

Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отёка

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России Российской Федерации, Волгоград

Резюме. Цель исследования. Оценить экономические последствия применения различных анти-VEGF препаратов у пациентов с диабетическим макулярным отёком (ДМО). *Материалы и методы.* Был проведён анализ «затраты—эффективность» и анализ «влияния на бюджет» с точки зрения бюджета системы обязательного медицинского страхования (ОМС). *Результаты.* По результатам РКИ (Protocol T) афлиберцепт требовал меньшее число интравитреальных инъекций (ИВИ) и процедур лазерной коагуляции (ЛК) как на первый год, так и сохранял тенденцию к снижению числа инъекций на второй год лечения, что привело к снижению затрат при терапии афлиберцептом на 122 819 руб. (12,7 %) на одного пациента в течение 2-х лет (1-й год — 61 632 руб., 2-й год — 61 186 руб.) в сравнении с ранибизумабом. Анализ «затраты—эффективность» показал, что афлиберцепт является «затратно-эффективным» методом лечения пациентов с ДМО по сравнению с ранибизумабом в режиме Pro Re Nata (PRN). Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при лечении с применением афлиберцепта в рамках анализируемой когорты пациентов (n=100) в течение 2-х лет в размере 12 млн руб. (1-й год — 6,163 млн руб.; 2-й год — 6,119 млн руб.). Анализ «упущенных возможностей» у когорты в 100 пациентов показал, что использование афлиберцепта при ДМО может высвободить до 216 случаев госпитализаций по профилю офтальмология в течение 2-х лет (109 случаев в 1-й год и 107 — во 2-й год). В результате чего около 14 пациентов с ДМО могут быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета. *Заключение.* Лечение ДМО с применением афлиберцепта позволяет сэкономить ресурсы системы ОМС по сравнению с использованием ранибизумаба.

Ключевые слова: диабетический макулярный отёк; ДМО; антиангиогенная терапия; анти-VEGF; ранибизумаб; афлиберцепт; интравитреальные инъекции; обязательное медицинское страхование

Для цитирования:

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отёка // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.45—55. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10050.

Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.

FGBOU VO “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Volgograd

Abstract. *The purpose of the study* is to assess the economic consequences of the use of various anti-VEGF drugs in patients with diabetic macular edema (DME). *Materials and methods.* The cost–effectiveness analysis and budget impact analysis was conducted from the payer perspective (health insurance system). *Results.* In accordance to the results from RCT (Protocol T) aflibercept required a lower number of intravitreal injections (IVI) and laser coagulations for first year and it has tendency for lower number of IVI for the second year of treatment that resulted in lower costs for aflibercept therapy by 122,819 rubles (12.7 %) per patient within first 2 years (1st year – 66,632 rubles, 2nd year – 61,186 rubles) in comparison with ranibizumab. The cost–effectiveness analysis showed that aflibercept is a “cost–effective” method of treating patients with DME compared to ranibizumab in Pro Re Nata (PRN) mode. The budget impact analysis has shown savings for the health insurance system (12 million rubles) for the analyzed patient cohort (n = 100) with aflibercept in 2 years (1st year – 6.163 million rubles; 2nd year – 6.119 million rubles). The analysis of “lost opportunities” in a cohort of 100 patients showed that the use of aflibercept in DME can free up to 216 hospitalizations within 2 years (109 cases in the 1st year and 107 in the 2nd year). As a result, about 14 patients with DME can be additionally treated with aflibercept for two years within a fixed budget. *Conclusion.* Treatment of DME with aflibercept can save resources of health insurance system compared to use of ranibizumab.

Keywords: diabetic macular edema; DME; anti-angiogenic therapy; anti-VEGF; ranibizumab; aflibercept; intravitreal injections; compulsory medical insurance

For citations:

Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:45—55. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10050.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее частых и опасных осложнений сахарного диабета (СД) и остаётся основной причиной слепоты среди населения трудоспособного возраста в большинстве развитых стран [1]. Число пациентов с СД неуклонно растёт, а прогнозируемое число пациентов с СД увеличится с 425 млн до 629 млн человек по всему миру к 2045 году [2], поэтому ДР представляет значительную медико-социальную проблему. В то же время, по данным *Zheng Y, et al.*, число пациентов с ДР может достигнуть 191 млн больных в мире к 2030 году [3].

Эпидемиология СД и ДР в Российской Федерации отражает общемировые тенденции. По данным Государственного регистра больных СД на 31 декабря 2017 года, число таких пациентов среди взрослого населения (по обращаемости в лечебные учреждения) составило около 4,5 млн человек [4], тогда как в 2010 году — около 3,1 млн человек [5]. В то же время, на конец 2016 г. распространённость ДР среди взрослых (18 лет и старше) с СД 1 типа составляет 33,3 %, а при СД 2 типа — 14,7 % [6]. При этом в 0,82 и 0,2 % случаев, соответственно, ДР приводит к формированию необратимой слепоты и тяжелой инвалидизации пациента [7].

Основным механизмом развития потери зрения у пациентов с ДР является формирование диабетического макулярного отёка (ДМО). Согласно данным популяционных исследований, распространённость ДМО варьирует от 4,2 до 7,9 % у пациентов с СД 1 типа и от 1,4 до 12,8 % у пациентов с СД 2 типа [8, 9]. Таким образом, при учёте официальных данных регистра пациентов СД, согласно которому около 4,5 млн человек страдают СД в РФ, численность популяции пациентов с ДМО может достигать 494,9 тыс. человек. Отдельно следует отметить, что вследствие того, что СД является системным заболеванием, то у 33—80 % пациентов с ДМО развивается билатеральное поражение сетчатки в зависимости от длительности СД [10, 11]. Основываясь на прогнозируемой численности пациентов с ДМО, от 658 до 891 тыс. глаз могут быть поражены данным заболеванием в Российской Федерации.

