

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отёка в России

Колбин А.С.^{1,2}, Галанкин Т.Л.¹, Калеев А.И.³

¹ – ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³ – ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Москва

Резюме. В российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения дексаметазона 0,7 мг в виде имплантата с длительным высвобождением для интравитреального введения (далее ДЕКС имплантат) при лечении диабетического макулярного отёка. *Методология.* С помощью модели «дерева принятия решений» выполнены анализы эффективности затрат с расчётом коэффициентов эффективности затрат (CER), а также инкрементальных коэффициентов эффективности и полезности затрат (ICER и ICUR). В качестве препаратов сравнения выступали ранибизумаб 10 мг/мл в виде раствора для интравитреального введения (далее ранибизумаб) и афлиберцепт 40 мг/мл, раствор для интравитреального введения (далее афлиберцепт); горизонт моделирования составил 3 года. Для оценки уровня неопределённости полученных результатов проведён вероятностный анализ чувствительности. Дополнительно выполнен анализ «влияния на бюджет». Для каждого анализа рассмотрено три сценария: основной сценарий для факичных и псевдофакичных глаз со средневзвешенными эффектами исследуемых лекарственных средств; альтернативный сценарий № 1 для псевдофакичных глаз со средневзвешенными эффектами; альтернативный сценарий №2 для псевдофакичных глаз с максимально возможными эффектами исследуемых лекарственных средств. Для оценки средневзвешенного эффекта выполнен сетевой мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых испытаний. Максимально возможные эффекты определены по отдельно взятым исследованиям, в том числе наблюдательным. *Результаты* основного сценария и альтернативного сценария № 1 показали, что препараты сравнения проигрывали ДЕКС имплантату в экономической целесообразности, т. к. имели более высокие коэффициенты CER; коэффициенты ICER и ICUR для препаратов сравнения превышали порог готовности платить. Результаты альтернативного сценария № 2 показали, что ДЕКС имплантат доминировал ранибизумаб, а в отношении афлиберцепта сохранял выигрышную позицию по коэффициентам CER, ICER и ICUR. Анализ «влияния на бюджет» показал, что использование ДЕКС имплантата в течение трёх лет позволит высвободить средства, эквивалентные дополнительному лечению 102–189 пациентов при замене ранибизумаба (зависит от сценария) или 72–286 пациентов при замене афлиберцепта (зависит от сценария). Анализ чувствительности продемонстрировал низкий уровень неопределённости для всех оценок

Ключевые слова: фармакоэкономика, математическое моделирование, диабетический макулярный отёк, дексаметазон, имплантат, Озурдекс

Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema in Russia

Kolbin A.S.^{1,2}, Galankin T.L.¹, Kaleev A.I.³

¹ – First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

² – Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ – Allergan CIS SARM, Moscow, Russia

Abstract. A health economic study was conducted under the Russian economic conditions to evaluate the feasibility of the use of dexamethasone 0.7 mg as a sustained release intravitreal implant (hereinafter, DEX implant) in the treatment of diabetic macular edema. Cost-effectiveness analyses (CEA) were performed using a decision tree model with calculation of cost effectiveness ratios (CER), as well as incremental cost-effectiveness and cost-utility ratios (ICER and ICUR). Ranibizumab 10 mg/ml, solution for intravitreal administration (hereinafter, ranibizumab), and aflibercept 40 mg/ml, solution for intravitreal administration (hereinafter, aflibercept), were used as the comparator drugs; the modeling study covered a three-year period. A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was carried out to evaluate the level of uncertainty of the obtained results. A budget impact analysis was also performed. Three scenarios were reviewed for each analysis: the main scenario for phakic and pseudophakic eyes with the weighted average effects of the study drugs; alternative scenario 1 for pseudophakic eyes with the weighted average effects; alternative scenario 2 for pseudophakic eyes with the maximum possible effects of the study drugs. A network meta-analysis of 10 randomized controlled studies (RCT) was performed to evaluate the weighted average effect. The maximum possible effects were determined based on specific studies, including observational studies. *The results* of the main scenario and alternative scenario 1 demonstrated that the comparator drugs were inferior to the DEX implant with regard to the economic feasibility, since they had higher CER; the ICER and ICUR for the comparator drugs exceeded the social willingness to pay threshold. The results of alternative scenario 2 demonstrated that the DEX implant was dominant with regard to ranibizumab, and it was superior to aflibercept with regard to the CER, ICER, and ICUR. The budget impact analysis demonstrated that a 3-year use of the DEX implant will allow to save the funds equivalent to an additional treatment of 102–189 patients if it replaces ranibizumab (depending on the scenario) or 72–286 patients if it replaces aflibercept (depending on the scenario). The sensitivity analysis demonstrated low level of uncertainty of study conclusions.

Keywords: pharmacoeconomics, mathematical modeling, diabetic macular edema, dexamethasone, implant, Ozurdex

Для цитирования:

Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отёка в России // *Качественная клиническая практика*. 2018;1: 41–52. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10037.

For citations:

Kolbin AS, Galankin TL, Kaleev AI. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya lekarstvennogo preparata deksametazon v vide implantata dlya intravitrealnogo vvedeniya pri lechenii diabeticheskogo makulyarnogo otyoka v Rossii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema in Russia. *Good Clinical Practice*] 2018;1: 41–52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10037.

