

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с влажной возрастной макулярной дегенерацией

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Шишкин М.М.²

¹ — ООО Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

² — ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — является серьёзной медико-социальной проблемой. Это хроническое дегенеративное заболевание, приводящее к постепенной стойкой утрате центрального зрения. ВМД сопряжена со значительным экономическим бременем и является одной из наиболее важных причин ухудшения качества жизни среди лиц пожилого возраста в развитых странах. Поскольку патологическая неоваскуляризация является важным элементом патогенеза влажной ВМД, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой привлекательную терапевтическую мишень. В российской практике уже накоплен некоторый объём сведений о фармакоэкономических свойствах ингибиторов VEGF, однако прошлые работы не рассматривали в сравнительном аспекте современные, оптимизированные терапевтические режимы (такие как Treat and Extend (T&E) и Pro Re Nata (PRN)), которые стали предметом настоящего исследования. *Цель.* Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Методология.* Для выполнения настоящего фармакоэкономического анализа была сконструирована модель Маркова. В качестве сравниваемых терапевтических альтернатив выступали ранибизумаб в режиме PRN, ранибизумаб в режиме T&E, ранибизумаб в режиме ежемесячного назначения и афлиберцепт в режиме (2 мг каждые 8 нед). Число пациентов в каждой моделируемой группе составило 1 000 человек. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучались эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт моделирования составил 3 года. Модель включала 5 состояний, отражавших динамику остроты зрения. В качестве критериев эффективности было выбрано число пациентов, избежавших нарушений зрения IV степени по Международной классификации зрительных расстройств. Критерием безопасности послужили частота развития нежелательных явлений (НЯ) и частота отмен по причине НЯ. На основании результатов моделирования были выполнены: анализ «затраты - эффективность», анализ «затраты - полезность» и анализ «влияния на бюджет». Устойчивость полученных результатов была проверена путём проведения однофакторного анализа чувствительности, а также ряда дополнительных анализов. *Результаты.* В ходе анализа эффективности затрат ранибизумаб в режиме PRN показал наибольшую эффективность затрат (наименьший CER, равный 1 228 284 руб., при этом ранибизумаб ежемесячно имел CER 1 851 789 руб., афлиберцепт — 1 395 770 руб. и ранибизумаб в режиме T&E — 1 405 499 руб.). Анализ полезности затрат показал качественно схожие результаты, с наибольшей полезностью затрат (наименьшим коэффициентом CUR) у ранибизумаба в режиме PRN, с коэффициентом CUR, равным 688 503 руб. (ранибизумаб в ежемесячном режиме имел коэффициент CUR, равный 1 014 366 руб., афлиберцепт — 763 346 руб. и ранибизумаб в режиме T&E — 787 839 руб.). Анализ «влияния на бюджет» показал, что при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом заболеваемости ВМД за 3 года экономия бюджетных средств при использовании ранибизумаба в режиме PRN достигает 2 092 403 рублей (по сравнению со сценарием, при котором использовался афлиберцепт). Все анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученных результатов. *Вывод.* Полученные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической и клинической привлекательности применения ранибизумаба (в особенности, режима терапии PRN для лечения влажной формы ВМД в РФ).

Ключевые слова: ВМД, афлиберцепт, ранибизумаб, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, макулярная дистрофия, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration

Cheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Shishkin M.M.²

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

² — FGBU «National Medical-Surgical Center named after N.I. Pirogov», Moscow

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) is a significant medico-social problem. It is a chronic degenerative disease leading to gradual irreversible loss of central eyesight. AMD is associated with considerable economic burden and is one of the most important causes of vision impairment among elderly patients in developed countries. Since pathological neovascularization plays important role in pathogenesis of the wet form of this disease, vascular endothelium growth factor (VEGF) presents an interesting therapeutic target. Russian literature already has a certain body of information regarding properties of anti-VEGF agents, however, prior research did not cover the properties of relatively novel administration regimens (such as Pro Re Nata (PRN) and Treat and Extend (T&E)) in the Russian healthcare setting, which are the subjects of current pharmacoeconomic analysis (PHe). *Aim.* Investigate the comparative pharmacoeconomic properties of ranibizumab and aflibercept for treatment of wet AMD within context of Russian Federation (RF). *Methodology.* A Markov model was constructed for this PHe. The analyzed therapeutic alternatives were ranibizumab PRN regimen, ranibizumab monthly administration regimen, ranibizumab T&E regimen and aflibercept 2q8 regimen (2 mg every 8 weeks). Each simulated group contained 1000 patients. Model contained 5 states to reflect possible vision acuity change dynamics. The analysis was performed from the point of view of Russian healthcare system within context of Mandatory Medical Insurance system and also from point of view of Russian budget as whole. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of analyzed drugs were used as source of efficacy and safety data. Number of patients who avoided stage IV vision loss (blindness) was used as efficacy criterion. Time horizon of PHe was set at 3 years. Modelling results were used to carry out cost-effectiveness (CEA), cost-utility (CUA) and budget impact analysis (BIA). One-way sensitivity analysis (SA) was used to ensure the results are robust to changes in market situation, and several additional SA were performed to determine model robustness with regards to changes in assumptions and clinical practice peculiarities. *Result.* During CEA ranibizumab PRN has demonstrated best efficacy of healthcare resource utilization (lowest CER, with its CER being 1 228 284 rub.). Other regimens had CERs of 1 851 789 rub. for ranibizumab monthly, 1 395 770 rub. for aflibercept and 1 405 499 rub. for ranibizumab T&E. CUA has demonstrated qualitatively similar results with ranibizumab PRN emerging as superior alternative with highest utility of healthcare resource utilization (lowest CUR). Ranibizumab PRN's CUR was 688 503 rub. BIA has indicated that use of ranibizumab PRN instead of aflibercept allows to reduce budgetary burden by up to 2 092 403 rub (per 100 000 population accounted for prevalence of AMD). All sensitivity analyses have confirmed model robustness. *Conclusion.* The results obtained during this research effort indicate that PRN regimen of ranibizumab is a clinically and pharmacoeconomically attractive treatment for wet form of AMD in the RF.