ДМО имеет неблагоприятный прогноз и может привести к потере зрения и слепоте [12]. При отсутствии лечения у 50 % пациентов в течение двух лет происходит значительное снижение остроты зрения [13, 14]. Качество жизни пациентов с СД значительно снижается при развитии ДМО [15]. Однако результаты исследований различных схем терапии показали, что своевременное лечение может повысить качество жизни пациента с ДМО [12, 16, 17]. Потеря зрения в результате ДМО ведёт не только к значительному снижению качества жизни, но и к тяжёлым экономическим последствиям [12]. Так, по данным

исследования по оценке бремени ДМО в 13 странах (*McLeod E, et al, 2015*), до 71 % общих затрат на пациентов с ДМО приходится на непрямые затраты, связанные с потерей трудоспособности пациента в связи с тяжестью заболевания [18]. При этом авторами было отмечено, что затраты на лечение заболевания с помощью лазерной коагуляции (ЛК) и анти-VEGF терапии составляют всего 17,9 % от общих затрат [18]. Стандартной терапией для лечения ДМО долгое время оставалась ЛК. В ранних клинических исследованиях ЛК показало себя эффективным методом лечения [19–25]. Тем не менее, клиническая эффективность ЛК ограничена и лишь замедляет процесс ухудшения зрения, но не улучшает его: в клиническом испытании ETDRS увеличение остроты зрения на 15 букв по шкале ETDRS отмечалось менее чем у 3 % пациентов [25]. Кроме того, ЛК обладает серьёзными побочными эффектами (дефекты поля зрения, нарушение цветового зрения, фиброз сетчатки, усиление макулярного отёка и др.) [19–24, 26].

Согласно ведущим зарубежным клиническим рекомендациям, лазерная коагуляция сетчатки больше не является стандартом терапии ДМО [26–28]. В настоящее время в качестве стандарта и первой линии терапии ДМО рассматривается применение препаратов из группы ингибиторов ангиогенеза (ИА) [26–28]. Данные препараты посредством интравитреальных инъекций вводятся непосредственно в стекловидное тело и позволяют значительно улучшить визо-функциональные и морфологические показатели сетчатки у пациентов с ДМО [29, 30]. Отдельно следует отметить, что согласно мнению экспертов, более высокие затраты на анти-VEGF терапию в сравнении с ЛК не должны перевешивать имеющиеся недостатки ЛК, и, таким образом, влиять на выбор терапии [26].

На данный момент только два препарата (ранибизумаб и афлиберцепт) из группы анти-VEGF препаратов имеют зарегистрированное показание для лечения ДМО в РФ [31, 32]. Первым ингибитором ангиогенеза, разрешённым к применению при ДМО в виде интравитреальных инъекций, был ранибизумаб [17]. Афлиберцепт был зарегистрирован в РФ в 2016 году и представляет собой человеческий, гибридный, водорастворимый белок, связывающий все изоформы VEGF-A, а также VEGF-B и PlGF (от англ. Placental Growth Factor, плацентарный фактор роста) [33].

Оба анти-VEGF препарата включены в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВП) [34] и доступны при оказании медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в круглосуточном и дневном стационаре [35].

На фоне возрастающей заболеваемости СД и роста численности пациентов с ДМО в условиях ограниченного бюджета появляется необходимость в

оптимизации расходов здравоохранения. В связи с чем, оценка экономических последствий применения различных схем терапии анти-VEGF препаратов у пациентов с ДМО является актуальной с точки зрения затрат системы ОМС, что и явилось целью данного исследования.

В соответствии с целью данной работы были определены следующие задачи исследования:

- Проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности интравитреальных инъекций (ИВИ) на основе афлиберцепта и ранибизумаба;
- Анализ затрат;
- Анализ «затраты—эффективность»;
- Анализ «влияния на бюджет»;
- Анализ «упущенных возможностей»;
- Анализ чувствительности.

Материал и методы

Сравнительная оценка эффективности и безопасности

На первом этапе исследования в ходе информационного поиска был проведён анализ сравнительной эффективности и безопасности применения анти-VEGF препаратов у пациентов с установленным диагнозом ДМО. Поиск результатов опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) афлиберцепта и ранибизумаба был осуществлён в базах данных Medline/Pubmed, eLIBRARY, а также был проведён простой информационный поиск в Google с использованием следующих ключевых терминов: “afibercept”, “ranibizumab”, “anti-VEGF”, “diabetic macular edema”, “афлиберцепт”, “ранибизумаб”, “анти-VEGF препараты”, “диабетический макулярный отёк”.

По результатам поиска было найдено 1 050 статей, среди которых были отобраны РКИ и мета-анализы. Среди обнаруженных статей было выбрано одно РКИ (Protocol T), в ходе которого сравнивали эффективность и безопасность применения ранибизумаба, афлиберцепта и бевацизумаба у 660 пациентов с ДМО в режиме PRN (от лат. Pro Re Nata, по потребности) в течение первого и второго года лечения [36, 17]. В связи с тем, что указанное исследование является единственным РКИ, которое напрямую сравнивало эффективность и безопасность препаратов, оно было выбрано в качестве основного источника информации для сравнения используемых ресурсов здравоохранения при применении различных анти-VEGF препаратов. Выбор РКИ (Protocol T) был также обусловлен тем, что режим PRN, исследуемый в рамках данного РКИ, является наиболее широко применяемым режимом анти-VEGF препаратов в реальной клинической практике [37–39].