Актуальность

Диабетическая ретинопатия (ДР) является ведущей причиной снижения зрения и наступления слепоты среди лиц старше 40 лет [1]. Снижение зрения, ассоциированное с ДР, как правило, обусловлено диабетическим макулярным отёком (ДМО), который выявляется у 20 % пациентов с ДР [2–6]. На протяжении более 25 лет стандарты лечения ДМО включали медикаментозный контроль сахарного диабета (контроль уровня глюкозы и артериального давления, борьба с повышенным уровнем холестерина) и фокальную/решётчатую лазеркоагуляцию микроаневризм и зон диффузного пропотевания из капиллярного русла [7]. Лазеркоагуляция сетчатки может уменьшать риск значительного снижения остроты зрения, однако у большинства пациентов не происходит восстановление утраченных зрительных функций [8–10]. Первым разрешённым в 2012 г. лекарственным средством (ЛС) для лечения ДМО стал ранибизумаб в виде раствора для внутриглазного введения 0,5 мг (клинические исследования III фазы RISE и RIDE) [11, 12]. Однако необходимость проведения ежемесячных инъекций ложится существенным бременем на пациентов. Более того, часть пациентов частично или полностью не отвечают на анти-VEGF терапию [11–13]. В исследованиях RISE и RIDE после 2 лет ежемесячных инъекций ранибизумаба выраженный макулярный отёк сохранялся в среднем у 23 % пациентов, у 40 % пациентов максимальная корригированная острота зрения не достигла 20/40 по таблице Снеллена [11, 12]. Интравитреальное введение кортикостероидов может быть эффективным при ДМО, поскольку они блокируют продукцию провоспалительных медиаторов, включая VEGF [14], ингибируют лейкостаз [15] и усиливают барьерную функцию плотных межклеточных контактов эндотелия сосудов [16]. Дексаметазон 0,7 мг в виде биодеградируемого имплантата с длительным высвобождением для интравитреального введения (далее ДЕКС имплантат) разрешён к применению в РФ для лечения макулярного отёка, вызванного окклюзией вен сетчатки, диабетического макулярного отёка, а также заднего увеита неинфекционной этиологии [17]. Предыдущие исследования продемонстрировали эффективность ДЕКС имплантата в лечении персистирующего ДМО [18, 19], ДМО, резистентного к анти-VEGF терапии [20] и ДМО

в сложных для лечения авитричных глазах [21, 22]. Целью настоящего исследования была оценка целесообразности применения ДЕКС имплантата 0,7 мг (Озурдекс, Аллерган Фармасьютикс Айэрлэнд, Ирландия), в лечении диабетического макулярного отёка в сравнении с ранибизумабом 0,5 мг (Луцентис®, Новартис Фарма АГ, Швейцария) и афлиберцептом 2 мг (Эйлеа®, Байер Фарма АГ, Германия) при помощи фармакоэкономической оценки с позиции государственной системы здравоохранения Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

Была проведена клинико-экономическая оценка на основе моделирования в соответствии с отраслевыми стандартами «Клинико-экономического исследования», применяемыми в РФ [23, 24]. Основные этапы: поиск литературы по современным методам лечения диабетического макулярного отёка, в том числе данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) (оценка действенности) и обсервационных исследований (оценка эффективности); сетевой мета-анализ действенности на основе РКИ; определение затрат; построение «дерева принятия решений» на основе выбранных критериев действенности/эффективности и исходов; была также рассмотрена возможность/целесообразность использования Марковского моделирования; анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA) и анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA) с расчётом соответствующих коэффициентов (cost-effectiveness ratio, CER, incremental cost-effectiveness ratio, ICER и incremental cost-utility ratio, ICUR); анализ «влияния на бюджет»; анализ чувствительности.

Характеристика затрат и показателей эффективности. Перечень затрат был составлен на основании данных генерального тарифного соглашения (ГТС) ОМС по г. Санкт-Петербург (http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338) и государственных закупок (<http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>): стоимость курса терапии исследуемыми ЛС; затраты на обследование перед проведением лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии; стоимость терапии нежелательных явлений. В качестве критерия эффективности использовали: действенность (efficacy),

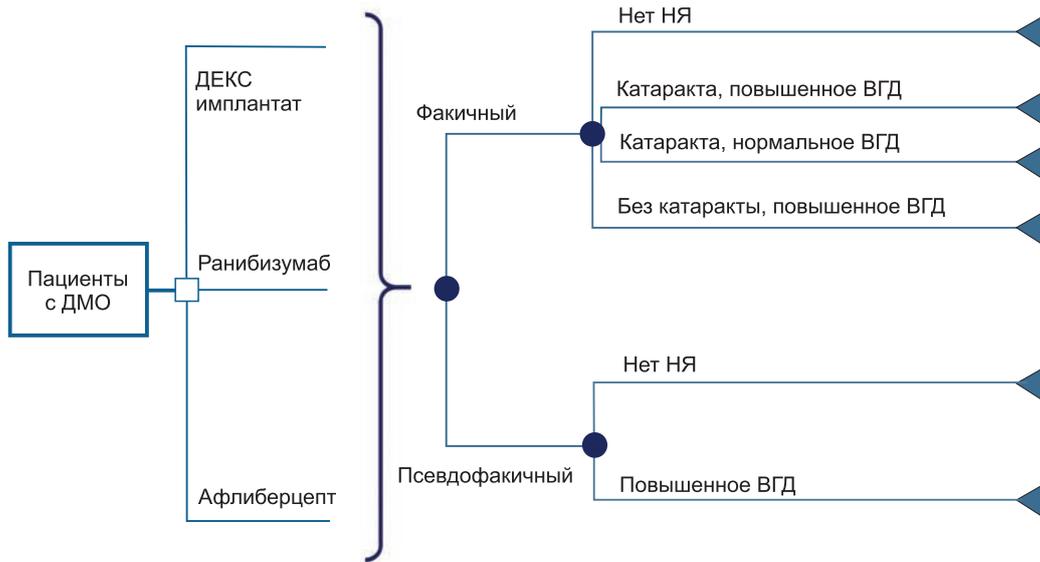


Рис. 1. Модель «дерева принятия решений» для лечения макулярного отёка сетчатки.
 Примечания: НЯ – нежелательные явления; ДМО – диабетический макулярный отёк; ВГД – внутриглазное давление; ДЕКС – дексаметазон

оцениваемая по результатам РКИ и мета-анализов; эффективность (effectiveness), оцениваемая по результатам обсервационных исследований. Клиническая оценка была проведена по параметру улучшения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 букв по шкале ETDRS (3 строки).

