

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Феоктистова П.С.¹, Карасева В.В.², Хайленко В.А.^{2,3}, Жаркова О.В.⁴

¹БУ ХМАО-ЮГРЫ «Нижневартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, e-mail: paolaf@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: Vera.Karaseva@astrazeneca.com;

³ФГБУ «РОИЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: v.khaylenko@mail.ru;

⁴ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», Кемерово, e-mail: olga-zh1212@yandex.ru

На основании данных собственного исследования, с участием 122 пациентов (n=122), проведенного на базе трех медицинских учреждений ХМАО-Югры, выполнено обоснование целесообразности применения молекулярно-направленной терапии в лечении метастатического рака толстой кишки (мРТК) с точки зрения фармакоэкономического анализа. В ходе исследования получены данные времени до прогрессирования (мВДП) первой и второй линий терапии мРТК, которые были использованы в качестве показателя эффективности терапии, при выполнении расчетов. Выполнен расчет показателя «затраты-эффективность» для стандартных режимов терапии (FOLFOX-4; FOLFIRI) и этих же режимов в сочетании с препаратами бевацизумаб и цетуксимаб. Кроме того, выполнен расчет икреминального показателя для вышеуказанных режимов. В результате сделаны следующие выводы: наиболее обоснованной с точки зрения фармакоэкономического анализа в первой линии терапии является режим FOLFOX-4+цетуксимаб, во второй линии терапии FOLFIRI+бевацизумаб.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, фармакоэкономика, бевацизумаб, цетуксимаб, молекулярно-направленная терапия, «затраты – эффективность», стоимость лечения.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS AT PLANNING THERAPY OF METASTATIC COLORECTAL CANCER: SOME POSSIBILITIES

Feoktistova P.S.¹, Karaseva V.V.², Khaylenko V.A.^{2,3}, Zharkova O.V.⁴

¹Nizhnevartovsk Oncology Center, KHAMAO-Ugra, Nizhnevartovsk, e-mail: paolaf@mail.ru;

²Federal State Education University named "N. I. Pirogov's university", Moscow, e-mail: Vera.Karaseva@astrazeneca.com;

³Federal State University named "N.N. Blochin center", Moscow, e-mail: v.khaylenko@mail.ru;

⁴Regional Clinical Oncology Center, Kemerovo, e-mail: olga-zh1212@yandex.ru

Based on the data of our own research, which includes 122 patients (n = 122), who were treated in the three medical centers of the KHAMAO-Ugra, we have justified the opportunity of using molecular-directed therapy in the treatment of metastatic colon cancer (mRTC) from the point of view of pharmacoeconomic analysis. In the course of the study, we received data about the time to progression (TTP) of the first and second lines of the mRTC therapy, when we performing calculations. The cost-effectiveness indicator for standard regimens (FOLFOX-4, FOLFIRI) and these regimens in combination with bevacizumab and cetuximab have been calculated. In addition, the calculation of the calcemal index for the above regimes has been performed. As a result, the following conclusions are made: the most reasonable from the point of view of pharmacoeconomic analysis in the first line of therapy is the FOLFOX-4 + cetuximab regime, in the second line of therapy FOLFIRI + bevacizumab

Keywords: metastatic colon cancer, pharmacoeconomic, bevacizumab, cetuximab, targeted therapy of metastatic colorectal cancer, "cost-effectiveness", cost of treatment.

Онкологические заболевания связаны с высоким уровнем экономического ущерба, возглавляя список самых затратных болезней, в связи с огромными расходами на лечение онкологических больных и выплатам по потере трудоспособности. Экономические потери, которые несет общественное здравоохранение вследствие высокой распространенности онкологических заболеваний, составляют миллиарды евро и возрастают ежегодно в среднем на 4,2 %, а на химиотерапевтические средства – на 6,6 %, что превышает средний уровень

инфляции [1]. Затраты на онкологические лекарственные препараты в 2015 г. составили во всем мире около 107 млрд. долларов [2].