По протоколу исследования (Protocol T), пациентам проводили первую инъекцию афлиберцепта (2,0 мг), ранибизумаба (0,3 мг) или бевацизумаба (1,25 мг) в исследуемый глаз с ДМО. Затем пациент каждые 4 недели

(±1 неделя) приходил на мониторинговый визит, на котором определялась необходимость проведения интравитреальной инъекции на основании результатов визиометрии и оптической когерентной томографии [36, 17]. Так как бевацизумаб не имеет зарегистрированного показателя для лечения ДМО в РФ, далее результаты проведённого РКИ (Protocol T) будут описаны только в разрезе сравнения афлиберцепта и ранибизумаба.

Согласно результатам исследования (Protocol T), пациентам с ДМО было сделано 9 инъекций в группе афлиберцепта и 10 инъекций в группе ранибизумаба в течение первого года. При этом было отмечено, что эффективность лечения статистически значимо выше в группе лечения афлиберцептом, чем в группе ранибизумаба (табл. 1). Улучшение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на лечении афлиберцептом составило +13,3 буквы, а на ранибизумабе +11,2 буквы ($p=0,03$).

Таким образом, как видно из табл. 1, в первый год лечения афлиберцепт обеспечивал большую клиническую эффективность при наблюдаемой тенденции к меньшему числу требуемых инъекций. Тенденция к меньшему количеству требуемых инъекций в группе препарата афлиберцепт сохранялась на втором году лечения, а именно 5 инъекций в сравнении с 6 инъекциями на ранибизумабе [17, 36].

В ходе наблюдения в рамках РКИ (Protocol T) регистрировали случаи проведения ЛК у пациентов. Согласно полученным результатам потребность в ЛК в группе афлиберцепта была на 9 % ниже в первый год терапии и на 7 % ниже во второй год (см. табл. 1).

Согласно данным опубликованного Кокрейновского обзора, афлиберцепт и ранибизумаб имеют сравнительно одинаковую безопасность [16]. Вследствие чего, затраты на лечение возникающих нежелательных явлений не были учтены в анализе затрат.

Анализ затрат

Как уже было указано ранее, афлиберцепт и ранибизумаб включены в ПЖНВЛП и доступны для лечения пациентов в рамках ППГ за счёт средств ОМС в условиях дневного или круглосуточного стационара. В связи с этим анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты системы ОМС, связанные с лечением пациентов с ДМО, которым требуется применение анти-VEGF терапии:

- Затраты системы ОМС на госпитализацию для проведения ИВИ;
- Затраты системы ОМС на госпитализацию по случаям проведения ЛК.

Для оценки затрат системы ОМС на лечение анти-VEGF препаратами были взяты медианы числа инъекций афлиберцепта и ранибизумаба по данным опубликованного РКИ (Protocol T) [17, 36]. При этом следует отметить, что использование медиан не противоречит методологическим рекомендациям проведения анализа затрат [41].

Для расчёта затрат на госпитализацию за счёт средств ОМС в круглосуточном стационаре при проведении ИВИ был использован коэффициент затратоёмкости (КЗ) для КСГ № 177 «Операции на органе зрения (уровень 5)» равный 2,11 (табл. 2), а также норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации, утверждённый ППГ на 2018 год [35]. Таким образом, затраты системы ОМС на один случай госпитализации в круглосуточный стационар по причине интравитреального введения составили 63 112 руб. Аналогично был проведён расчёт затрат системы ОМС на один случай госпитализации для ИВИ в дневном стационаре с учётом соответствующего норматива финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях дневных стационаров, КЗ для КСГ №75 «Операции на органе зрения (уровень 5)» (см. табл. 2) равный 3,84. Следовательно, затраты системы ОМС на один случай госпитализации в дневной стационар составили — 56 139 руб.

В модели было сделано допущение, что ИВИ проводится в дневном и круглосуточном стационаре в соотношении 1:1. Таким образом, средняя стоимость одного случая госпитализации по причине интравитреального введения в рамках программы ОМС составила 59 625 руб.

Дополнительно учитывались затраты системы ОМС для проведения ЛК. В рамках ОМС оказываются

два вида ЛК: панретинальная и фокальная. В связи с отсутствием опубликованных данных о распределении случаев панретинальной и фокальной ЛК у пациентов с ДМО, в ходе моделирования было сделано допущение, согласно которому применение панретинальной и фокальной ЛК проводилось в соотношении 1:1. Далее при расчётах оценивали размер тарифа на госпитализацию при проведении процедуры ЛК с учётом соответствующих КЗ для дневного и круглосуточного стационаров (см. табл. 2), а также частоты проведения ЛК у пациентов на соответствующем анти-VEGF препарате (табл. 1). Соотношение по оказанию процедуры ЛК как панретинальной так и фокальной, в рамках круглосуточного и дневного стационара было также принято как 1:1. В результате, средние затраты на лечение с применением процедуры ЛК составили 22 301 руб.

