В модели отдельно прогнозируются результаты лечения для пациентов с различной степенью фиброза печени, которая оценивается по шкале METAVIR [16]. Данные по базовому распределению пациентов с ХГС генотипа 1 в российской клинической практике получены путем анкетирования 19 экспертов-клиницистов с последующей стандартизацией медианы значений (табл. 2).

Данные по распределению пациентов, с неудачей предшествующей ПВТ, по уровню ответа, заложенные в модель, были получены из РКИ симепревира II фазы ASPIRE [17].

Используемые в базовой версии модели данные о распределении пациентов с ХГС по подтипам генотипа 1 (генотип 1a или 1b) были заменены на актуальные для РФ показатели структуры установленных в 2010 г. генетических вариантов вируса гепатита С у больных с ХГС [18]: 7,1% — 1a, 92,9% — 1b.

Распространенность Q80K-полиморфизма рассчитана на основании исследований [17,19–22], посвященных оценке эффективности и безопасности симепревира в комбинации с ПР у пациентов

с ХГС генотипа 1. Учитывая полученное распределение пациентов с ХГС генотипа 1a в зависимости от наличия/отсутствия Q80K-полиморфизма (28,3%/71,7%), в модели было принято допущение — рассматривать в анализе только когорту без полиморфизма Q80K как наиболее характерную для РФ.

Для прогнозирования частоты НЯ в фармако-экономической модели использовались результаты сетевого мета-анализа и непрямого сравнения V. Taieb и соавт., оценивающего безопасность рассматриваемых препаратов по критериям частоты возникновения анемии, нейтропении, сыпи и зуда. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Данные из других источников, заложенные в основу модели (базовое распределение пациентов в зависимости от пола, возраста, веса, ответа на предшествующую терапию (рецидив, частичный или нулевой ответ), вероятности перехода ХГС генотипа 1 из одного состояния/стадии в другое), пригодны для использования в условиях здравоохранения РФ и не изменялись.

Расчет затрат

Расчет затрат в модели производится за два временных периода и включает следующие виды затрат на оказание медицинской помощи пациенту с ХГС генотипа 1:

- 1-й этап — фаза противовирусной терапии (0–72 недели)
- затраты на ЛП;

- затраты на диспансерное наблюдение пациентов, включая мониторинг лабораторных параметров перед постановкой диагноза ХГС, перед назначением и в процессе проведения ПВТ;
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ) ПВТ.

Ресурсы здравоохранения	Используемые данные	Источник данных
Препараты, входящие в состав схем ПВТ	Режим дозирования препаратов ПВТ	Инструкции по применению лекарственных препаратов (ЛП) и данные РКИ
	Цены на противовирусные препараты	Данные аукционов (http://zakupki.gov.ru) по закупке препаратов противовирусной терапии учреждениями здравоохранения РФ в 2014 г.
	Цена упаковки симепревира	Ориентировочная цена компании-производителя в случае включения препарата в ПЖНВЛП
Диспансерное наблюдение пациентов до, в процессе и после проведения ПВТ, включая визиты к специалистам и диагностические тесты	Частота и интенсивность наблюдения пациентов для подтверждения диагноза ХГС перед назначением ПВТ, в процессе ПВТ	Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [13], результаты клинико-экономического анализа «Стоимость отдаленных осложнений хронического гепатита С в РФ», [2, 3]
	Цены на медицинские услуги	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на медицинские услуги за 2013 год с поправочным коэффициентом 1,46*
	Стоимость количественного анализа вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С)	Цена анализа в лабораториях Invitro (2700 руб.)
Коррекция НЯ в ходе терапии	Основные НЯ и частота их возникновения	Данные РКИ и мета-анализа РКИ [14]
	Частота и структура обследования и лечения, включая внеплановые посещения лечащих врачей, врачей-специалистов, диагностические тесты и наиболее часто применяемые лекарственные препараты для симптоматического лечения НЯ	Данные экспертного опроса специалистов-клиницистов
	Стоимость внеплановых посещений лечащего врача и врачей-специалистов, стоимость пациенто-дня в дневном стационаре гематологического профиля, стоимость госпитализации в стационар для переливания крови	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на стационарное лечение и на медицинские услуги за 2013 год с поправочным коэффициентом 1,46

Таблица 4. Данные для расчета затрат.