В настоящее время в условиях необходимости оптимизации бюджетов следует взвешенно подходить к выбору терапии. Возможности лекарственной терапии постоянно расширяются, инновационные лекарственные средства становятся доступными в рутинной клинической практике, в том числе рекомендованные для терапии метастатического рака толстой кишки (мРТК). В лечении мРТК за последние 20 лет появилось более 10 новых препаратов, включающих молекулярно-направленные агенты. Необходимо учитывать, что применение таргетных препаратов составляет большую часть стоимости курсового лечения мРТК, при этом в клинических исследованиях показана большая эффективность режимов, включающих таргетные препараты, основанная на таких критериях, как время до прогрессирования (ВДП), продолжительность жизни без прогрессирования с поправкой на качество, общая продолжительность жизни (ОВ) [3].

В условиях рутинной клинической практики перед клиницистом нередко стоит сложная задача, какой из режимов терапии предпочтительнее выбрать для пациента. Одним из инструментов, позволяющих принять взвешенное решение о назначении терапии в условиях ограниченного финансирования с учетом эффективности и стоимости, может быть фармакоэкономический анализ. Основным методом фармакоэкономического анализа принято считать анализ «затраты – эффективность». При использовании этого метода в практической медицине есть возможность перейти от цены лечения к цене результата лечения [4].

Для высокочрезвычайно затратных технологий существует метод инкрементального анализа «затраты – эффективность», который позволяет определить стоимость дополнительной единицы эффективности, предоставляемой более эффективной технологией. Результатом анализа является инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность» [5; 6].

Инкрементальный анализ или метод приращения эффективности затрат может быть использован при сравнении более дорогого, но и более эффективного метода.

Целесообразность проведения фармакоэкономического анализа становится неотъемлемой частью планирования терапии, так как ее выбор, прежде всего основанный на эффективности и предиктивности терапии, также требует оценки экономической составляющей терапии.

При планировании терапии в настоящее время значительную роль играет стоимость лекарственных препаратов (ЛП) и комбинированной терапии. Появление на фармацевтическом рынке значительного количества новых ЛП с высокой стоимостью терапии неизбежно ставит вопросы обоснования схем лечения. Фармакоэкономический

анализ позволяет своевременно планировать затраты на проведение лечения. Отказ от заведомо нерезультативных схем лечения подразумевает значительную оптимизацию расходов на лекарственные препараты.

Цель исследования: выполнить фармакоэкономическое обоснование применения молекулярно-направленной терапии с различными механизмами действия в первой и второй линиях лечения мРТК, используя результаты собственного исследования.

Материалы и методы

Нами было проведено исследование по изучению эффективности различных режимов терапии мРТК в первой и второй линиях лечения, в которое было включено 122 пациента, с диагнозом мРТК, подтвержденным морфологически. Материал был собран на базе трех медицинских учреждений Ханты-Мансийского автономного округа-Югры: бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Нижневартовского онкологического диспансера», бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийск.

В первой линии лечения всем больным (n=122, 100,0 %) был назначен стандартный режим противоопухолевой терапии FOLFOX-4. Группа контроля (n=61; 50,0 %) получала только стандартную противоопухолевую терапию в режиме FOLFOX-4, второй группе пациентов была проведена терапия FOLFOX-4+бевацизумаб (n=31; 25,4 %), третьей группе пациентов был назначен режим FOLFOX-4+цетуксимаб (n=30; 24,6 %). Во второй линии лечения пациентам была назначена стандартная комбинация FOLFIRI, необходимо отметить, что во второй линии лечения был выполнен кроссовер: больные, которые в первой линии лечения не получили таргетные препараты во второй линии лечения в зависимости от мутационного статуса гена RAS опухоли, получили таргетные препараты цетуксимаб (при отсутствии мутаций в гене RAS) либо бевацизумаб (при наличии мутации, либо неопределенном статусе гена RAS). Таким образом, во второй линии лечения были сформированы четыре исследовательские группы: FOLFIRI+бевацизумаб (n=30; 29,1 %), FOLFIRI+цетуксимаб (n=20; 19,4 %), FOLFIRI-1 (n=29; 28,2 %), FOLFIRI-2 (n=24; 23,3 %). Вторая линия терапии была проведена 103 пациентам, 19 больных в связи с ухудшением общего состояния, оцененного по шкале ECOG ниже 2 баллов, были переведены на поддерживающую симптоматическую терапию.