Структура модели. Схематическое представление модели «дерево принятия решений» для лечения макулярного отёка сетчатки представлено на рис. 1.

Всего выполнено 3 сценария моделирования:

- *Основной сценарий* с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением в модель факичных и псевдофакичных глаз.
- *Альтернативный сценарий № 1* с оценкой эффективности, по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением в модель только псевдофакичных глаз.
- *Альтернативный сценарий № 2* с оценкой «максимальной эффективности», по результатам отдельных

исследований, продемонстрировавших максимальный эффект для каждого из сравниваемых ЛС (РКИ или обсервационные исследования). В этом сценарии моделировали только псевдофакичные глаза.

Горизонт моделирования в каждом сценарии составлял 3 года. При этом сравнивались 3 стратегии лечения: Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа®.

Моделируемая популяция: пациенты с ДМО; средний возраст 62 года; доля факичных глаз до начала лечения 74 %; зрение до начала лечения — 55 букв по шкале ETDRS.

Источники данных для математического моделирования. Затраты на лечение представлены ниже (табл. 1). Они представляют собой сумму затрат на приобретение ЛС, посещения специалиста и процедуру введения. Для расчёта стоимости одной упаковки ЛС Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа® были использованы средневзвешенные контрактные цены на основании

Таблица 1

Затраты на однократное введение Озурдекса, Луцентиса, Эйлеа® и сопутствующие медицинские услуги

Услуга	Стоимость, руб.	Источник
Озурдекс 0,7 мг, упаковка	61 430,07	http://zakupki.gov.ru
Луцентис® 0,23 мг, упаковка	39 719,15	http://zakupki.gov.ru
Эйлеа® 4 мг, упаковка	51 670,43	http://zakupki.gov.ru
Интравитреальная инъекция	2 696,30	ГТС, «суррогатная» оценка
ОКТ	841,60	ГТС
Тонометрия	91,70	ГТС
Консультация окулиста	364,00	ГТС

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; ГТС — генеральное тарифное соглашение

проведённых закупок для государственных нужд (<http://zakupki.gov.ru/>). Средневзвешенная стоимость препаратов Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа® за отчётный период составила, соответственно, 61 430,07 руб., 39 719,15 руб. и 51 670,43 руб.

Стоимость интравитреальной инъекции не определена тарифами ГТС, поэтому сделано допущение, что стоимость интравитреальной инъекции не может превышать стоимость передней витректомии (верхняя «суррогатная» граница), определяемой в 2 696,30 руб.

Оценка количества интравитреальных инъекций ЛС за 3 года зависела от метода оценки эффекта. В основном сценарии и альтернативном сценарии № 1 количество интравитреальных инъекций оценивалось по РКИ, включённым в сетевой мета-анализ и длившимся не менее трёх лет. Так, количество инъекций ДЕКС имплантата взято из РКИ MEAD (единственное исследование III фазы при ДМО по препарату) [22]; количество инъекций ранибизумаба определено как средневзвешенное число по результатам РКИ RISE [11, 12], RIDE [11, 12], RESTORE extension [25, 26] и Protocol I [27, 28]; количество инъекций афлиберцепта рассчитано по схеме 2q8 (предварительные пять инъекций 2,0 мг каждые 4 нед и далее 2,0 мг каждые 8 нед), так как в РКИ VISTA и VIVID [29, 30] схема введения афлиберцепта строго соблюдалась. РКИ DRCR Protocol T, RESOLVE, DA VINCI [31–33] не использованы для оценки количества инъекций за 3 года, так как их длительность не превышала двух лет.

В альтернативном сценарии № 2 количество интравитреальных инъекций оценивалось по исследованию Escobar-Barranco J.J. и соавт., 2015 г. [21, 34–36] для дексаметазона, DRCR Protocol T для ранибизумаба и по схеме 2q8 для афлиберцепта. Результаты оценки количества интравитреальных инъекций приведены в табл. 2.

Частота НЯ. Учитывали НЯ с частотой 5 % и более. Частота НЯ для всех исследуемых ЛС взята из РКИ MEAD [22]: это единственное исследование, в котором указывали не только частоту НЯ, но и частоту терапевтических вмешательств по поводу НЯ. В модель была включена именно частота терапевтических вмешательств, т. к. далеко не все НЯ требовали дополнительного лечения. Частота терапевтических вмешательств в случае НЯ для Луцентиса и Эйлеа были взяты на уровне контрольной группы в РКИ MEAD [22], так как для Луцентиса и Эйлеа в их собственных РКИ частоты НЯ не отличались от частоты НЯ в контрольных группах (табл. 3). Средняя стоимость ЛС для снижения ВГД рассчитана на основе среднекурсовых цен препаратов тимолол, латанопрол, бринзоламид и фиксированной комбинации дорзоламид плюс тимолол. Стоимость экстракции хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы согласно ГТС составляет 16 647 руб.

Полезность (utility). В научной литературе отсутствует публикация алгоритма для оценки полезности на основании РКИ MEAD. Поэтому для расчёта ко-

Таблица 2

Количество интравитреальных инъекций за 3 года

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий, альтернативный сценарий №1	Альтернативный сценарий № 2
ДЕКС имплантат	4,1 [22]	9,6***
Ранибизумаб	19,3*	30,4 [31]
Афлиберцепт	20,0**	20,0**

Примечания: * — средневзвешенное число по результатам РКИ RISE [11, 12], RIDE [11, 12], RESTORE extension [25, 26] и Protocol I [27, 28]; ** — расчёт по схеме 2q8 (согласно РКИ VISTA и VIVID [29, 30]); *** — экстраполяция количества инъекций за 6 мес лечения в исследовании Escobar-Barranco JJ, et al., 2015 г. [34].