Примечание: Поскольку действующие на сегодняшний день тарифы в системе ОМС не покрывают всех затрат на ведение пациентов и в 2013 г. составляли 68,59% от всех расходов по территориальной программе государственных гарантий г. Москвы [26], при расчетах использовался соответствующий поправочный коэффициент равный 1,46, использование которого позволяет отражать совокупные расходы системы здравоохранения.

окончание таблицы 4.
Данные для расчета затрат.

Ресурсы здравоохранения	Используемые данные	Источник данных
Коррекция НЯ в ходе терапии	Цены на препараты, назначаемые в условиях стационара, включая стимуляторы эритропоэза и лейкопоэза	Реестр предельных оптовых цен на препараты из перечня ЖНВЛП
	Стоимость препаратов для симптоматического лечения НЯ, назначаемые амбулаторно для местного применения и приема внутрь	Реестр предельных оптовых цен на препараты из перечня ЖНВЛП, данные электронного ресурса artechka.ru
Терапия неблагоприятных событий в результате прогрессии заболевания	Стоимость ведения пациентов с циррозом печени на госпитальном этапе	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на законченный случай лечения за 2013 год с поправочным коэффициентом 1,46
	Частота госпитализаций пациентов с циррозом в год	Результаты клинико-экономического исследования «Стоимость отдаленных последствий гепатита С в РФ» [2,3]
	Частота и перечень услуг, оказываемых пациентам с циррозом печени в условиях амбулаторно-поликлинической практики (диспансерное наблюдение)	Результаты клинико-экономического исследования «Стоимость отдаленных последствий гепатита С в РФ» [2,3],
	Стоимость ведения пациентов с циррозом печени в условиях амбулаторно-поликлинической практики (диспансерное наблюдение)	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на медицинские услуги за 2013 год с поправочным коэффициентом 1,46
	Затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ГЦК в зависимости от стадии заболевания, объема и вида оказываемой помощи, включая лекарственное обеспечение	Результаты исследования «Социально-экономическое бремя гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в РФ» [4,5]
	Актуализация данных по затратам на ведение ГЦК по ценам 2013 года	Индексы потребительских цен на здравоохранение по данным Росстата
	Затраты на проведение трансплантации печени	Норматив финансовых затрат на оказание ВМП по профилю трансплантология
	Стоимость лекарственного обеспечения в посттрансплантационном периоде	Средняя стоимость рецепта на препараты для лечения больных высокочувствительными нозологиями из перечня централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета в 2013 году [23,24]
	Частота повторной трансплантации печени в течение года по причине тромбоза печеночной артерии и первично не функционирующего трансплантата	Данные ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика Шумакова [25]
	Стоимость проведения повторной операции трансплантации печени	Норматив финансовых затрат на оказание ВМП по профилю трансплантология
Наблюдение пациентов, достигших и не достигших УВО в зависимости от степени фиброза печени.	Частота и интенсивность наблюдения пациентов после завершения ПВТ	Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [13]
	Цены на медицинские услуги	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на медицинские услуги за 2013 год с поправочным коэффициентом 1,46

2-й этап –72 недели — вся продолжительность жизни:

- затраты на неблагоприятные события в исходе ХГС, включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, трансплантацию печени и посттрансплантационное ведение пациентов;
- затраты на наблюдение пациентов, достигших и не достигших УВО, в зависимости от стадии фиброза печени

Учитываемые затраты и источники необходимых для расчетов данных о ценах на препараты и медицинские услуги приведены в табл. 4.

Основные исходные ценовые показатели, включая цены препаратов ПВТ, затраты на терапию

НЯ от ПВТ, а также стоимостные характеристики терапии неблагоприятных событий в исходе ХГС, используемые в модели, представлены в табл. 5.

Поскольку моделирование проводилось на длительный срок (вся продолжительность жизни пациентов), возникла необходимость адаптации показателей смертности населения по полу и возрасту, заложенных в модель, к условиям РФ. В качестве источника данных по таблицам дожития населения РФ по полу и возрасту была использована информация, представленная институтом демографии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» [27].