Первой контрольной точкой была оценка времени до прогрессирования. В результате проведенного исследования получены следующие данные: в первой линии лечения медиана времени до прогрессирования (мВДП) первой группы (FOLFOX-4) составила 12,0 ($\pm 1,2$) мес., второй группы (FOLFOX-4+бевацизумаб) – 20,3 ($\pm 1,2$) мес., третьей (FOLFOX-

4+цетуксимаб) – 22,0 ($\pm 2,0$) мес., различия достоверны для групп, получивших таргетную терапию и стандартную противоопухолевую терапию, как для первой (FOLFOX-4) и второй группы (FOLFOX-4+бевацизумаб), $p=0,0077$; так и для первой (FOLFOX-4) и третьей группы (FOLFOX-4+цетуксимаб), $p=0,0077$ (таблица 1).

Таблица 1

Медиана времени до прогрессирования первой линии терапии (данные собственного исследования)

Показатель	FOLFOX–4, 61 пациент n (%)	FOLFOX–4+ бевацизумаб, 31 пациент n (%)	FOLFOX–4+ цетуксимаб, 30 пациентов n (%)
Медиана времени до прогрессирования, мес.	12,0 \pm 1,2	20,3 \pm 1,2	22,0 \pm 2,0

При проведении второй линии лечения получены следующие результаты.

Медиана времени до прогрессирования в первой группе (FOLFIRI+бевацизумаб), составила 24,0 ($\pm 3,1$) мес., во второй группе (FOLFIRI+ цетуксимаб)- 22,5 ($\pm 2,5$) мес., в третьей группе (FOLFIRI-1) - 8,0 ($\pm 2,4$) мес., в четвертой группе (FOLFIRI-2) - 6,4 ($\pm 2,6$) мес., различия достоверны для групп, получивших таргетную терапию – первой группы (FOLFIRI+бевацизумаб) и второй (FOLFIRI+цетуксимаб) в сравнении с группами, получившими только противоопухолевую химиотерапию (FOLFIRI-1 и FOLFIRI-2) ($p<0,001$) (таблица 2).

Таблица 2

Медиана времени до прогрессирования второй линии терапии (данные собственного исследования)

Показатель	FOLFIRI+ бевацизумаб, 30 пациентов n (%)	FOLFIRI+ цетуксимаб, 20 пациентов n (%)	FOLFIRI - 1, 29 пациентов n (%)	FOLFIRI - 2, 24 пациента, n (%)
Медиана времени до прогрессирования, мес.	24,0 \pm 3,1	22,5 \pm 2,5	8,0 \pm 2,4	6,4 \pm 2,6

Фармакоэкономический анализ

При расчете в рамках данного анализа учитывали только прямые затраты на ЛС: фторурацил (Фторурацил, ОАО Фармстандарт, Россия), кальция фолинат (Лейковорин, ООО "Лэнс-Фарм", Россия), оксалиплатин (Оксалиплатин Медак, Уп. –медакГмбХ - Германия; Пр. –Онкотек Фарма ПродакшнГмбХ – Германия), иринотекан (Иритен, ООО "ЛЭНС-Фарм" – Россия), бевацизумаб (Авастин, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд-Швейцария; Пр.-Дженентек Инк-

США), цетуксимаб (Эрбитукс, Мерк КГаА), без учета стоимости медицинских процедур или иных затрат. Медицинские услуги, которые получали пациенты во всех трех группах, были сопоставимы, так как на территории округа действует единая тарифная сетка оплаты госпитализаций по клинико-статистическим группам [7].

Купирование нежелательных явлений, связанных с терапией, не потребовало дополнительных госпитализаций, расходы на поддерживающую терапию были сопоставимы во всех исследуемых группах.