Keywords: AMD, aflibercept, ranibizumab, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, macular dystrophy, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является серьёзной медико-социальной проблемой. Она представляет собой прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной области, что приводит к постепенному стойкому снижению центрального зрения [19]. Среди причин первичной инвалидности среди лиц пенсионного возраста ВМД составляет 32%, при этом, что более тревожно, среди лиц трудоспособного возраста этот показатель составляет 21% [27].

В Российской Федерации заболеваемость ВМД составляет 1 500 случаев на 100 тыс населения [22]. В связи с увеличением в России населения пенсионного возраста, количество лиц, имеющих признаки ВМД увеличивается, и в настоящее время составляет 8—10 млн человек [33].

ВМД сопряжена со значительным экономическим бременем и является одной из наиболее важных причин ухудшения качества жизни среди лиц пожилого возраста в развитых странах [15].

ВМД подразделяется на сухую и влажную (экссудативную) формы, при этом сухая форма составляет 90% всех случаев, характеризуется дефектами пигментного эпителия, перераспределением пигмента, атрофией пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя, а также сравнительно медленным прогрессированием [13, 32]. Влажная форма составляет 10% случаев ВМД, характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха), серозной отслойкой пигментного или нейроэпителия сетчатки, кровоизлияниями и является причиной 90% всех случаев инвалидизации по причине нарушений зрения [13, 32]. ВМД является полиэтиологическим заболеванием с существенным вовлечением сердечно-сосудистых факторов [28].

Поскольку патологическая неоваскуляризация является важным элементом патогенеза влажной ВМД, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой мишень для терапевтического вмешательства у пациентов, страдающих экссудативной формой этого заболевания [11, 28]. Проведённые клинические исследования показали высокую эффективность ингибиторов VEGF при лечении влажной ВМД [1—3, 7, 8, 16]. Среди них ранибизумаб (фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A) [30]) и афлиберцепт (рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 и 2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G [31]) являются единственными фармакологически препаратами, разрешёнными для лечения пациентов с влажной формой ВМД [7, 8, 16]. В российской практике уже накоплен некоторый объём сведений о фармакоэкономических свойствах данных препаратов [26, 39], однако прошлые работы не рассматривали в сравнительном аспекте современные, оптимизированные терапевтические режимы (такие как Treat and Extend (T&E) и Pro Re Nata (PRN)), которые стали предметом настоящего исследования.

Цель исследования

Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ВМД с применением ранибизумаба и афлиберцепта в существующей клинической практике.
2. Оценить сравнительную эффективность и безопасность оцениваемых альтернатив.
3. Осуществить фармакоэкономический анализ применения вышеназванных препаратов — путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа «затраты — эффективность», анализа «затраты — полезность», анализа «влияния на бюджет», анализа чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Данное фармакоэкономическое исследование выполнялось на основании действующих рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ [35, 36], а также отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [37].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам терапии ВМД с использованием анти-VEGF препаратов. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «pharmacoeconomics», «DME», «macular degeneration», «model», «evaluation», «age related», «exudative», «ranibizumab», «aflibercept», «VEGF» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность сравниваемых анти-VEGF препаратов в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения неоваскулярной ВМД.

Критерии невключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ВМД.

Для оценки сравнительной эффективности терапевтических альтернатив были выбраны источники данных, приведённые в табл. 1.

Использование источников для формирования матрицы переходов модели подробнее изложено в разделе «Результаты исследования», подраздел «Показатели клинической эффективности».

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 60 лет, страдающие влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Острота зрения популяции соответствовала таковой в исследовании САТТ [7, 8], поскольку данные для типичных российских популяций отсутствуют.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа: с точки зрения системы здравоохранения РФ (плательщик — ТФОМС).

Основной аудиторией являются терапевты, офтальмологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Горизонт моделирования составил 3 года, ввиду установленного 3-летнего планового периода проектирования Федерального бюджета РФ [41].

Сравниваемые терапевтические альтернативы: в настоящем исследовании сравнивались три терапевтических альтернативы, применяемые при использовании препаратов сравнения для терапии ВМД:

- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения по потребности — Pro Re Nata (PRN);
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения с увеличением интервала между инъекциями — Treat and Extend (T&E);
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения ежемесячно;
- афлиберцепт: 2 мг каждые 8 недель после 3-месячного стартового периода, в ходе которого пациенты получают дозу 2 мг ежемесячно.