Показатель	Величина показателя, руб.
Затраты на препараты ПВТ (стоимость недели терапии)	
Симепревивир, капс.28 по150 мг	57 039,15
Боцепревивир, капс.336 по 200 мг	32 352,62
Телапревивир, капс. 168 по 375 мг	72 162,16
Пегинтерферон альфа-2а, шприц-тюбик 1 по 180 мкг	9 813,54
Пегинтерферон альфа-2b, фл. лиоф.пор 1 по 50 мкг	8 631,41
Рибавирин (Ребетол), капс.140 по 200 мг	1 202,81
Рибавирин (Триворин), капс.18 по 200 мг	1 329,16
Затраты на случай лечения НЯ от ПВТ в год	
Анемия	14 349,57
Нейтропения	7 057,08
Сыпь	4 112,15
Зуд	2 064,74
Затраты на год лечения пациента с осложнениями в результате ХГС в год	
Компенсированный цирроз печени	144 245,20
Декомпенсированный цирроз печени	280 118,78
ГЦК	336 868,12
Трансплантация печени	808 500,00
Посттрансплантационное ведение	670 728,00

Таблица 5.
Ключевые показатели расчета затрат, заложенные в модель.

На заключительном этапе настоящего исследования была проведена количественная (балльная) оценка клинико-экономической эффективности препарата симепревивир по сравнению с препаратом теллапревивир для обоснования целесообразности включения симепревивира в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

препаратов. При этом использовалась методика, изложенная в постановлении правительства РФ «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [28].

Результаты исследования

Показатели эффективности ПВТ у пациентов с ХГС генотипа 1, не ответивших на предшествующее лечение, выраженные в уровне достижения УВО, а также в числе сохраненных лет жизни, рассчитанные в модели, представлены в таблице 6. Трехкомпонентная терапия с симепревивиром позволяет достигать УВО у большей доли пациентов с опытом ПВТ в анамнезе в сравнении со всеми другими схемами терапии. Число сохраненных лет жизни при использовании всех трехкомпонентных схем несколько отличается: в сравнении с ПР они позволяют продлить жизнь примерно на 0,6–0,7 года, при этом максимальное число лет сохраненной жизни отмечается при применении схемы с симепревивиром.

Стоимость достижения УВО у одного пациента (показатель «затраты/эффективность») в зависимости от назначенной схемы ПВТ в краткосрочной перспективе (24 недели после завершения курса

ПВТ) представлена в таблице 7: она минимальна у ПВТ с симепревивиром.

Ожидаемые затраты на применение симепревивира в дополнение к двухкомпонентной терапии ПР по сравнению с ПР без симепревивира и с другими ИП в дополнение к ПР у пациентов с ХГС генотипа 1, не ответивших на предшествующую ПВТ, представлены в таблице 8, результаты анализа «затраты-эффективность» — в таблицах 9 и 10.

В таблице 9 представлен расчет соотношения «затраты/эффект» для каждой схемы ПВТ. Выявлено снова, что стоимость года сохраненной жизни максимальна при применении ПВТ с боцепревивиром и далее убывает в ряду: ПВТ с теллапревивиром, симепревивиром, ПР.

Результаты анализа демонстрируют, что для пациентов с неудачей предшествующей ПВТ стоимость курса лечения схемой с симепревивиром:

Исходы терапии	СМВ+ПР	БОЦ+ПР	ТВР+ПР	ПР
УВО, %	60,40	55,74	59,25	16,71
Число сохраненных лет жизни	16,016	15,942	15,997	15,320

Таблица 6.
Эффективность сравниваемых схем (результаты моделирования).

Показатель	СМВ+ПР	БОЦ+ПР	ТВР+ПР	ПР
УВО, %	60,40	55,74	59,25	16,71
Затраты на ПВТ (0-72 недели)*, руб.	1 049 587	1 616 170	1 339 512	592 951
Стоимость достижения УВО у 1 пациента, руб.	1 737 727	2 899 479	2 260 780	3 368 945

Таблица 7.

Затраты на достижение УВО у 1 пациента с ХГС генотипа 1 с опытом ПВТ при применении различных схем терапии.

Примечание:

*При расчете данного показателя соотношения «затраты/эффект» учитывались только затраты на 72 недели, поскольку достижение УВО оценивалось за этот период времени.