Анализ «затраты—эффективность»

По данным исследования (Protocol T), было выявлено, что афлиберцепт превосходит эффективность ранибизумаба в отношении улучшения МКОЗ. Вследствие чего, в качестве метода клинико-экономического анализа был выбран анализ «затраты—эффективность», а критерием эффективности — показатель «улучшение МКОЗ» в течение 1-го и 2-го года терапии (табл. 1).

Таблица 1

Результаты рандомизированного клинического исследования (Protocol T) по группам терапии [36, 17]

Параметр	Афлиберцепт	Ранибизумаб
Размер подгруппы (число исследуемых глаз)	224	218
Первый год терапии анти-VEGF		
Число требуемых инъекций препаратов в 1-й год	9	10
Улучшение МКОЗ в 1-й год, число букв ($p=0,03$)	13,3	11,2
Доля пациентов, кому требовалась как минимум 1 процедура ЛК в 1-й год ($p<0,001$), %	37	46
Второй год терапии анти-VEGF		
Число требуемых инъекций препаратов во 2-й год	5	6
Улучшение МКОЗ во 2-й год, число букв ($p=0,47$)	12,8	12,3
Доля пациентов, кому требовалась как минимум 1 процедура ЛК на 2-м году ($p=0,046$), %	20	27

Примечания: анти-VEGF — vascular endothelial growth factor / фактор роста эндотелия сосудов; МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения; ЛК — лазерная коагуляция; Дозировка 0,3 мг ранибизумаба не зарегистрирована на территории РФ, однако, по данным РКИ RISE и RIDE, дозировки ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг имеют эквивалентную эффективность [40].

Таблица 2

Данные для проведения анализа затрат

Название процедуры	Дневной стационар		Круглосуточный стационар	
	КСГ№	КЗ	КСГ№	КЗ
Интравитреальное введение лекарственных препаратов	75	3,84	177	2,11
Панретинальная лазерная коагуляция	73	1,95	175	1,07
Фокальная лазерная коагуляция глазного дна	71	0,96	173	0,49

Примечания: КСГ — клинико-статистическая группа, КЗ — коэффициент затратоёмкости.

Для проведения анализа «затраты—эффективность» был применён расчёт коэффициентов «затраты—эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER), которые рассчитывали с помощью следующей формулы:

$$CER_i = \frac{Cost_i^t}{Eff_i^t}, \quad (1)$$

где: CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии *i*;
Cost_i^t — средние расходы системы ОМС на одного пациента за *t*-период при применении соответствующего варианта терапии *i*;
Eff_i^t — значение критерия эффективности, измеренного за *t*-период при применении варианта терапии *i*.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» проводился с точки зрения затрат системы ОМС и учитывал только прямые медицинские затраты. Горизонт исследования составил 2 года и был обусловлен наличием данных о требуемой частоте интравитреального введения анти-VEGF препаратов только за первые два года терапии по данным сравнительного РКИ (Protocol T) [36, 17]. В связи с отсутствием опубликованных данных о численности популяции пациентов с ДМО в РФ для расчётов была использована симулируемая когорта размером 100 пациентов.

Анализ «влияния на бюджет» выполнялся по следующей формуле:

$$АВБ \text{ (руб.)} = C0 - C1, \quad (2)$$

где: АВБ (руб.) — разница в суммарных затратах системы ОМС при лечении с помощью афлиберцепта и ранибизумаба у выбранной когорты пациентов с ДМО, руб.;
C0 — суммарные затраты системы ОМС на когорту пациентов с ДМО, получающих лечение афлиберцептом, руб.;
C1 — суммарные затраты системы ОМС на когорту пациентов с ДМО, получающих лечение ранибизумабом, руб.

На основе результатов анализа «влияния на бюджет» с целью оценки полученного экономического эффекта был проведён анализ «упущённых возможностей». Было проанализировано, какое число пациентов можно дополнительно пролечить при использовании наиболее экономичной схемы терапии в рамках фиксированного бюджета. Расчёт анализа «упущённых возможностей» проводился на основе следующей формулы:

$$MFA = |АВБ| / Cost \quad (3)$$

где: MFA — результат анализа упущённых возможностей;
|АВБ| — модуль значения анализа «влияния на бюджет»;
Cost — затраты системы ОМС на лечение одного пациента за *t*-период.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности для афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, были выбраны такие факторы, как: размер тарифа на случай госпитализации для проведения ИВИ и ЛК в дневном и в круглосуточном стационарах, частота проведения анти-VEGF терапии и др. Уровень неопределённости для всех исследуемых параметров был 20 %, то есть изменение базового значения параметра составляло ±20 %.

В результате анализа чувствительности были определены параметры, которые наиболее сильно влияли на конечный результат анализа «влияния на бюджет».

Результаты

В ходе проведения настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2010, которая позволяет провести оценку экономических последствий лечения пациентов с ДМО с помощью различных схем анти-VEGF терапии.

Анализ затрат

Как было указано выше, в анализе затрат учитывали прямые медицинские затраты системы ОМС на госпитализации по причине ИВИ и ЛК у пациентов, применяющих различные варианты анти-VEGF терапии (афлиберцепт и ранибизумаб) исходя из стоимости случая оказания медицинской помощи в круглосуточном и дневном стационаре в рамках системы ОМС. Результаты анализа затрат представлены в табл. 3. Итоговые затраты системы ОМС на ведение одного пациента за 2 года с использованием афлиберцепта составляют 847 465 руб. (1-й год — 544 878 руб.; 2-й год — 302 586 руб.), затраты на лечение пациентов в группе ранибизумаба — 970 283 руб. (1-й год — 606 511 руб.; 2-й год — 363 773 тыс. руб.).