Таблица 1

Источники данных

Исследование	Краткое описание
Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol.	Многоцентровое рандомизированное исследование сравнительной клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режиме T&E.
Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режиме T&E. Расширенный анализ с представлением результатов второго года.
CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режимах PRN и ежемесячного дозирования.
CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режимах PRN и ежемесячного дозирования. Расширенный анализ с представлением результатов второго года.
Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies.	Два рандомизированных, двойных слепых многоцентровых исследования продолжительностью 96 недель, направленные на сравнение афлиберцепта и ранибизумаба (терапевтические режимы включали 0,5 мг каждый месяц для ранибизумаба, 0,5 мг каждый месяц, 2 мг каждый месяц и 2 мг каждые 8 недель для афлиберцепта, а также capped-PRN режим после 52-й недели лечения).
Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration.	Систематический обзор и метаанализ с использованием модели случайных эффектов, проведённый Кокрановским сотрудничеством и посвящённый анти-VEGF терапии при лечении ВМД.

Данные режимы дозирования были выбраны на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [1, 2, 7, 8, 16]. Средняя частота проведения инъекций также соответствовала вышеупомянутому РКИ для обеспечения максимальной достоверности полученной модели.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: набор РКИ, метаанализов, посвящённых изучению эффективности и безопасности сравниваемых терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия клинической эффективности было выбрано число пациентов, избежавших наступления нарушений основных зрительных функций IV степени по Международной классификации зрительных расстройств (практическая слепота) [24], так как данный показатель обладает большой значимостью с позиции качества жизни пациентов и социальных интересов РФ.

Критерии безопасности. Для оценки безопасности в качестве критерия была выбрана частота наступления СНЯ [7, 8, 16].

Источник данных о ценах на препараты (за исключением препаратов сравнения): оценка производилась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [25], а также данных IMS Health Russia [20]. Для препаратов, данные

о цене на которые отсутствуют в вышеуказанных источниках, но которые входят в Стандарт первичной медико-санитарной помощи, при возрастной макулярной дегенерации (за исключением препаратов сравнения) [38], использовалось среднее значение цены по данным ресурса artekamos.ru [29].

Источник данных о ценах на препараты сравнения: в качестве цены препаратов сравнения была использована средняя цена одного миллиграмма действующего вещества, рассчитанная на основании средней закупочной цены в завершённом тендере за период с 01.01.2017 по 01.05.2017 гг. по данным ИС «Курсор» [21].

Цена на препараты сравнения составила для:

- афлиберцепта: 50 796 руб. (40 мг/мл, 0,1 мл);
- ранибизумаба: 42 914 руб. (10 мг/мл, 0,23 мл).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие стоимости:

- терапии препаратами сравнения;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением в соответствии со Стандартом [38], включая фармакотерапию за исключением препаратов сравнения (при этом считалось, что на момент начала лечения диагноз уже установлен). Стоимость

медицинских услуг оценивалась на основании тарифов на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС на 2016—2017 гг. [40];

- на настоящий момент нет оснований считать, что частота развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) при применении ранибизумаба и афлиберцепта имеет достоверные различия [14]. По этой причине в модель было введено допущение относительно отсутствия разницы в частоте СНЯ, учёта их стоимости не проводилось. При этом в качестве СНЯ в контексте данной модели рассматривались только явления, связанные с используемым препаратом. Учёт возможных осложнений, связанных непосредственно с процедурой интравитреальной инъекции не проводился, так как вероятность ассоциированных с инъекцией осложнений определяется факторами, не имеющими отношения к свойствам препаратов и выходящими за рамки модели;
- оптической когерентной томографии для мониторинга изменений структуры сетчатки, которая оценивалась на основании прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [34];
- выполнения флуоресцентной ангиографии сетчатки, которая оценивалась на основании прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [34].

Обзор клинико-экономической модели. Для каждой из сравниваемых терапевтических альтернатив были сформированы симулируемые группы численностью 1 000 человек (итого 4 группы), каждая из которых в дальнейшем получала базовую терапию в соответствии со Стандартом и одну из исследуемых терапевтических альтернатив. Распределение показателей остроты зрения соответствовало таковому в исследовании САТТ [7, 8] и представлено в табл. 2.

Таблица 2

Стартовые показатели остроты зрения

Острота зрения по Снеллену (в десятичном выражении)	Доля в популяции на момент старта модели
>0,5	37,75%
0,3—0,5	37,45%
0,05—0,3	26,8%
<0,05*	0

Примечание: * — соответствует IV степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [24].

На основании источников литературы были сформированы определения состояний здоровья, между которыми пациенты могли переходить по мере выполнения Марковского моделирования, ве-

роятности переходов также были основаны на РКИ посвящённых препаратам сравнения [3, 7, 8, 16].

Полученная Марковская модель включала следующие состояния, рис. 1.:

1. Один глаз здоров, в другом глазу зарегистрированы признаки влажной ВМД, острота зрения у лучше видящего глаза >0,5.
2. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза по-прежнему >0,5.
3. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,3—0,5.
4. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,05—0,3.
5. Острота зрения у лучше видящего глаза 0,05 и менее, IV степень нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств.