Таблица 8.

Затраты, связанные с применением различных схем ПВТ на 1 пациента, руб.

Категория затрат	СМВ+ПР	БОЦ+ПР	ТВР+ПР	ПР
0-72 недели (в процессе ПВТ)	1 049 587	1 616 170	1 339 512	562 951
ЛП, в том числе:	1 004 985	1 561 847	1 287 216	512 867
ИП	638 545	1 100 395	840 835	-
ПР	366 440	461 452	446 381	512 867
Обследование перед назначением ПВТ	13 718	13 718	13 718	13 718
Мониторинг в процессе ПВТ	26 209	31 751	30 806	31 920
Нежелательные явления ПВТ	4 675	8 853	7 772	4 446
72 недели – время жизни (неблагоприятные события в исходе гепатита С)	445 972	484 411	455 450	806 256
УВО, F0-F2	545	503	535	151
УВО, F3	467	431	458	129
УВО, F4	59 099	54 538	57 974	16 352
F0-F2	4 389	4 906	4 517	9 233
F3	4 375	4 890	4 502	9 202
F4	235 156	262 838	241 982	494 617
Декомпенсированный цирроз печени	80 341	89 799	82 673	168 986
Гепатоцеллюлярная карцинома	27 601	29 015	27 950	40 852
Трансплантация печени	5 761	6 354	5 907	11 320
Посттрансплантационный период	28 237	31 137	28 952	55 414
Общие затраты	1 495 560	2 100 580	1 794 963	1 369 207

Таблица 9.

Соотношение «затраты/эффект» для каждой из рассматриваемых схем (руб. на год жизни).

Показатель	СМВ+ПР	БОЦ+ПР	ТВР+ПР	ПР
Число сохраненных лет жизни	16,016	15,942	15,997	15,320
Общие затраты, руб.	1 495 560	2 100 580	1 794 963	1 369 207
Затраты на год сохраненной жизни, руб.	93 379	131 764	112 296	89 374

Таблица 10.

Результаты анализа клинико-экономической эффективности сравниваемых схем терапии.

Примечание:

* В ячейках, где вместо цифр стоит подпись «Доминирует» схема СМВ+ПР является менее затратной и более эффективной, что делает расчет ICER бессмысленным.

Показатель	СМВ+ПР	Препараты сравнения		
		ТВР+ПР	БОЦ+ПР	ПР
Стоимость курса лечения лекарственным препаратом	1 004 985	1 287 216	1 561 847	512 867
Разница в стоимости курса лечения по сравнению с симепревиrom, %		-22%	-36%	+96%
Затраты на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи	1 495 560	1 794 963	2 100 580	1 369 207
Инкрементные (дополнительные) затраты, руб.	-	-299 403	-605 021	126 353
Инкрементные затраты, разница с симепревиrom в %		-17%	-29%	+9%
Инкрементные (дополнительные) годы жизни	-	0,018	0,074	0,695
Показатель «затраты/эффективность» ICER, руб. на 1 год сохраненной жизни	-	СМВ+ПР доминирует*	СМВ+ПР доминирует*	181 731

Таблица 11.

Количественная оценка клинико-экономической эффективности препарата симепревиrom по сравнению с препаратом теллапревиrom.

Критерии оценки	Результат оценки	Процент отклонения	Шкала оценки (баллы)
Представленная стоимость курса лечения лекарственным препаратом	Ниже стоимости лечения препаратом сравнения	20 – 40	+ 2
Преимущества по клинико-экономической эффективности лекарственного препарата с препаратами сравнения (по каждому из представленных или найденных самостоятельно исследований)	Применение лекарственного препарата приводит к снижению общих затрат (указать отдельно прямые и косвенные затраты) на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (влияние на бюджет)	до 20	+ 2
	Оценка затрат и эффективности (отношение показателя лекарственного препарата и препаратов сравнения)	снижение показателя	+ 1
Итоговая оценка клинико-экономической эффективности лекарственного препарата			+5

- ниже стоимости лечения теллапревиром+ПР на 22%;
- ниже стоимости лечения боцепревиром+ПР на 36%;
- выше стоимости лечения ПР на 96%.