Таблица 3

Терапевтические вмешательства за 3 года

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий, альтернативный сценарий №1	Альтернативный сценарий № 2
Доля пациентов, которым выполнена экстракция катаракты с имплантацией линзы*		
ДЕКС имплантат	59,2 % [22]	Не применимо
Ранибизумаб	7,2 % **	Не применимо
Афлиберцепт	7,2 %**	Не применимо
Доля пациентов, которым потребовалась фармакологическая коррекция повышенного внутриглазного давления (1 курс в полгода)		
ДЕКС имплантат	41,5 % [22]	83,0 %***
Ранибизумаб	9,1 %**	9,1 %**
Афлиберцепт	9,1 %**	9,1 %**

Примечания: * — доля псевдофакических глаз до начала лечения — 26,0 % [22]; ** — соответствует группе плацебо в РКИ MEAD [22]; *** — увеличено вдвое

эффицента полезности (*utility*) было использовано регрессионное уравнение, связывающее остроту зрения и *utility*, рассчитанное на основе данных GENEVA [35]:

- для глаза с худшей ОЗ:

Полезность = 0,845461 + 0,00112*(средняя скорректированная ОЗ-60);

- для глаза с лучшей ОЗ:

Полезность = 0,708035 + 0,004036*(средняя скорректированная ОЗ-60).

В РКИ GENEVA исследовался эффект применения ДЕКС имплантата при макулярном отёке, развившимся вследствие окклюзии вен сетчатки. Кумулятивная полезность, рассчитанная для макулярного отёка вследствие окклюзии вен сетчатки может не соответствовать кумулятивной полезности для пациентов с ДМО. Но изменение кумулятивной полезности (дельта) вследствие изменения остроты зрения под действием исследуемых ЛС не будет зависеть от общего состояния больных и основного диагноза. Дельта кумулятивной полезности будет зависеть только от изменения остроты зрения. Несмотря на различия в нозологиях, данный подход следует признать валидным для расчёта инкрементального коэффициента «затраты–полезность», зависящего только от изменения остроты зрения, и не зависящего от общего состояния больного. На основании клинических данных можно допустить, что ассоциированные с лечением НЯ оказывают пре-

ходящий и незначительный эффект на полезность, поэтому могут не учитываться в модели.

Порог готовности платить (ПГП) определялся согласно рекомендации ВОЗ как трёхкратный подушевой внутренний валовой продукт и составил 1 341 308 рублей.

Сетевой мета-анализ РКИ. Поиск оригинальных РКИ. Для оценки эффекта (действенности) исследуемых ЛС при лечении ДМО был проведён поиск оригинальных РКИ в поисковых системах: PubMed, Ovid Medline и Cochrane Library.

Было выявлено 12 крупных РКИ (MEAD, RISE, RIDE, VISTA, VIVID, RESTORE, RESTORE extension, DRCR Protocol I, DRCR Protocol T, RESOLVE, DA VINCI, RETAIN) [11, 12, 22, 25–33, 36] с длительностью 1 год и более, но в анализ вошло 10 РКИ, так как РКИ RETAIN не имело ЛС сравнения (сравнивались различные дозы ранибизумаба), а РКИ RESTORE extension эксплуатировало пациентов из РКИ RESTORE. Все РКИ обладали достаточно сходными дизайнами исследования, критериями включения и невключения, и базовыми характеристиками набранных выборок больных с ДМО. Был выполнен байесовский сетевой мета-анализ (рис. 2).

Анализ чувствительности. Был проведён вероятностный анализ чувствительности с использованием имитационного моделирования Монте-Карло с 1 000

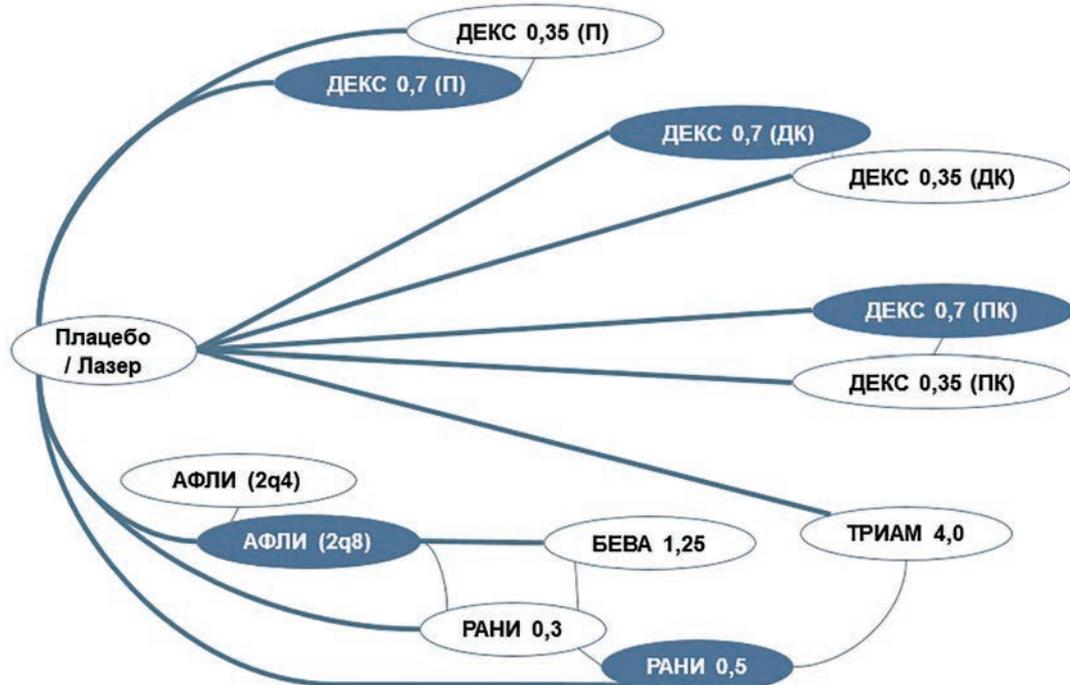


Рис. 2. Структура сетевого мета-анализа

Примечания: ДЕКС 0,7 и ДЕКС 0,35 – ДЕКС имплантат 0,7 мг и 0,35 мг соответственно; РАНИ 0,5 и РАНИ 0,3 – ранибизумаб 0,5 мг и 0,3 мг соответственно; АФЛИ 2q4 и АФЛИ 2q8 – афлиберцепт по схеме 2q4 (2 мг/4 недели) и 2q8 (предварительные пять инъекций 2 мг/4 нед и далее 2 мг/8 нед,) соответственно; БЕВА 1,25 – бевацизумаб 1,25 мг; ТРИАМ 4,0 – триамцинолон 4 мг; П – псевдофакичные глаза до начала лечения; ДК – до катаракты (МКОЗ до развития катаракты на фоне лечения в факичных глазах); ПК – после катаракты (МКОЗ после экстракции хрусталика и имплантации линзы)