Таким образом, согласно табл. 3, лечение ДМО с применением афлиберцепта снижает прямые медицинские затраты системы ОМС на одного пациента в размере 122 819 руб. (12,7 %) в течение 2-х лет в срав-

нении с ранибизумабом. Экономия средств системы ОМС на терапии афлиберцептом обусловлена меньшим количеством инъекций и низким числом процедур ЛК среди пациентов в группе афлиберцепта.

Анализ «затраты—эффективность»

По данным исследования (Protocol T) было выявлено, что афлиберцепт превосходит эффективность ранибизумаба в отношении улучшения МКОЗ [17]. Вследствие чего были рассчитаны коэффициенты «затраты—эффективность» (табл. 4).

Результат анализа «затраты—эффективность» показал, что афлиберцепт обладает лучшим соотношением «затраты—эффективность» по сравнению с ранибизумабом в отношении улучшения МКОЗ независимо от времени наблюдения (1 или 2 года) (табл. 4).

Анализ «влияния на бюджет»

При проведении анализа «влияния на бюджет» был учтён размер симулируемой когорты равной 100 пациентам, горизонт исследования — 2 года, а также общее число случаев госпитализаций по причи-

не ИВИ и ЛК в зависимости от выбранной терапии (рис. 1). Как видно из рис. 1, в течение двух лет терапии афлиберцептом можно сэкономить до 216 случаев (100 случаев в первый год и 100 случаев во второй год за счёт ИВИ, а также 9 случаев в первый год и 7 случаев во второй год за счёт ЛК) госпитализаций по профилю офтальмология в рамках дневного и круглосуточного стационара.

Анализ «влияния на бюджет» показал, что затраты системы ОМС на лечение пациентов с ДМО ($n=100$) антиангиогенной терапией на основе афлиберцепта в течение 2-х лет составят 84,75 млн руб. Тогда как затраты системы ОМС на лечение ДМО ранибизумабом у 100 пациентов достигнут 97,03 млн руб. за 2 года (рис. 2).

Сокращение случаев госпитализаций для проведения ИВИ с применением афлиберцепта у пациентов с ДМО приводит к экономии средств системы ОМС в размере 11,93 млн руб. (рис. 3) в течение двух лет терапии при расчёте на 100 пациентов с ДМО (5,96 млн — в 1-й год, и 5,96 млн — во 2-й год), что отображено в табл. 5.

Таблица 3

Анализ затрат системы ОМС на 1 пациента при различных схемах анти-VEGF терапии, руб.

Структура затрат	1-й год	2-й год	Итого за 2 года
Афлиберцепт			
ИВИ	536 627	298 126	834 753
ЛК	8 251	4 460	12 711
Итого	544 878	302 586	847 465
Ранибизумаб			
ИВИ	596 252	357 751	954 004
ЛК	10 258	6 021	16 280
Итого	606 511	363 773	970 283
Экономия на афлиберцепте			
ИВИ	59 625	59 625	119 250
ЛК	2 007	1 561	3 568
Итого	61 632	61 186	122 819

Примечания: ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция. Источник: расчёты авторов.

Таблица 4

Оценка показателей «затраты—эффективность» для сравниваемых альтернатив

Период наблюдения	МНН	Затраты	Улучшение МКОЗ	Коэффициент «затраты—эффективность»
1-й год лечения	Афлиберцепт	544 878	13,3	40 968
	Ранибизумаб	606 511	11,2	54 153
2-й год лечения	Афлиберцепт	847 465	12,8	66 208
	Ранибизумаб	970 283	12,3	78 885

Примечание: МКОЗ — максимально корригированная острота зрения. Источник: расчёты авторов.

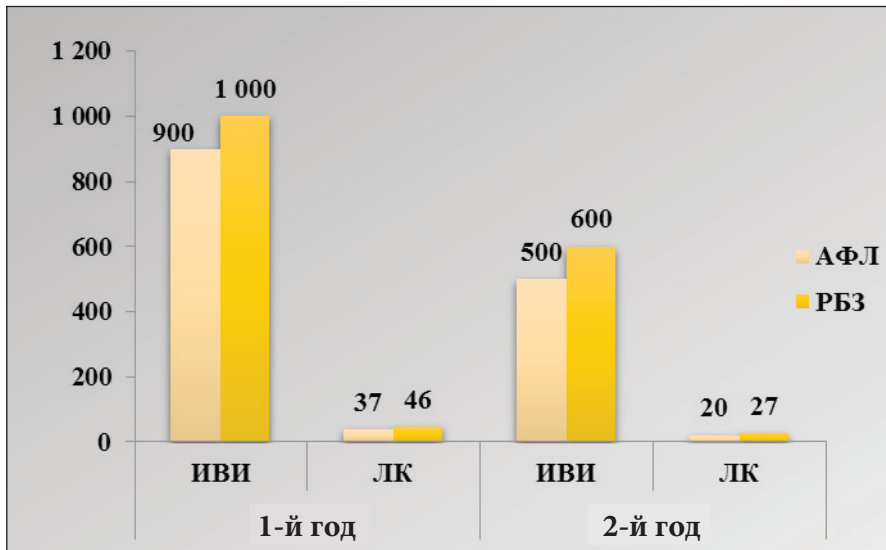


Рис. 1. Число случаев ИВИ и ЛК в зависимости от терапии в течение 1-го и 2-го года лечения анти-VEGF препаратами (у симулируемой когорты в 100 пациентов)

Примечания: АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб, ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция. *Источник:* расчёты авторов.