С учетом оценки потенциального влияния на бюджет РФ, выделяемый на лечение больных с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ, лечение схемой с симепревиrom позволит:

- снизить общие затраты (прямые затраты) на 17% по сравнению с применением схемы с теллапревиром+ПР;
- снизить общие затраты (прямые затраты) на 29% по сравнению с применением схемы с боцепревиром+ПР;
- увеличить общие затраты (прямые затраты) на 9% по сравнению с применением схемы с ПР.

При сравнении показателей соотношения «затраты/эффективность» схема с симепревиrom является более дешевой и более эффективной терапией по сравнению с теллапревиром и боцепревиром, дополнительные затраты по сравнению с терапией ПР и показатель ICER на год сохраненной жизни составляют 126 353 руб. и 181 320 руб. соответственно.

При этом, согласно рекомендациям комиссии Всемирной организации здравоохранения по макроэкономике, пороговый показатель готовности платить за достижение эффекта можно сравнивать с величиной ВВП на душу населения, при этом, в качестве критерия достижения эффекта ВОЗ предлагает использовать годы жизни с поправкой на

нетрудоспособность (disability-adjusted life years, DALY), а порогом готовности платить для стран с высоким ВВП считать величину, равную трем ВВП на душу населения. Число лет сохраненной жизни не является эквивалентом DALY, однако идеологически представляется возможным в РФ сравнивать стоимость года сохраненной жизни с величиной ВВП, так как продолжительность жизни в нашей стране рассматривается обычно как более важный критерий, чем качество жизни. Трехкратный ВВП на душу населения для РФ в 2013 году составлял 1 756 030 руб. (расчет по данным международного валютного фонда и центрального банка РФ). Таким образом размер ICER на год сохраненной жизни для симепревиrom по сравнению с ПР можно считать приемлемым с экономической точки зрения.

С учетом того, что препарат теллапревир входит в ПЖНВЛП для медицинского применения на 2015 год [29], согласно методике, приведенной в постановлении правительства [28] была проведена количественная оценка клинико-экономической эффективности препарата симепревир по сравнению с препаратом теллапревир (табл. 11).

Итоговая оценка клинико-экономической эффективности препарата симепревир составляет +5 баллов, что позволяет рекомендовать препарат для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Обсуждение полученных результатов

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что использование симепревиrom в комбинации с ПР по сравнению с теллапревиром или боцепревиром в комбинации с ПР и с двойной терапией ПР у пациентов, имеющих неудачный опыт ПВТ, экономически оправдано. Все схемы трехкомпонентной терапии требуют дополнительных затрат по сравнению с лечением пегилированными интерферонами и рибавирином, при этом схема СМВ + ПР обходится дешевле других трехкомпонентных схем, и дополнительные затраты представляются приемлемыми для здравоохранения с учетом повышения эффективности лечения.

Тем не менее, наше исследование не лишено определенных ограничений. В частности моделирование исходов на длительный срок в отсутствие объективных данных всегда сопряжено с некоторой неопределенностью и требует принятия ряда допущений. Так, для оценки затрат на терапию НЯ от ПВТ расчеты проводились на основе результатов опроса экспертов, которые, как обычно, выявили большую вариабельность тактики ведения больных при возникновении анемии, нейтропении, сыпи и зуда. Однако в сложившихся условиях это был оптимальный способ учета затрат на коррекцию НЯ от ПВТ в реальной практике российского здравоохранения. Ряд ограничений нашего исследования связан с необходимостью использовать различные источники информации о ценах на медицинские услуги. Например, в связи с отсутствием в тарифах ОМС г. Москвы сведений о стоимости количественного анализа вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С), проведение которого обязательно перед

назначением ПВТ и для мониторинга эффективности проводимой терапии, мы вынуждены были использовать цены коммерческих лабораторий INVITRO.

Следует отметить, что экономическое бремя ХГС складывается не только из средств здравоохранения, но и в значительной мере из экономического ущерба обществу из-за временной и постоянной нетрудоспособности и преждевременной смертности, в нашем анализе имеет место недооценка затрат с позиции общества в целом (не учитываются немедицинские и косвенные затраты). Не исключено, что комплексные экономические потери, обусловленные помимо перечисленных выше, утратой трудоспособности и преждевременной смертью от осложнений ХГС, могут превышать затраты на ПВТ и полностью или в значительной степени покрывать издержки на достижение пациентом с ХГС генотипа 1 целевых значений УВО и дополнительные затраты на сохраненный год жизни.