Решение об использовании остроты зрения лучше видящего глаза в качестве ориентира было принято на основании того, что имеются данные, указывающие на то, что лучше видящий глаз является определяющим в плане качества жизни и способности к самообслуживанию пациентов с ВМД [4, 3], а также тем обстоятельством что, по имеющимся данным, при использовании ранибизумаба выбор глаза для проведения лечебных процедур (лучше или хуже видящего) не оказывал существенного влияния на исходы [3, 12]. Для афлиберцепта было сделано допущение о наличии аналогичной динамики.

После формирования симулируемых групп они включались в Марковскую модель (рис. 1) для анализа динамики состояния пациентов и оценки исходов терапии, которые проводились до окончания горизонта моделирования или перехода пациентов в состояние накопления. Длина цикла Марковской модели составила 3 мес. При создании модели учитывались особенности процесса разработки биологических и медицинских моделей Маркова [17]. Хотя модель не учитывала смертность (ввиду отсутствия влияния сравниваемых препаратов на вероятность наступления данного исхода) в ней имелось состояние накопления (то есть состояние, выход из которого не возможен), в качестве которого выступало состояние «5» (острота зрения 0,05 и менее, IV степень нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств).

Поскольку после достижения данного состояния улучшение клинических показателей невозможно, для пациентов, достигших состояния накопления, прекращалось назначение препаратов сравнения и выполнение диагностических процедур, за исключением манипуляций и препаратов, описанных в Стандарте. Терапия по Стандарту продолжалась до достижения горизонта моделирования. Параметры клинической эффективности отражались через ве-

роятность перехода пациентов из одного состояния остроты зрения в другое. На протяжении всего горизонта моделирования регистрировались показатели качества жизни, затраты на терапию препаратами сравнения, мониторинг заболевания, а также базовая терапия на основании Стандарта [38] (пациенты в состоянии «5» получали только базовую терапию). Вероятности переходов между данными состояниями являются отражением клинической эффективности сравниваемых альтернатив и подробнее описаны в разделе «показатели клинической эффективности».

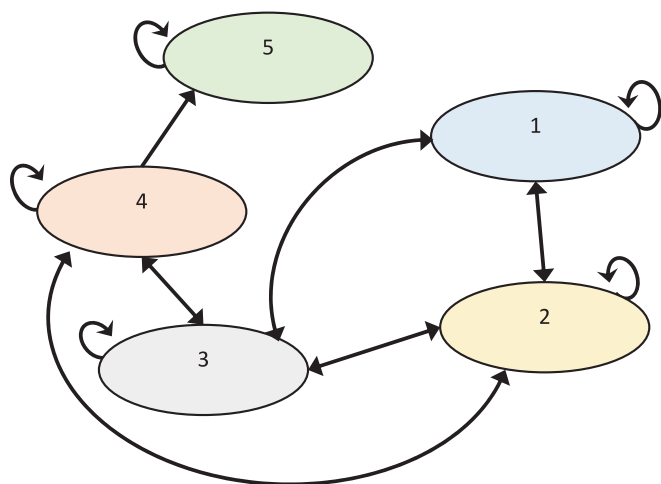


Рис. 1. Модель Маркова

Модель также учитывала частоту наступления некоторых значимых событий, которая могла изменяться между первым и последующими годами модели. Поскольку не для всех этих показателей имелись опубликованные данные, в ряде случаев были сделаны допущения. В тех случаях, где данных по определённому типу клинического события (как то, диагностические визиты с проведением оптической когерентной томографии (ОКТ)) не было для ВМД, но имелись данные для других офтальмологических поражений, которые лечатся тем же препаратом, допущение делалось на основании другого источника). Модель предполагала, что лечение проводится в отношении лучше видящего глаза, однако ввиду того, что имеющиеся исследования указывают на отсутствие существенных эффектов, связанных с выбором глаза на момент начала лечения [3, 12] для ранибизумаба и соответствующего допущения об аналогичной динамике для афлиберцепта, это не оказало влияния на результат. Режим дозирования афлиберцепта на втором и последующем годах рассчитывался на основании режима дозирования в первый год (2q8, то есть 2 мг каждые 8 нед) ввиду наличия допущения о равенстве эффективности на первом и последующих годах.

Данные аспекты моделируемых состояний изложены в табл. 3.

Таблица 3

Число инъекций препаратов сравнения и дополнительных диагностических визитов в зависимости от сроков моделирования

Срок, год	Число диагностических визитов с проведением ОКТ	Число инъекций препарата сравнения
Ранибизумаб, режим терапии PRN		
1	12,0 [1, 7, 8]	6,9 [7, 8] (режим дозирования в соответствии с полным протоколом САТТ)
2 и далее	12*	5,7 [7, 8]
Ранибизумаб, режим терапии T&E		
1	8 [1]	8 [1]
2 и далее	8 [2]	8 [2]
Ранибизумаб, режим терапии ежемесячный		
1	12 [7, 8]	12 [7, 8]
2 и далее	12**	12 [7, 8]
Афлиберцепт		
1	7,5 [16]	7,5 [16] (с учётом первых трёх месяцев ежемесячных инъекций в соответствии с дизайном исследования VIEW [16])
2 и далее	6**	6**

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение; ** — допущение, на основании параметров режима дозирования 2q8 (2 мг каждые 8 нед)

Также, ввиду отсутствия данных о частоте выполнения флуоресцентной ангиографии сетчатки, было сделано допущение, что данная процедура выполняется 1 раз в год. Поскольку самым большим периодом наблюдения для препаратов сравнения в контексте терапии ВМД является 2 года, потребовалось также допущение об отсутствии изменений клинической эффективности в зависимости от года лечения.