итераций для оценки влияния неточности переменных на результаты исследования. В анализе чувствительности случайным образом менялись эффект, частота назначения, доля псевдофакичных глаз в начале лечения, все стоимости, доли пациентов с НЯ, а также коэффициенты регрессии для расчёта полезности. При этом для эффекта использовалось нормальное распределение с соответствующей стандартной ошибкой, для остальных переменных использовалось равномерное распределение с границами $\pm 25\%$ от исходного значения.

Результаты сетевого мета-анализа РКИ и расчёта кумулятивной полезности

Сетевой мета-анализ РКИ показал, что ДЕКС имплантат в дозе 0,7 мг обеспечивал улучшение МКОЗ на 4,8 буквы по сравнению с плацебо/лазеркоагуляцией в изначально псевдофакичных глазах, в факичных глазах улучшение составляло 2,7 буквы до развития катаракты и 2,6 буквы после экстракции хрусталика с имплантацией линзы (табл. 4). Оценка эффекта дексаметазона к концу 3-го года лечения в смешанной популяции (факичные и псевдофакичные глаза) составила 3,5 буквы. Ранибизумаб 0,5 мг обеспечивал улучшение зрения на 7,1 букву, а афлиберцепт 2 мг — на 10,2 буквы. Следует отметить, что эффект ДЕКС имплантата, по данным РКИ, может оказаться заниженным относительно эффектов ранибизумаба и афлиберцепта, так как ДЕКС

имплантат испытывался на пациентах с исходно более высокой корригированной остротой зрения, а для ранибизумаба и афлиберцепта имеются убедительные свидетельства того, что выраженность их эффекта обратно пропорциональна исходной остроте зрения (чем ниже исходная острота зрения, тем лучше эффект от лечения) [25, 39]. Тем не менее, сетевой мета-анализ выполнен без учёта поправки на исходную МКОЗ, так как не существует работ, показавших наличие связи эффекта ДЕКС имплантата и исходной МКОЗ. Таким образом, данное вероятное преимущество ДЕКС имплантата в анализе не использовано.

Результаты фармакоэкономического моделирования

Основной сценарий. Результаты анализа приведены в табл. 5. Назначение ДЕКС имплантата 0,7 мг в течение трёх лет обходилось в 274 729 руб. на пациента, в то время как стоимость ранибизумаба 0,5 мг и афлиберцепта 2 мг составляла 792 662 руб. и 1 060 918 руб. на пациента, соответственно. ДЕКС имплантат обладал наименьшим коэффициентом CER – 78 601 руб. за единицу эффективности (110 980 руб. и 104 360 руб. у ранибизумаба и афлиберцепта, соответственно). То есть стоимость затрат при достижении одинаковой эффективности для ДЕКС имплантата были минимальными. Инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR для ранибизумаба и афлиберцепта превосходили ППП

Таблица 4

Результаты сетевого мета-анализа (улучшение МКОЗ)

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий	Альтернативный сценарий № 1	Альтернативный сценарий № 2
ДЕКС имплантат (все глаза)	+3,5 буквы	Не применимо	Не применимо
ДЕКС имплантат (П)	+4,8 буквы	+4,8 буквы	+11,5 буквы [34]
ДЕКС имплантат (ДК)	+2,7 буквы	Не применимо	Не применимо
ДЕКС имплантат (ПК)	+2,6 буквы	Не применимо	Не применимо
Ранибизумаб	+7,1 буквы	+7,1 буквы	+11,4 буквы [11, 12]
Афлиберцепт	+10,2 буквы	+10,2 буквы	+13,0 буквы [31]

Примечания: П — псевдофакичные глаза до начала лечения; ДК — до катаракты (МКОЗ до развития катаракты на фоне лечения в факичных глазах); ПК — после катаракты (МКОЗ после экстракции хрусталика и имплантации линзы).

Таблица 5

Результаты фармакоэкономического моделирования, основной сценарий, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER, % итераций		
					ДЕКС имплантат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ППП
ДЕКС имплантат	274 729	78 601	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	792 662	110 980	2 130 143	39 258 845	1,1 %	0,2 %	80,8 %
Афлиберцепт	1 060 918	104 360	1 767 862	33 667 235	0,0 %	0,0 %	75,7 %

Примечания: ППП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни.