Результаты нашего исследования, как следует из описания характеристик, включенных в модель пациентов, распространяются на инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1 без полиморфизма Q80K, так как имеющиеся данные позволяют утверждать, что именно эта популяция является наиболее характерной для РФ.

Мы не нашли ни отечественных, ни зарубежных опубликованных исследований по изучению затратной эффективности симепревиrom в комбинации с ПР в сравнении с другими ИП. В зарубежных исследованиях других ИП (боцепревиrom и теллапревиrom в комбинации с ПР у пациентов, не

ответивших на предшествующую ПВТ) трехкомпонентная терапия требует больших затрат даже с учетом расходов на лечение неблагоприятных исходов ХГС, но расценивается как затратно-эффективная альтернатива ПР благодаря невысокому значению показателя приращения затрат, который в экономически развитых странах обычно определяется стоимостью года сохраненной качественной жизни [8, 9]. Среди отечественных исследований изучался боцепревир в комбинации с ПР по сравнению с двухкомпонентной терапией ПР при проведении повторного курса ПВТ [30]; рассчитывались стоимости предотвращенных неблагоприятных исходов ХГС в долгосрочной перспективе (25 лет) при применении сравниваемых схем. Несмотря на тот факт, что не было показано экономии при применении боцепревира авторы трактовали

дополнительные расходы на трехкомпонентную терапию с ИП и ПР как приемлемые.

Мы не использовали в расчетах число лет качественной жизни (хотя базовая модель позволяет это сделать), так как отечественных данных о качестве жизни пациентов с ХГС в различных состояниях здоровья, полученных с помощью подходящего для расчета полезности опросника, нет, а целесообразность использования самого показателя числа лет сохраненной качественной жизни в качестве единого критерия оценки эффективности технологий в фармакоэкономическом анализе подвергается сомнению [31].

Таким образом, выводы нашего исследования в целом совпадают с результатами других авторов, изучавших трехкомпонентную терапию ХГС в сравнении с ПР.

Выводы

1. Прогнозируемая в модели частота достижения УВО при применении симепревира в комбинации с ПР у пациентов с ХГС генотипа 1, не ответивших на предшествующую ПВТ, существенно выше по сравнению с двухкомпонентной терапией ПР и несколько больше в сравнении со схемами «телапревир в комбинации с ПР» и «боцепревир в комбинации с ПР»; прогнозируемое число лет сохраненной жизни при применении симепревира в комбинации с ПР также максимально в сравнении с другими рассматриваемыми схемами терапии.
2. Соотношение «затраты/эффект» — стоимость достижения УВО у одного пациента с ХГС генотипа 1 без полиморфизма Q80K, не ответившего на предшествующее лечение, — минимальна для схемы «симепревир + ПР» в сравнении с другими рассматриваемыми (боцепревир+ПР, телапревир+ПР, ПР).
3. Применение симепревира в дополнение к двухкомпонентной терапии ПР по сравнению с ПР

без симепревира в лечении ХГС генотипа 1 у пациентов без полиморфизма Q80K с опытом ПВТ является более эффективным вариантом лечения, однако требует дополнительных затрат; дополнительные затраты на дополнительно сохраненный год жизни (показатель приращения эффективности затрат) составляют 181,73 тыс руб., что является приемлемым с экономической точки зрения для российского здравоохранения, не превышая суммы, эквивалентной 3 ВВП на душу населения в год.