Расчёт стоимости инъекции учитывал требования инструкции и существующие рекомендации по интравитреальному введению анти-VEGF препаратов [9, 30, 31].

Ключевые допущения модели:

- моделирование смертности и долгосрочных исходов выходит за рамки данного исследования;
- препараты не имеют статистически значимых различий вероятности развития СНЯ;
- влияние выбора глаза для лечения (лучше видящий или хуже видящий) у афлиберцепта тождественно таковому для ранибизумаба [3, 12];
- частота диагностических визитов соответствует значениям, описанным в табл. 3;
- флуоресцентная ангиография сетчатки выполняется 1 раз в год;

- клиническая эффективность не изменяется в зависимости от года лечения;
- режим дозирования так же не изменяется в зависимости от года лечения (нет перехода на capped-PRN для афлиберцепта), что является допущением, симметричным допущению о равенстве эффективности между годами.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ «затраты — эффективность», анализ «затраты — полезность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ «затраты — эффективность». Для каждой из симулируемых групп проведён расчёт коэффициента «затраты — эффективность» (CER), который выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим коэффициентом «затраты — эффективность», рассчитанным по следующей формуле [43]:

$$CER = DC \div Ef$$

где: CER — коэффициент «затраты — эффективность»;

DC — прямые медицинские затраты;

Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «затраты — полезность». Коэффициент «затраты — полезность» (CUR) оценивался путём расчёта стоимости добавленного года качественной жизни (Quality Adjusted Life Years / добавленные годы качественной жизни (QALY)).

Для каждого из состояний Марковской модели в каждой из симулируемых групп был рассчитан индекс QALY (методология расчёта данного показателя подробно описана в разделе «Результаты исследования» и табл. 5), после чего была проведена оценка времени, проведённого больными, страдающими ВМД, с последующим дисконтированием.

CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный коэффициент рассчитывался по следующей формуле [42]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где: CUR — коэффициент «затраты — полезность»;

DC — прямые медицинские затраты;

Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis (BIA)) позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием

инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [23, 35, 42].

Результат анализа «влияния на бюджет» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат BIA равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

В данном случае анализ был проведён на основании средней величины затрат на пациента, полученной путём Марковского моделирования, в пересчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологии влажной формы ВМД, горизонт составил 3 года.

Анализ чувствительности (SA). Проведено два однофакторных анализа чувствительности, направленных на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры.

Первый анализ был направлен на оценку поведения модели в условиях роста цены на препарат ранибизумаб. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт коэффициента CER.

Второй анализ был построен аналогичным образом, за исключением того, что оценивалось влияние на модель падения цены на препарат афлиберцепт. Цена на афлиберцепт снижалась на 25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт коэффициента CER.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% [37].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2016 г. Окончательные данные выражены в коэффициентах эффективности затрат (CER), полезности затрат (CUR) и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности.

На основании данных клинических исследований были составлены матрицы вероятностей изменения остроты зрения пациентов. Для ранибизумаба в режиме терапии PRN для каждого года были использованы данные CATТ [7, 8]. Для афлиберцепта были использованы данные, опубликованные Schmidt-Erfurth et al. [16]. Полученные вероятности переходов в расчёте на 1 цикл приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Матрица вероятностей переходов
между состояниями Марковской модели**

Ранибизумаб в режиме PRN					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,979	0,008	0,007	0,006	0
№2	0	0,994	0,004	0,002	0
№3	0	0,045	0,946	0,009	0
№4	0	0,008	0,013	0,975	0,004
№5	0	0	0	0	1
Ранибизумаб в режиме ежемесячного назначения					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,979	0,008	0,008	0,005	0
№2	0	0,994	0,004	0,002	0
№3	0	0,049	0,942	0,009	0
№4	0	0,008	0,014	0,974	0,004
№5	0	0	0	0	1
Афлиберцепт					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,978	0,008	0,008	0,006	0
№2	0	0,993	0,005	0,002	0
№3	0	0,048	0,942	0,01	0
№4	0	0,007	0,015	0,973	0,005
№5	0	0	0	0	1

Для ранибизумаба в режиме T&E матрица перехода соответствовала таковой для ранибизумаба в режиме PRN, так как имеющиеся метааналитические данные позволяют говорить об отсутствии статистически значимых различий между данными режимами [10]. Вероятность перехода из состояния 1 в другие состояния (то есть вероятность присоединения поражения второго глаза) рассчитывалась с учётом данных Solomon et al. [18].

Для каждого из описанных выше возможных состояний Марковской модели на основании данных Brown et al. [4] были рассчитаны показатели качества жизни, представленные в табл. 5.

Прямые медицинские затраты. На основании источников данных, описанных выше, был проведён расчёт прямых медицинских затрат для каждой из сравниваемых терапевтических схем, обобщённые результаты представлены в табл. 6.