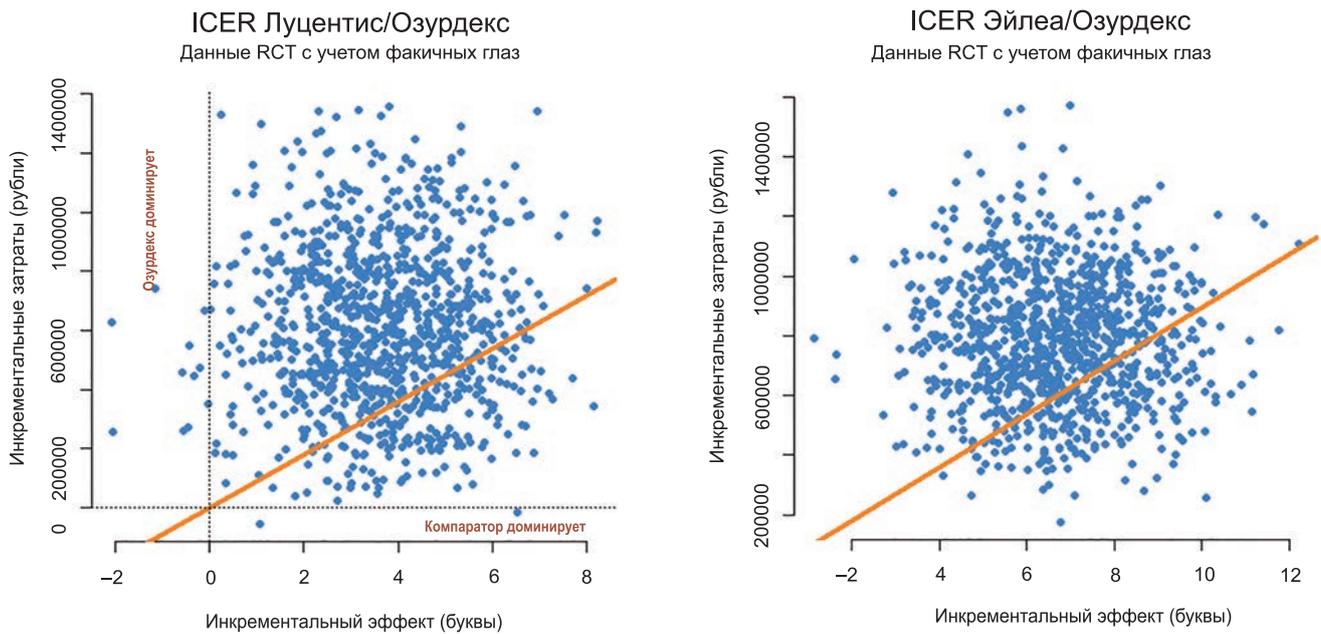


Рис. 3. Анализ чувствительности для коэффициента ICER в основном сценарии.
Примечание: наклонной линией отмечен порог готовности платить

(1 341 308 руб.). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных оценок (см. табл. 5 и рис. 3).

Дополнительно в рамках основного сценария выполнен анализ «влияния на бюджет» (табл. 6). В ре-

зультате было показано, что при 100 % лечении ДМО 100 пациентов одним из исследуемых ЛС в течение трёх лет использование ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба позволило бы сэкономить средства, на которые дополнительно можно пролечить ещё 189 человек. При использовании ДЕКС имплантата вместо афлиберцепта экономятся средства, позволяющие в течение трёх лет дополнительно лечить 286 пациентов к 100 имеющимся.

Таблица 6

Результаты анализа «влияния на бюджет», основной сценарий, горизонт — 1 и 3 года

Временной горизонт	Стратегия лечения	Экономия, руб.	Дополнительно пролеченные пациенты, чел.
1 год	ДЕКС имплантат вместо ранибизумаба	-17 264 454	+63
	ДЕКС имплантат вместо афлиберцепта	-26 206 293	+95
3 года	ДЕКС имплантат вместо ранибизумаба	-51 793 362	+189
	ДЕКС имплантат вместо афлиберцепта	-78 618 879	+286

Альтернативный сценарий № 1. Результаты анализа приведены в табл. 7. Стоимость терапии ДЕКС имплантат в течение трёх лет составила 264 791 руб. на пациента; стоимость компараторов была выше: 791 464 руб. для ранибизумаба и 1 059 719 руб. для афлиберцепта. ДЕКС имплантат, как и в основном сценарии, превосходил технологии сравнения по коэффициентам CER, а инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR для ранибизумаба и афлиберцепта превосходили ППП (1 341 308 руб.). Анализ чувствительности также подтвердил устойчивость полученных оценок (см. табл. 7 и см. рис. 3).

Таблица 7

Результаты фармакоэкономического моделирования, альтернативный сценарий № 1, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER (% итераций)		
					ДЕКС имплантат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ППП
ДЕКС имплантат	264 791	54 920	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	791 464	110 812	3 403 748	67 534 686	11,7 %	0,1 %	78,8 %
Афлиберцепт	1 059 719	104 243	2 231 065	44 267 163	0,7 %	0,0 %	86,5 %

Примечания: ЛС — лекарственное средство; ППП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни

В рамках альтернативного сценария № 1 также выполнен анализ «влияния на бюджет», показавший сходные результаты с основным сценарием: при 100 % лечении ДМО у 100 пациентов в течение трёх лет с использованием ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба можно сэкономить средства эквивалентные лечению дополнительных 188 человек, а при использовании ДЕКС имплантата вместо афлиберцепта высвободятся средства, эквивалентные лечению дополнительных 286 пациентов к 100 имеющимся.

Альтернативный сценарий № 2. В РКИ MEAD ДЕКС имплантат продемонстрировал улучшение остроты зрения в целой популяции всего на 3,5 буквы, при этом среднее число инъекций за 3 года составило 4,1, то есть 0,7 инъекций каждые 6 мес. Максимальное увеличение МКОЗ достигается через 3 мес после инъекции Озурдекса, после чего эффект начинает снижаться, в связи с чем в реальной практике врачи имеют тенденцию вводить ДЕКС имплантат чаще, чем 1 раз в полгода [34–36, 40, 41]. Альтернативный сценарий № 2 был выполнен с целью оценить затраты, наблюдаемые при достижении максимальной эффективности препаратов, связанной с интенсивным инъекционным режимом, для расчёта предельных затрат здравоохранения. В обсервационном исследовании Escobar-Barranco J.J., et al. [34] ДЕКС имплантат продемонстрировал увеличение МКОЗ на 11,5 букв при 1,6 инъекций/6 мес. Максимальный эффект ранибизумаба достигнут в РКИ RIDE — 11,4 буквы при 5,1 инъекциях/6 мес. Максимальный эффект афлиберцепта достигнут в РКИ Protocol T — 13 букв при режиме 2q8 (~3,5 инъекции/6 мес.). Длительность работы Escobar-Barranco J.J., et al [41] составила 6 мес, число инъекций 1,6, что даёт 9,6 инъекций за 3 года. Длительность РКИ RIDE — 36 месяцев, число инъекций 30,4. Длительность РКИ Protocol T — 24 мес, число инъекций 14, что соответствует строгому соблюдению режима 2q8, таким образом, на 36 мес должно быть 20 инъекций. Предполагается, что эффективность с течением времени не меняется.