В условиях данного анализа цены на лекарственные препараты были рассчитаны в соответствии с постановлением правительства РФ от 28.12.2016г №2885-п [8].

Расчет производился на длительность лечения в 3 месяца, которое включало в себя 6 курсов химиотерапии по анализируемым режимам. В расчете стоимости курсового лечения использовался показатель идеальной площади поверхности тела больного, равный 2 м² (таблица 3).

Таблица 3

Стоимость лекарственных препаратов в условиях исследования (терапия в режиме FOLFOX-4 и молекулярно-направленная терапия)

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Цена за упаковку, руб.	Затраты на один цикл терапии, руб.
Фторурацил	раствор для внутрисосудистого и внутривенозного введения 50 мг/мл, 5 мл - флаконы (10)	1 104,65	2 209,3
Кальция фолиат	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг - флаконы (5)	761,74	3 294,0
Оксалиплатин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 150 мг - флаконы - пачки картонные	15 502,20	15 502,20
Бевацизумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл (в РУ - 100 мг/4 мл), 4 мл - флаконы - пачки картонные	20 397,62	101 988,1
Цетуксимаб	раствор для инфузий 5 мг/мл, 20 мл - флаконы - пачки картонные	20 099,65	160 797,2-1 цикл 100 498,25-повторные циклы

Таблица 4

Стоимость лекарственных препаратов в условиях исследования (терапия в режиме FOLFIRI и молекулярно-направленная терапия)

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Цена за упаковку, руб.	Затраты на один цикл терапии, руб.
Фторурацил	раствор для внутрисосудистого и внутрисосудистого введения 50 мг/мл, 5 мл - флаконы (10)	1 104,65	2 209, 3
Кальция фолинат	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг - флаконы (5)	761,74	3 046,96
Иринотекан	концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 5 мл - флаконы темного стекла - пачки картонные	8 825,00	35 300,00
Бевацизумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл (в РУ - 100 мг/4 мл), 4 мл - флаконы - пачки картонные	20 397,62	101 988,1
Цетуксимаб	раствор для инфузий 5 мг/мл, 20 мл - флаконы - пачки картонные	20 099,65	160 797,2 – 1 цикл; 100 498,25 – повторные циклы

Таблица 5

Стоимость одного курса лечения (исследуемые режимы FOLFOX-4, FOLFOX-4+бевацизумаб, FOLFOX-4+цетуксимаб, FOLFIRI, FOLFIRI+бевацизумаб, FOLFIRI+цетуксимаб)

Схема терапии	Стоимость 1 цикла терапии	Стоимость курсового лечения 3 месяца (6 курсов)
FOLFOX-4	21 005,5	126 033,0

FOLFOX-4+бевацизумаб	122 993,6	737 961,6
FOLFOX-4+цетуксимаб	181 802,7 – 1 цикл; 121 503,75 – последующие циклы	1 392 310,95
FOLFIRI	40 556,26	243337,56
FOLFIRI+бевацизумаб	142 544,36	855 266,16
FOLFIRI+цетуксимаб	201 353,46 – 1 цикл; 141 054,51 – последующие циклы	1 509 615,51

В расчете коэффициента «затраты – эффективность» CER (cost-effectivenessratio), затраты были определены как стоимость курсового лечения 3 месяца (6 курсов) по каждой из исследуемых схем противоопухолевой лекарственной терапии (FOLFOX-4; FOLFOX-4+бевацизумаб; FOLFOX-4+цетуксимаб) (таблица 2), а единица эффективности анализируемого лечения – медиана времени до прогрессирования (мВВП) для каждой группы больных. Используемые в расчетах данные мВВП были получены в ходе настоящего исследования. Коэффициент CER был рассчитан отдельно по показателям времени до прогрессирования для каждой из исследуемых групп.

CER₁ – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для группы больных, получающих терапию по схеме FOLFOX-4 по критерию времени до прогрессирования.