Анализ «затраты — эффективность». На основании моделирования, проведённого по вышеописанной методологии, был выполнен анализ «затраты — эффективность», результаты которого представлены в табл. 7.

Ранибизумаб, в случае применения в режиме Pro Re Nata, демонстрирует наименьшее значение коэффициента «затраты — эффективность», а также наименьшие абсолютные затраты из всех сравниваемых альтернатив. Поскольку относительно препарата сравнения (афлиберцепта) обе схемы использования ранибизумаба демонстрируют не только меньшие затраты, но и большую эффективность, расчёт инкрементального коэффициента «затраты — эффективность» не потребовался.

Таблица 5

Показатели качества жизни (QALY) (в расчёте на 1 пациента, пребывающего в одном из состояний модели на протяжении 1 цикла Марковской модели)

Состояние №	Описание	QALY
1	Один глаз здоров, в другом зарегистрированы признаки влажной ВМД, острота зрения у лучше видящего глаза >0,5	0,2225
2	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза по-прежнему >0,5	0,2225
3	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,3—0,5	0,2025
4	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,05—0,3	0,1375
5	Острота зрения лучше видящего глаза 0,05 и меньше	0,1

Таблица 6

Структура прямых медицинских затрат (обобщённо)

Стоимость	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб – ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Лечения в среднем, руб. в год на 1 пациента	261 775,4	514 968,0	330 174,0	343 312,0
Дополнительной терапии и мониторинга, по стандарту, руб. в год на 1 пациента	249 156,8	249 156,8	249 156,8	249 156,8
ОКТ на 1 пациента в среднем, в год	18 000,0	18 000,0	9 750,0	12 000,0
ФАГ, в год	7 600,0	7 600,0	7 600,0	7 600,0
ИТОГО, руб. в год	536 532,2	789 724,8	596 680,8	612 068,8

Примечание: ОКТ — оптическая когерентная томография; ФАГ — флуоресцентная ангиография сетчатки глаза.

Таблица 7

Анализ «затраты — эффективность»

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты, руб. на 1 000 пациентов (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 373 438 339	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 395 770,7	1 405 499,6

Таблица 8

Анализ «затраты — полезность»

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 373 438 339	1 388 633 582
QALY (за 3 года)	1 762,6	1 803,7	1 799,2	1 762,6
Коэффициент «затраты — полезность», руб.	688 503,4	1 014 366,9	763 346,5	787 839,7

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет», руб.

Сценарий 1: лечение ранибизумабом в режиме PRN	
1 ГОД	6 067 725,2
2 ГОД	11 528 677,9
3 ГОД	15 880 753,8
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	6 867 191,7
2 ГОД	13 047 664,2
3 ГОД	17 973 157,5
Разница сценариев (отрицательное значение — экономия бюджетных средств)	
1 ГОД	-799 466,5
2 ГОД	-1 518 986,4
3 ГОД	-2 092 403,7

Анализ «затраты — полезность». Далее был выполнен анализ «затраты — полезность», результаты которого представлены в табл. 8.

Превосходство ранибизумаба в режиме PRN также сохранилось и в ходе данного анализа. Эта терапевтическая альтернатива продемонстрировала наименьшее значение коэффициента «затраты — полезность».

Анализ «влияния на бюджет». Оценка бюджетного бремени выполнялась на основании средней величины затрат, полученных при моделировании на 100 тыс населения РФ с учётом заболеваемости ВМД. Для нужд ВИА в качестве сравниваемых альтернатив были выбраны ранибизумаб в режиме PRN (как показавший наилучшие коэффициенты «затраты — эффективность» и «затраты — полезность») и афлиберцепт.

Было построено два альтернативных сценария продолжительностью 3 года (в связи с плановым периодом проектирования Федерального бюджета РФ [41]), в одном из которых вышеописанная группа получает лечение ранибизумабом в режиме PRN, а в другом — афлиберцептом. Результаты ВИА представлены в табл. 9.

Полученные результаты указывают, что применение ранибизумаба в режиме Pro Re Nata за 3 года способно обеспечить снижение бюджетного бремени более чем на 2 млн руб. на 100 тыс населения страны относительно афлиберцепта.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности модели к изменениям рыночной конъюнктуры были проведены два однофакторных анализа чувствительности.

В ходе первого анализа чувствительности цена препарата ранибизумаб постепенно повышалась на 5%, до достижения порога в +25% или наступления существенных отклонений в коэффициенте CER (перерасчёт CER проводился после каждого повышения).

В ходе второго анализа цена препарата афлиберцепт уменьшалась на 5% до достижения порога в -25% или наступления существенных отклонений в

коэффициентах CER (перерасчёт CER проводился после каждого повышения).

В результате первого анализа было установлено, что результаты остаются стабильными даже при повышении цены на ранибизумаб вплоть до 15% включительно (43 176 рублей 60 копеек за 0,23 мл ранибизумаба) что является достаточно хорошим показателем для высокозатратных схем лечения и указывает на устойчивость модели.

В результате второго анализа было установлено, что падение цены на афлиберцепт вплоть до 20% включительно (40 636 руб. 80 коп. за 0,1 мл афлиберцепта) не оказывает существенного влияния на характер полученных результатов, что указывает на высокую устойчивость модели.