Фармакоэкономический анализ выполнен только для псевдофакических глаз. Доля пациентов, требующая

коррекции повышенного ВГД при назначении ДЕКС имплантата, была увеличена в 2 раза для компенсации более частого инъекционного режима.

Результаты анализа приведены в табл. 8. Затраты на ДЕКС имплантат значительно выросли и за 3 года составили 617 308 руб. на пациента, однако также выросли и затраты на ранибизумаб до 1 246 311 руб. на пациента, стоимость афлиберцепта по схеме 2q8 практически не изменилась и составила 1 059 719 руб. на пациента. ДЕКС имплантат, как и прежде, превосходил технологии сравнения (ранибизумаб и афлиберцепт) по коэффициенту CER — 53 679 руб., 109 326 руб. и 81 517 руб. соответственно. Более того, ДЕКС имплантат доминировал ранибизумаб как по показателю эффективности, так и по инкрементальному показателю полезности (ДЕКС имплантат имел меньшую стоимость при большей эффективности и большей полезности). Афлиберцепт продолжал превосходить ДЕКС имплантат по эффективности и полезности, но, как и прежде, имел больший показатель CER и демонстрировал высокие инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR, которые многократно превосходили ПГП (1 341 308 руб.). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных оценок, более того, в 50 % итераций ДЕКС имплантат доминировал над ранибизумабом, а в 41 % итераций доминировал над афлиберцептом (табл. 9). В более чем 17 % итераций ДЕКС имплантат проигрывал компараторам в эффективности и полезности, однако инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR при этом оказывались выше порога готовности платить, а значит, оставались экономически нецелесообразными по сравнению с ДЕКС имплантатом (табл. 8). Вероятность же доминирования у препаратов сравнения была крайне мала и составила 0,3 % для ранибизумаба и 3,0 % для афлиберцепта (табл. 8).

Анализ «влияния на бюджет» в рамках альтернативного сценария № 2 показал, что при 100 % лечении ДМО 100 пациентов в течение трёх лет одним из исследуемых ЛС использование ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба позволило бы сэкономить средства, на которые дополнительно можно пролечить ещё 102 человека. При использовании ДЕКС имплантата

Таблица 8

Результаты фармакоэкономического моделирования, альтернативный сценарий № 2, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER (% итераций)		
					ДЕКС имплантат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ПГП
ДЕКС имплантат	617 308	53 679	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	1 246 311	109 326	ДЕКС имплантат доминирует	ДЕКС имплантат доминирует	50,2 %	0,3 %	17,2 %
Афлиберцепт	1 059 719	81 517	4 424 113	87 780 016	41,0 %	3,0 %	17,8 %

Примечания: ЛС — лекарственное средство; ПГП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни

вместо афлиберцепта экономятся средства, позволяющие в течение трёх лет дополнительно лечить ещё 72 пациента к 100 имеющимся.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения ДЕКС имплантата в терапии ДМО. Модель представлена в виде «дерева решений» и включает прямые затраты на лечение и коррекцию нежелательных явлений. На основе модели проведены анализ «затраты–эффективность» (эффект — улучшение МКОЗ (максимальная корригированная острота зрения) в буквах), анализ «затраты–полезность», а также анализ «влияния на бюджет». Всего выполнено 3 сценария моделирования: сценарий с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением пациентов как с изначально факичными, так и с псевдофакичными глазами. Данный сценарий является основным. Альтернативный сценарий № 1 с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением пациентов только с псевдофакичными глазами. Альтернативный сценарий № 2 с оценкой максимальной эффективности по результатам обсервационных исследований и РКИ с включением пациентов только с псевдофакичными глазами. Горизонт моделирования в каждом сценарии составлял 3 года. При этом сравнивались три стратегии лечения: Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа®. Во всех сценариях было показано, что использование стратегии лечения ДЕКС имплантатом превосходит стратегии лечения ранибизумабом и афлиберцептом по соотношению цена — эффективность. Результаты анализа «влияния на бюджет» в основном сценарии показали, что использование ДЕКС имплантата позволит в значительной мере сэкономить бюджетные средства в размерах, на которые в течение трёх лет можно дополнительно лечить ещё 189 (при замене ранибизумаба) и 286 (при замене афлиберцепта) пациентов. В альтернативных сценариях использование ДЕКС имплантата приводило к экономии средств, позволяющих в течение трёх лет дополнительно лечить от 102 до 188 пациента при замене ранибизумаба или от 72 до 286 пациента при замене афлиберцепта. Результаты многофакторного анализа чувствительности подтверждают устойчивость результатов, полученные во всех сценариях.

Выводы

1. ДЕКС имплантат 0,7 мг является экономически целесообразной стратегией лечения пациентов с ДМО в России согласно анализам «затраты–эффективность» при сравнении с ранибизумабом 0,5 мг и афлиберцептом 2 мг в основном и первом альтернативном сценариях.
2. Инкрементальные коэффициенты «затраты–эффективность», а также «затраты–полезность» для

ранибизумаба и для афлиберцепта в значительной мере превышают порог готовности платить.

3. Использование ДЕКС имплантата в приведённых исследованиях реальной клинической практики с частотой более 1 инъекции за полгода (кратность инъекций превышает рекомендованную в одобренной инструкции по применению препарата) делает этот препарат ещё более экономически эффективным и позволяет доминировать над ранибизумабом.