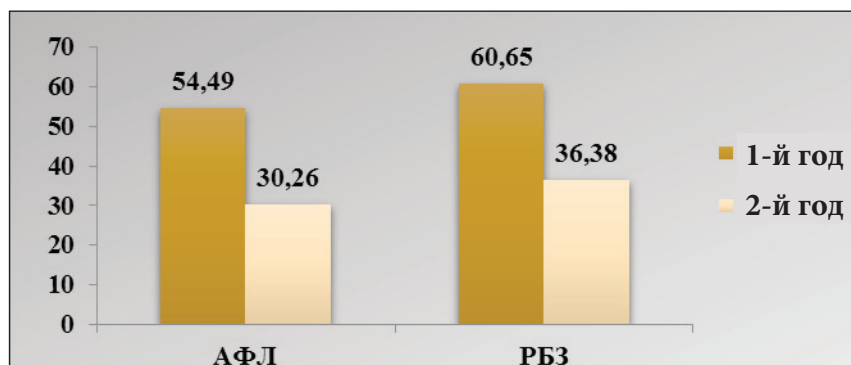


Рис. 2. Прямые затраты системы ОМС на ведение пациентов с ДМО по годам на различных вариантах антиангиогенной терапии (у симулируемой когорты в 100 пациентов), млн руб.

Примечания: АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

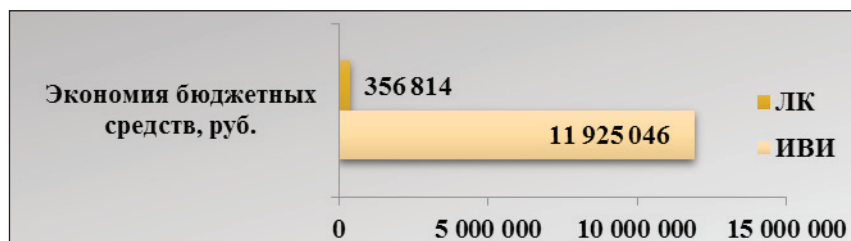


Рис. 3. Экономия денежных средств системы ОМС при использовании афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии в сравнении с ранибизумабом в течение 2-х лет (у симулируемой когорты в 100 пациентов), руб.

Примечания: ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция, АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

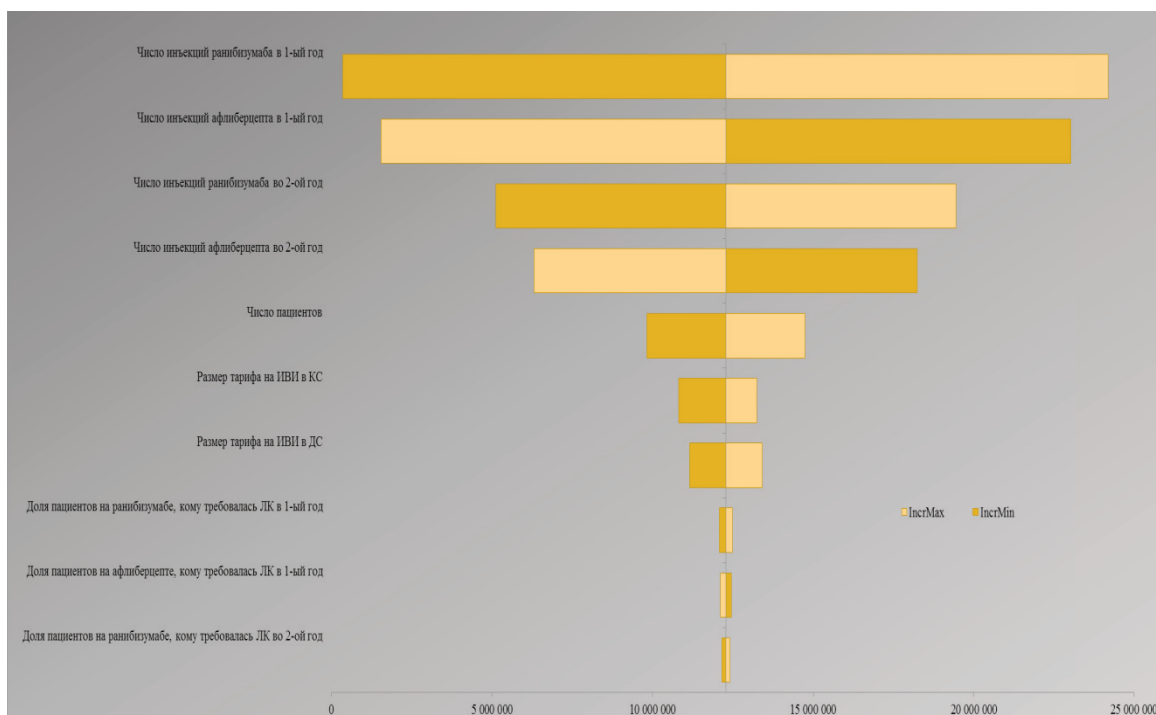


Рис. 4. Анализ чувствительности, руб.

Примечания: Incr max — значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min — значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра; КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар; ИВИ — интравитреальные инъекции; ЛК — лазерная коагуляция. *Источник:* расчёты авторов.