Коэффициенты CER для проведённых анализов чувствительности приведены в табл. 10 и 11.

Дополнительный аналитический сценарий. Для того, чтобы более широко оценить устойчивость модели к изменениям рыночных условий и различиям

клинической практики был проведён дополнительный анализ чувствительности. Для этого был построен аналитический сценарий, в котором было введено допущение о том, что во всех сравниваемых терапевтических альтернативах число диагностических визитов (а, следовательно, ОКТ) было равно 12 процедурам в год на протяжении всех 3 лет горизонта моделирования для всех сравниваемых альтернатив.

После этого моделирование было выполнено повторно с расчётом всех показателей. Ранибизумаб PRN сохранил своё превосходство в рамках анализов «затраты — эффективность», «затраты — полезность» и анализ «влияния на бюджет», что является дополнительным свидетельством устойчивости данной модели.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние capped-PRN для афлиберцепта. В исходном состоянии модель предполагает, что дозирование афлиберцепта происходит в строгом соответствии с режимом 2q8 (то есть 2 мг каждые 8 нед). Данное допущение было сделано по той причине, что было также сделано допущение о равенстве эффективности афлиберцепта в первом и последующих годах (то есть эти два допущения симметричны).

Однако в исследовании VIEW [16] предполагалось, что с 52-й недели пациенты переходят на так

называемый capped-PRN режим дозирования, в результате чего частота инъекций афлиберцепта падает после 52-й недели наблюдения.

Было решено проверить устойчивость полученных результатов к введению capped-PRN режима дозирования для афлиберцепта с 52-й недели модели.

При этом принято решение оставить эффективность без изменений, что связано с ограничениями доступных данных, а также с тем фактом, что такое допущение будет консервативным по отношению к полученным ранее результатам (то есть будет давать преимущество афлиберцепту, таким образом если при данном допущении будет показано преимущество препарата, не являющегося афлиберцептом, такой результат будет более достоверен).

После внесения соответствующих изменений моделирование и анализ «затраты — эффективность» были выполнены повторно.

Результаты представлены в табл. 12

Как видно из данных, представленных в табл. 12, принципиальный характер ранее полученного результата (то есть преимущество ранибизумаба в режиме PRN) сохраняется даже в случае, если дозирование афлиберцепта переводится в режим capped-PRN с 52-й недели. Следовательно, исходная модель устойчива к

Таблица 10

Анализ чувствительности (анализ «затраты — эффективность» после увеличения цены на ранибизумаб на 15%) при стоимости ранибизумаба 49 351,1 руб. за 0,23 мл

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 331 015 813	2 007 580 698	1 373 438 339	1 504 813 667
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 347 182,0	2 031 964,3	1 395 770,7	1 523 090,8

Таблица 11

Анализ чувствительности (анализ «затраты — эффективность» после снижения цены на афлиберцепт на 20%) при стоимости афлиберцепта 40 636,8 руб. за 0,1 мл

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 222 949 601	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 242 835,0	1 405 499,6

Таблица 12

Анализ «затраты — эффективность» при условии использования capped-PRN для афлиберцепта с 52-й недели

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 223 650 645	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 243 547,4	1 405 499,6

Примечание: * — коэффициент «затраты — эффективность», отражающий сравнительную эффективность использования ресурсов здравоохранения в случае применения сравниваемых терапевтических альтернатив.

введению режима *sarped-PRN* для афлиберцепта в соответствии с протоколом исследования VIEW.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние использования 3-х стартовых инъекций ранибизумаба на результаты моделирования. В исходном состоянии модель опирается на данные исследования САТТ [7, 8], протокол которого предполагал использование одной стартовой инъекции ранибизумаба (что отражено в базовом сценарии данного исследования). Однако существующая российская практика и данные инструкции указывают на целесообразность трёх стартовых инъекций [30, 31]. Для того, чтобы оценить фармакоэкономические последствия использования 3 стартовых инъекций частота применения ранибизумаба в режиме PRN и T&E в модели была модифициро-

вана путём увеличения числа инъекций в первый год, отражающего 3 стартовых инъекции перед началом основного терапевтического режима.

При этом было сделано допущение, что эффективность ранибизумаба в режиме PRN от этого не возрастёт. Данное допущение является консервативным в отношении любого положительного результата, полученного для ранибизумаба в режиме PRN и T&E (так как отражает положение дел, при котором дополнительный рост затрат от дополнительных инъекций не сопряжён с улучшением клинического результата). Далее на основании результатов моделирования данного сценария был выполнен анализ «затраты — эффективность».

Результаты представлены в табл. 13.

Таблица 13

Анализ «затраты — эффективность» при условии использования 3 стартовых инъекций для ранибизумаба в режиме PRN и в режиме T&E

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 267 341 029,7	1 829 567 958,5	1 373 438 339,4	1 442 429 572,9
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб. *	1 282 733,8	1 851 789,4	1 395 770,7	1 459 949,0

Примечание: * — коэффициент «затраты — эффективность», отражающий сравнительную эффективность использования ресурсов здравоохранения в случае применения сравниваемых терапевтических альтернатив.