4. Анализ чувствительности продемонстрировал низкий уровень неопределённости для вышеуказанных оценок.

Ограничения исследования

Работа имеет ряд ограничений, связанных с допущениями, выполненными до начала математического моделирования. Из-за невозможности определить стоимость процедуры интравитреальной инъекции сделано допущение, что её стоимость не может превышать стоимость передней витректомии (верхняя суррогатная граница), определяемой в 2 696,30 руб. При выполнении сетевого метаанализа сделано допущение о незначительном влиянии фотокоагуляции на остроту зрения, а также о незначимости колебаний МКОЗ после 6 мес от начала терапии. Вероятностный анализ чувствительности выполнен с допущением о нормальности распределения факторов в случае, если по ним имелись соответствующие публикационные данные (среднее значение с заданным стандартным отклонением). Если допущение о нормальности распределения фактора было несостоятельным или данные о среднем арифметическом и/или стандартном отклонении отсутствовали, фактор симулировали с помощью равномерного распределения в границах $\pm 25\%$ от его значения, использованного в основном сценарии. При оценке полезности использован алгоритм на основании данных GENEVA [35], так как соответствующий алгоритм, основанный на данных РКИ MEAD, не опубликован. Допускалось, что НЯ оказывают преходящий и незначительный эффект на полезность, поэтому могут не учитываться в модели.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за их финансовую поддержку данного исследования. Колбин А.С. и Галанкин Т.Л. не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию этой статьи. Калеев А.И. — менеджер по ценообразованию и государственным программам здравоохранения ООО «Аллерган СНГ САРЛ».

Участие авторов. Колбин А.С., Галанкин Т.Л. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia

Галанкин Тимофей Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-код: 7808-0586

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Galankin Timofey

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN code: 7808-0586

FGBOU VO First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg;

Candidate of Medical Sciences, Head of the laboratory of pharmacoepidemiology and pharmacokinetics in the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Калеев Андрей Игоревич

ORCID ID: 0000-0001-5967-936X

Менеджер по ценообразованию и государственным программам здравоохранения, ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Москва

Kaleev Andrey

ORCID ID: 0000-0001-5967-936X

LLC "Allergan CIS SARM", Moscow

Pricing manager and the state programs of public health services, LLC "Allergan CIS SARM", Moscow

Литература

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122:552–563.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35:556–564.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54:1–32.
4. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009; 116:73–79.
5. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:10836–10841.
6. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999; 14:223–232.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009; 32:S13–S61.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103:1796–1806.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008; 115:1447–1459.
10. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improvement and worsening of

visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010; 117:946–953.

11. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012; 119:789–801.

12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013; 120:2013–2022.

13. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013; 120:1057–1063.

14. Wang K, Wang Y, Gao L, et al. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:1541–1546.

15. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1440–1444.

16. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem.* 2002; 80:667–677.

17. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:80–86.

18. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:289–296.
19. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1423–1428.
20. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014; 34:719–724.
21. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011; 31:915–923.
22. Boyer DS, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1904–14.
23. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, «Об утверждении отраслевого стандарта “клинико-экономические исследования. Общие положения”» от 27 мая 2011 года.
24. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013; 42.
25. Mitchell P, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118:615–625.
26. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2014; 121(5):1045–1053.
27. Elman MJ, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 609–614.
28. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):375–81.
29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014; 121:2247–2254.
30. Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122(10):2044–2052.
31. Wells JA, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351–1359.
32. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11):2399–2405.
33. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1658–1665.
34. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015; 233(3–4):176–85.
35. Guigou S, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. DOI: 2015; 10.1159/000381356.
36. Matonti F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26(6):e173.
37. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1134–1146.
38. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study, Br J Ophthalmol, 2016; 100(6):787–95.
39. Dugel PU, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10: 1103–1110.
40. Fong DS, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(4):469–80.
41. Parcella E, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1423–1428.

References

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:552–563.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35:556–564.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54:1–32.
4. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116:73–79.
5. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:10836–10841.
6. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999; 14:223–232.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009; 32:S13–S61.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796–1806.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115:1447–1459.
10. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117:946–953.
11. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119:789–801.
12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013; 120:2013–2022.
13. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013; 120:1057–1063.
14. Wang K, Wang Y, Gao L, et al. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31:1541–1546.
15. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1440–1444.
16. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*. 2002; 80:667–677.
17. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:80–86.
18. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:289–296.
19. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1423–1428.
20. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014; 34:719–724.
21. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011; 31:915–923.
22. Boyer DS, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1904–14.
23. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, «Об утверждении отраслевого стандарта “клинико-экономические исследования. Общие положения”» от 27 мая 2011 года. [Ministry of Health of the Russian Federation,

"An approval of the industry standard "Clinico-economic researchs. General provisions" dated may 27, 2011] (In Russ)

24. Osnovnye ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Pod. red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moskva: Izdatel'stvo OKI, 2013. 42 s.: il. [The main concepts in the evaluation of medical technologies: method. benefit. Under. Red. Colbin AS., Zyryanov SK., Belousov DYU. Moscow: Publisher OCI, 2013; 42] (In Russ)

25. Mitchell P, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118:615–625.

26. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2014; 121(5):1045–1053.

27. Elman MJ, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):609–614.

28. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):375–81.

29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014; 121:2247–2254.

30. Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122(10):2044–2052.

31. Wells JA, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–1359.

32. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11):2399–2405.

33. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1658–1665.

34. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015; 233(3–4):176–85.

35. Guigou S, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. DOI: 2015; 10.1159/000381356.

36. Matonti F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26(6):e173.

37. Haller JA, Bandello F, Belfort RJ, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1134–1146.

38. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study, *Br J Ophthalmol*, 2016; 100(6):787–95.

39. Dugel PU, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10:1103–1110.

40. Fong DS, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(4):469–80.

41. Parcella E, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1423–1428.