CER₂ – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для группы больных, получающих терапию по схеме FOLFOX-4+бевацизумаб по критерию времени до прогрессирования.

CER₃ – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для группы больных, получающих терапию по схеме FOLFOX-4+цетуксимаб по критерию времени до прогрессирования.

$$CER_1 = 126\,033,0 / 12,0 = 10\,502,75 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП);}$$

$$CER_2 = 737\,961,6 / 20,3 = 36\,057,2 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП);}$$

$$CER_3 = 1\,392\,310,95 / 22,0 = 63\,286,9 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП).}$$

CER_{4,5} – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для групп больных, получающих терапию по схеме FOLFIRI (соответственно FOLFIRI-1 и FOLFIRI-2) по критерию времени до прогрессирования.

CER₆ – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для группы больных, получающих терапию по схеме FOLFIRI+бевацизумаб по критерию времени до прогрессирования.

CER₇ – это коэффициент для показателя «затраты – эффективность» для группы больных, получающих терапию по схеме FOLFIRI+цетуксимаб по критерию времени до прогрессирования.

$$CER_4=243\,337,56/8,0 = 30\,417,2 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП);}$$

$$CER_5=243\,337,56/6,4 = 38\,021,49 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП);}$$

$$CER_6=855\,266,16/24,0=35\,636,09 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП);}$$

$$CER_7=1\,509\,615,51/22,5=67\,094,02 \text{ (в расчете на 1 месяц ВДП).}$$

В результате проведенного исследования получены следующие данные коэффициент «затраты – эффективность» для группы пациентов, получающих в первой линии терапии только режим FOLFOX-4 значительно ниже, по показателю времени до прогрессирования (CER₁), учитывая низкую стоимость ЛС, в сравнении с режимами, включающими таргетные препараты (CER₂, CER₃). Во второй линии терапии получены сопоставимые результаты по коэффициенту «затраты – эффективность» для группы больных, получающих лечение стандартным режимом FOLFIRI (CER₄, CER₅) в сравнении с группой больных, получивших лечение по схеме FOLFIRI+бевацизумаб (CER₆), для группы больных, получающих во второй линии режим FOLFIRI+цетуксимаб коэффициент «затраты-эффективность» (CER₇), оказался значительно выше в сравнении с группами, получившими стандартную терапию FOLFIRI (CER₄, CER₅).

Учитывая, что эффективность при использовании таргетных препаратов была выше (лучше показатели ВБП), был проведен дополнительный вид анализа «затраты – эффективность» и определен инкрементальный показатель «затраты – эффективность», позволяющий ответить на вопрос, сколько дополнительно необходимо затратить денежных средств для достижения дополнительной единицы эффективности (ВБП) и сравнить данный показатель с порогом готовности общества платить, который для Российской Федерации составляет 1 062 510 руб. [6].

Был проведен анализ определения инкрементального показателя «затраты – эффективность» по критерию ВБП (ICER₁, ICER₂). Так как наиболее эффективной схемой лечения по критерию ВБП в первой линии терапии оказалась схема FOLFOX-4 + цетуксимаб, для нее был определен инкрементальный показатель «затраты – эффективность» по сравнению со схемами FOLFOX-4 (ICER₁) и FOLFOX-4 + бевацизумаб (ICER₂) соответственно:

$$ICER_1 = (1\,392\,310,95 - 126\,033,0) / (22,0 - 12,0) = 158\,284,7$$

$$ICER_2 = (1\,392\,310,95 - 737\,961,6) / (22,0 - 20,3) = 384\,911,4$$

В результате проведенного анализа выявлено, что инкрементальный показатель «затраты – эффективность» для схемы лечения FOLFOX-4+цетуксимаб составил 158 284,7

руб. и 384 911,4 руб. на достижение одного дополнительного месяца ВДП по сравнению со схемами FOLFOX-4 и FOLFOX-4 + бевацизумаб соответственно, что значительно ниже порога готовности платить, и позволяет сделать вывод о рентабельности данной схемы лечения. В таблице 6 представлены результаты анализа «затраты – эффективность» по показателю ВДП.