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» по годам, руб.

Рассматриваемый период	Структура затрат	АФЛ	РБЗ	Экономия
1-й год	ИВИ	53 662 706	59 625 229	5 962 523
	ЛК	825 132	1 025 840	200 708
	Итого	54 487 837	60 651 068	6 163 231
2-й год	ИВИ	29 812 614	35 775 137	5 962 523
	ЛК	446 017	602 123	156 106
	Итого	30 258 631	36 377 260	6 118 629

Примечания: ИВИ — интравитреальные инъекции, ЛК — лазерная коагуляция, АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

В то же время, как показано на рис. 1, применение афлиберцепта сопровождается меньшей потребностью в проведении ЛК у пациентов с ДМО в сравнении с терапией ранибизумаба. Таким образом, антиангиогенная терапия на основе афлиберцепта продемонстрировала сокращение числа госпитализаций по причине ЛК в размере 9 случаев — в первый год, и 7 случаев — во второй год в сравнении с ранибизумабом (рис. 1). Следовательно, снижение частоты госпитализаций пациентов для проведения ЛК на терапии афлиберцептом позволит сэкономить до 356,81 тыс. руб. (рис. 3) в течение 2 лет (200,71 тыс. — в 1-й год, и 156,11 тыс. — во 2-й год; табл. 5).

Таким образом, как показано в табл. 5, применение афлиберцепта приводит к экономии средств системы ОМС в размере 6 163 231 руб. и 6 118 629 руб. в 1-й год и 2-й год лечения, соответственно, в сравнении с терапией ранибизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов ($n=100$), а суммарная экономия составит 12 281 859 руб. за первые два года лечения.

Анализ «упущенных возможностей» показал, что использование афлиберцепта при ДМО, как было указано выше, может сэкономить до 216 случаев госпитализаций в течение 2-х лет по профилю офтальмология. Таким образом, с учётом требуемого количества ИВИ афлиберцепта, до 14 пациентов с ДМО могут

быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета.

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа «влияния на бюджет» был проведен одnofакторный анализ чувствительности. Как было указано ранее, уровень неопределённости был равен 20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на ± 20 % от базового уровня (детерминированного уровня).

Было изучено влияние изменения следующих параметров:

1. Размер тарифа на ИВИ в условиях дневного стационара (ДС);
2. Размер тарифа на ИВИ в условиях круглосуточного стационара (КС);
3. Количество инъекций в 1-й год (Афлиберцепт);
4. Количество инъекций во 2-й год (Афлиберцепт);
5. Количество инъекций в 1-й год (Ранибизумаб);
6. Количество инъекций во 2-й год (Ранибизумаб);
7. Число пациентов с ДМО;
8. Доля пациентов с ЛК в 1-й год (Афлиберцепт);
9. Доля пациентов с ЛК во 2-й год (Афлиберцепт);
10. Доля пациентов с ЛК в 1-й год (Ранибизумаб);
11. Доля пациентов с ЛК во 2-й год (Ранибизумаб);
12. Размер тарифа на панретиальную ЛК в условиях ДС;
13. Размер тарифа на панретиальную ЛК в условиях КС;
14. Размер тарифа на фокальную ЛК в условиях ДС;
15. Размер тарифа на фокальную ЛК в условиях КС.

По результатам анализа чувствительности были выбраны 10 параметров, которые имели высокую степень влияния на конечный результат исследования, и построена диаграмма торнадо (рис. 4.).

Результаты анализа чувствительности выявили, что экономия при использовании афлиберцепта устойчива к изменению вводных параметров (изменение числа инъекций в первый и второй год лечения, доли пациентов, требующих ЛК, а также количества пациентов).

Выводы

1. В первый год лечения афлиберцепт обеспечивал большую клиническую эффективность при наблюдаемой тенденции к меньшему числу требуемых инъекций (афлиберцепт: число ИВИ — 9, МКОЗ — +13,3 букв; ранибизумаб: число ИВИ — 10, МКОЗ — +11,2 букв). Тенденция к меньшему количеству требуемых инъекций в группе препарата афлиберцепт сохранялась на 2 году лечения (афлиберцепт: число ИВИ — 5, МКОЗ — +12,8 букв; ранибизумаб: число ИВИ — 6, МКОЗ — +12,3 букв).

2. Анализ затрат показал, что применение афлиберцепта сокращает затраты системы ОМС на одного пациента с ДМО на 122 819 руб. по сравнению с ранибизумабом (экономия 1-го года — 61 632 руб., экономия 2-ого года — 61 186 руб.), что обусловлено меньшим количеством ИВИ и процедур ЛК среди пациентов в группе афлиберцепта.
3. Анализ «затраты—эффективность» показал, что применение афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии характеризуется лучшими значениями коэффициентов «затраты—эффективность» по всем выбранным критериям эффективности.
4. Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при использовании афлиберцепта в сравнении с антиангиогенной терапией на основе ранибизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов ($n=100$) в течение 2-х лет:
 - Экономия средств системы ОМС за 1-й год при терапии афлиберцептом — 6 163 231 руб.
 - Экономия средств системы ОМС за 2-й год при терапии афлиберцептом — 6 118 629 руб.
 - Суммарная экономия за 2 года — 12 281 859 руб.
5. Анализ «упущенных возможностей» у когорты ($n=100$) продемонстрировал, что использование афлиберцепта при ДМО может высвободить до 216 случаев госпитализаций по профилю офтальмология в течение 2-х лет (109 случаев — в 1-й год, и 107 случаев — во 2-й год). В результате этого, около 14 пациентов с ДМО могут быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета при использовании афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии вместо ранибизумаба.
6. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов исследования к изменению величины тарифов на оказание медицинских услуг (ИВИ, ЛК), числа ИВИ, а также количества пациентов при условии, что анти-VEGF терапия будет проводиться только на один глаз. Таким образом, схема терапии больных с ДМО с применением афлиберцепта по сравнению с использованием ранибизумаба требует меньшего количества госпитализаций и приводит к экономии средств системы ОМС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке (спонсорстве) Акционерного общества «Байер» (107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2). Акционерное общество «Байер» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN-код: 7005-7846