Выводы

Фармакоэкономическое исследование схем лечения ВМД с использованием ранибизумаба и афлиберцепта показало, что:

- применение ранибизумаба в режиме PRN обладает фармакоэкономической привлекательностью, так как сопряжено с меньшими значениями коэффициентов «затраты — эффективность» и «затраты — полезность» по сравнению с применением афлиберцепта;
- все терапевтические альтернативы, использующие ранибизумаб, обладают меньшей абсолютной величиной затрат по сравнению с афлиберцептом;
- анализ «влияния на бюджет» указывает, что применение ранибизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени по сравнению с афлиберцептом;
- анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к повышению цены на ранибизумаб (до 43 176,6 руб. за 0,23 мл) и к падению цены на афлиберцепт (до 40 636,8 руб. за 0,1 мл), изменению числа стартовых инъекций ранибизумаба до 3-х, а также к изменению режима назначения афлиберцепта на *sarped-PRN* с 52-ой недели. Всё это указывает на высокую устойчивость модели.

Полученные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической и клинической привлекательности применения ранибизумаба (в особенности, режима терапии Pro Re Nata) для лечения влажной формы ВМД в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- на данный момент объём сведений о долгосрочных клинических показателях сравниваемых препаратов остаётся ограниченным.

Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Согласно договорённости с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договорённостей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Литература

1. Berg K., Pedersen T.R., Sandvik L., Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015; 122 (1): 146—152.
2. Berg K., Hadzalic E., Gjertsen I., Forsaa V., Berger L.H., Kinge B., et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123 (1): 51—59.
3. Bressler N.M., Chang T.S., Suñer I.J. MARINA and ANCHOR Research Groups Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010; 117 (4): 747.e—756.
4. Brown G.C., Sharma S., Brown M.M. et al. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 47—51.
5. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al. RETAIN Study Group Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN Study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 209—219.
6. Carl D.R., David M.B., Prema A. et al. Randomized double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 239—248.
7. CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011; 364 (20): 1897—1908.
8. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research, G. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1388—1398.
9. Colin A. McCannel, et al. Updated Guidelines for Intravitreal Injection. Review of *Ophthalmology*. 2015; [Электронный ресурс]. URL: https://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/55627/. (дата обращения 12.07.2017).
10. Danyliv A., Glanville J., McCool R., Ferreira A., Skelly A., Jacob R.P. The clinical effectiveness of ranibizumab treat and extend regimen in nAMD: systematic review and network meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2017;34(3):611—619.
11. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age—related macular degeneration. *ProgRetin Eye Res*. 2008; 6.
12. Fong A.H., Lai T.Y. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 467—483.
13. Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., Hageman G.S. Age-related macular degeneration — emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006; 38 (7): 450—71.
14. National Institute for Health and Care Excellence Afibercept Solution for Injection for Treating Wet Age-Related Macular Degeneration [TA294] 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta294>. (дата обращения 02.06.2017).
15. Prenner J.L., Halperin L.S., Rycroft C., Hogue S., Williams Liu Z., Seibert R. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: findings from a time-and-motion study. *Am J Ophthalmol* 2015; 160 (4): 725—731.
16. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., Brown D.M., Chong V., Nguyen Q.D., Ho A.C., Ogura Y., Simader C., Jaffe G.J. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 193—201.
17. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
18. Solomon S.D., Lindsley K., Vedula S.S., Krzystolik M.G., Hawkins B.S. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8:CD005139.
19. Алтатов С.А., Шуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 13: 35—36.
20. Аналитическая информация, IMS Россия, 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
21. Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://cursor-is.ru/>.
22. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения «ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 4: 2.
23. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
24. Глава 27 Медико-социальная экспертиза и реабилитации лиц с заболеваниями и повреждениями органа зрения. «Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник» / Под ред. В.Г. Копяевой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012; 552—557.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
26. Герасимова К.В., Деркач Е.В., Лоскутов И.А. Клинико-экономический анализ афлиберцепта при влажной форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмолог. ведомости*. 2016; 2: 30—35.
27. Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *РМЖ «Клиническая офтальмология»* 2009; 1: 42.
28. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2007; 3: 125.
29. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
30. Инструкция по применению препарата Ранибизумаб на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ced94c65-f7e8-4c3b-81b2-ab92c3a11a69&t= (дата обращения: 01.06.2017).
31. Инструкция по применению препарата Афлиберцепт на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bfff6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t=ав (дата обращения: 01.06.2017).
32. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. 3—е изд., стер. М.: ГЭОТАР—МЕД, 2004; 152.
33. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 2: 4—9.
34. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ <http://mntk.ru/patients/prices/> (дата обращения 15.05.2017).

35. *Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др.* «Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М.: 2016. [Электронный ресурс]. URL:<https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-AVB-23.12.2016.pdf>.
36. *Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др.* «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата». М.: 2016. [Электронный ресурс]. URL:<https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf>.
37. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 [Электронный ресурс]. URL:http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
38. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.03.2013 N 27866).
39. *Проценко М.В.* Экономический анализ афлиберцепта при диабетическом макулярном отёке // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 2 (24): 67—71.
40. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие в 29.12.2016 [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
41. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
42. *Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
43. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А.* Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3—8.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с влажной возрастной макулярной дегенерацией // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 4—16.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025