Во второй линии терапии наиболее эффективной схемой по критерию ВВП оказалась схема FOLFIRI+бевацизумаб, для нее был определен инкрементальный показатель «затраты – эффективность» по сравнению со схемами FOLFIRI (ICER₃, ICER₄) и FOLFIRI + цетуксимаб (ICER₅) соответственно:

$$ICER_3 = (855\,266,16 - 243\,337,56) / (24,0 - 8,0) = 38\,245,5$$

$$ICER_4 = (855\,266,16 - 243\,337,56) / (24,0 - 6,4) = 34\,768,7$$

$$ICER_5 = (855\,266,16 - 1\,509\,615,51) / (24,0 - 22,5) = -436\,232,9$$

В результате проведенного анализа выявлено, что инкрементальный показатель «затраты – эффективность» для схемы лечения FOLFIRI+бевацизумаб в сравнении с режимом FOLFIRI-1,2 составил 38 245,5, 34 768,7 соответственно, что значительно ниже порога готовности платить и говорит о рентабельности схемы FOLFIRI+бевацизумаб. В свою очередь использование схемы FOLFIRI+бевацизумаб в сравнении с FOLFIRI + цетуксимаб во второй линии терапии оказалось доминирующей технологией лечения и позволяет сделать вывод о том, что режим FOLFIRI+бевацизумаб является предпочтительным во второй линии терапии. В таблице 6 представлены результаты анализа «затраты – эффективность» по показателю ВДП.

Таблица 6

Результаты анализа «затраты – эффективность» по критерию ВДП

Схема лечения	Выживаемость без прогрессирования, месяцы	Затраты на 6 курсов лечения (3 месяца), руб.	Показатель «затраты – эффективность» (CER), руб./месяцы	Инкрементальный показатель «затраты – эффективность» (ICER), руб./месяцы
FOLFOX-4	8,0	126 033,0	10 502,75	173 462,73
FOLFOX-4 + бевацизумаб	20,3	737 961,6	36 057,2	155 797,46
FOLFOX-4 + цетуксимаб	22,0	1 392 310,95	63 286,9	-
FOLFIRI-1	8,0	243 337,56	30 417,2	38 245,5
FOLFIRI-2	6,4	243 337,56	38 021,49	34 768,7
FOLFIRI+ бевацизумаб	24,0	855 266,16	35 636,09	-

FOLFIRI+ цетуксимаб	22,5	1 509 615,51	67 094,02	-436 232,9
------------------------	------	--------------	-----------	------------

Заключение. Таким образом, в результате проведенного фармакоэкономического анализа выявлено, что наиболее обоснованными с фармакоэкономической точки зрения в первой линии терапии является схема FOLFOX-4+цетуксимаб, во второй линии терапии FOLFIRI+бевацизумаб.

Список литературы

1. Federal Statistical Office: Costs of illness accounts. Wiesbaden, Germany, 2008. 321 p.
2. Global oncology Trend report. A Review of 2015 and Outlook to 2020, IMS institute, June 2016
3. Тихомирова, А.В., Лекарственные средства, применяющиеся в России при терапии колоректального рака / А.В. Тихомирова, Р.И. Ягудина // Фармация. – 2011 – № 4. – С.32-35.
4. Вестник Российского онкологического научного центра им. Блохина РАМН. –2007. – Т.18, № 2 (прил. 1).
5. Ягудина Р.И. Методологические основы анализа «затраты – эффективность» / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 23–27,38.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ/ Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 7-12.
7. Постановление правительства Ханты-Мансийского автономного округа - Югры от 22 декабря 2016 года № 536-п «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». Режим доступа: pokb.ru/include/terpr2017.doc (дата обращения: 09.07.2017).
8. Постановление правительства РФ от 28.12.2016 г. №2885-р «Об утверждении перечня жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов на 2017 г.» для Ханты-Мансийского автономного округа по состоянию на 23.03.2017 г. Режим доступа: government.ru/docs/25924/ (дата обращения: 09.07.2017).