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Саласюк Алла Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-код: 2651-2916

к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Барыкина Ирина Николаевна

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 5894-7499

к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Смирнова Виктория Олеговна

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

SPIN-код: 4601-9910

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Попова Екатерина Андреевна

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

SPIN-код: 6983-1086

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Nedogoda Sergey*Corresponding author*

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN code: 7005-7846

D.M., professor, Head of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Salasyuk Alla

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN code: 2651-2916

Ph.D., assistant of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Barykina Irina

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN code: 5894-7499

Ph.D., associate professor of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Smirnova Victoria

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

SPIN code: 4601-9910

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Popova Ekaterina

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

SPIN code: 6983-1086

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Литература / References

- Pearce I, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct 2. DOI: 10.1111/dom.13550
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edition; 2017.
- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012 Sep-Oct;60(5):428–31. DOI: 10.4103/0301-4738.100542
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №3. — С.144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus.* 2018;21;3:144–159. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9686
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. (2015). National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2015;18(3):5–22. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>

- Aston Group. Программа клинко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ. Аналитический отчет за 2017 г. [Aston Group. *The program of clinical and epidemiological monitoring of diabetes in the territory of the Russian Federation.* Analytical report for 2017. (In Russ).]
- Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme “Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)”: results of the “Diabetes mellitus” sub-programme. *Diabetes mellitus.* 2013;16(2S):1–48. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care.* 2012; 35(3):556–64. DOI:10.2337/dc11-1909
- Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmolog.* 2018;18(1):91. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0753-y>
- Elaraoud I, Attawan A, Quhill F. Case series investigating the efficacy and safety of bilateral fluocinolone acetonide (Iluvien®) in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther.* 2016 Jun;5(1):95–104. DOI: 10.1007/s40123-016-0045-7
- Giocanti-Auregan A, Tadayoni R, Grenet T, et al. Estimation of the need for bilateral intravitreal anti-VEGF injections in clinical practice. *BMC Ophthalmol.* 2016 Aug 9;16:142. DOI: 10.1186/s12886-016-0317-y

12. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1587—97. DOI: 10.1185/03007995.2010.482503
13. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015 Sep 30;2:17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.
14. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond).* 2012 Apr;26(4):485—93. DOI: 10.1038/eye.2011.337
15. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jan;92(1):89—92.
16. Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 16;10:CD007419. DOI: 10.1002/14651858.
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1351—9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
18. McLeod E, Lovato E, Wittrup-Jensen, KU, Muston DR. (2015). Cost of Illness, Diagnosis and treatment patterns for Diabetic Macular Edema across 13 Countries. *Value in Health.* 18(3), A181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1046>
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology.* 1987 Jul;94(7):761—74.
20. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol.* 1995 Sep;113(9):1144—55.
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1447—9, 1449.e1-10. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
22. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012 Jul;8(4):274—284. DOI: 10.2174/157339912800840523
23. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 17;52(7):4314—23. DOI: 10.1167/iovs.10-6828
24. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2009 Oct;93(10):1341—4. DOI: 10.1136/bjo.2008.146712
25. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch. Ophthalmol.* [Internet]. 1985;103(12):1796—806.
26. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185—222. DOI: 10.1159/000458539
27. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye (Lond).* 2013 Feb; 27(2): 285—287. DOI: 10.1038/eye.2012.287
28. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2017.
29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2247—54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
30. Mitchell P, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):615—25. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа (афлиберцепт). [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya EHJlea (aflibercept) (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bfff6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис (ранибизумаб). [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Lucentis (ranibizumab) (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=910f363a-f4d6-4ac7-b92e-274cfd70261&t.
33. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171—185. DOI 10.1007/s10456-011-9249-6.
34. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-п. [Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 № 2323-p. (In Russ.)]
35. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of 8 December 2017 № 1492 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov» (In Russ.)]
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372:1193—1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264
37. Sugimoto M, Tsukitome H, Okamoto F, et al. Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep 11. DOI: 10.1111/jdi.12929
38. Ozkaya A, Ozveren M, Demircan A. The real life data of ranibizumab use among the diabetic macular edema patients in Turkey: Documenting the improvement with clinical optimization during three consecutive years. *Saudi J Ophthalmol.* 2018 Jul-Sep;32(3):175—179. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.04.005
39. Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, et al. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol.* 2018 Apr 18;2018:4610129. DOI: 10.1155/2018/4610129
40. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):789—801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
41. Приказ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 №185-од «Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов». [Order of FGBU «TSEKMP» of the Ministry of Health of Russia of 29 December 2017 №185-od «Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovanij lekarstvennyh preparatov» (In Russ.)]