4. Итоговая оценка клинико-экономической эффективности препарата симепревир, выполненная по методике, предложенной постановлением правительства РФ № 871, составляет +5 баллов, что позволяет рекомендовать препарат для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Литература

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.03.2013 N 9 «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.05.2013 N 28542)
2. Отчет «Стоимость отдаленных осложнений хронического гепатита С» НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. 2009 год [неопублик. результаты].
3. Omelyanovsky V, Avksentieva M, Krysanov I, Ivakhnenko O. Hepatitis C burden in Russia. Value in Health. Volume 13. Number 7. 2010
4. Omelyanovsky V., Avksentieva M., Krysanov I., Ivakhnenko O. Analysis of socioeconomic burden of hepatocellular carcinoma in Russia // Medical technologies. Assessment and Choice, 2011. — № 4. — С. 22–26
5. Базин И. С., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Крысанов И. С., Ивахненко О. И. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. Медицинские технологии: оценка и выбор. — 2010. № 2. С.22–27
6. 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
7. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Якушечкина Н. А., Дудина К. Р., Шутько С. А., Козина А. Н., Сафиуллина Н. Х., Федосеева Н. В. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. № 2 (29) 2013.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisals [TA253] «Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C», 2012. (<http://www.nice.org.uk/News/Article/new-drugs-a-major-benefit-for-patients-with-chronic-hepatitis-c>)
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisals [TA252] «Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C», 2012. (<http://www.nice.org.uk/News/Article/new-drugs-a-major-benefit-for-patients-with-chronic-hepatitis-c>)
10. Ghany M. G., Nelson D. R., Strader D. B. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus

- infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease. Alexandria (VA): American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2013 Jan 11. 10 p.
11. FDA Approval. Olysio (simeprevir) for the treatment of chronic hepatitis C in combination antiviral treatment, November 2013 (<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm377234.htm>).
 12. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 685н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 N 26699)
 13. Ющук Н. Д., Ивашкин В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. (разработаны в соответствии с поручением Министра здравоохранения Российской Федерации от «06» августа 2012 г. № 68). Москва, 2014 г. с.75
 14. Taieb V., Pacou M. et al. Mixed treatment comparison (MTC) to assess the relative efficacy and safety of simeprevir in combination with peg-interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced patients infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1. AASLD/EASL Special Conference on Hepatitis C. Sept. 12–13 2014.
 15. Горяинов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;3 (5):9–12. (19).
 16. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24 (2):289–93.
 17. Zeuzem S., Berg T., Gane E. et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146 (2):430–441.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.058. Epub 2013 Nov 1.
 18. Мукомолов С. Л., Левакова И. А., Сулягина Л. Г., Синайская Е. В., Болсун Д. Д., Иванова Н. В. Современная эпидемиология гепатита С в России. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы, № 6 / 2012.
 19. Forns X., Lawitz E., Zeuzem S. et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon-a-2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE Phase III trial. 2014.
 20. Fried M. W., Buti M., Dore G. J. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013 Dec;58 (6):1918–29. doi: 10.1002/hep.26641. Epub 2013 Oct 11.
 21. Jacobson I., Dore G. J., Foster G. R. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic hCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUES-T-1, a Phase III trial. 2014.
 22. Jacobson I., Dore G. J., Foster G. R. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST-1 and 2 Phase III trials. 2014.
 23. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2008 N 2053-р (ред. от 27.12.2010) «О перечне централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств».
 24. ФАС России «Доклад о результатах оценки доступности лекарственных препаратов на основе анализа потребительских цен и ценообразования на лекарственные препараты в Российской Федерации (в том числе в разрезе субъектов Российской Федерации) и на сопоставимых рынках стран, в том числе входящих в СНГ, Европейский союз и БРИКС», 2013 г. (<http://www.fas.gov.ru/analytical-materials/?curPos=10>).
 25. Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Попцов В. Н. и соавт. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012 № 1. С. 6–15. http://www.transpl.ru/uploaded/vestnik_1_2012_web.pdf
 26. Постановление Правительства Москвы от 25.12.2012 N 799-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»
 27. Институт демографии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» Таблица смертности населения России для календарного года 2010 http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=52.
 28. Постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871. Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.
 29. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. Москва «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
 30. Ивахненко О. И., Омеляновский В. В., Хачатрян Г. Р., Реброва О. Ю., Никитин И. Г. Клинико-экономическая оценка использования альтернативных вариантов повторного курса противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом генотипа 1// *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2013. — № 2 (12) — С. 15–25.
 31. «Экономический фактор при принятии решений о применении медицинских технологий». Авксентьева М. В., Воробьев П. А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 3. С. 3–8.