

Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отёком

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

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

² — Отделение офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Резюме. Сахарный диабет (СД) — распространённое заболевание, в развитых странах опережающее по темпам роста и ущербу многие инфекционные и неинфекционные заболевания. Помимо прямой угрозы, которую представляет сам СД, заболевание также обладает большим количеством грозных осложнений. Одним из наиболее значимых поздних осложнений СД являются диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отёк (ДМО), приводящие к постепенной утрате зрения вплоть до полной слепоты. ДМО является одной из основных причин снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом, поскольку вследствие пропотевания плазмы крови в толщу сетчатки в макулярной области происходит нарушение центрального зрения. Значительный прогресс в разработке новых методов лечения пациентов с ДМО внесло открытие роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в патофизиологии ДР и ДМО. Новыми препаратами, хорошо зарекомендовавшими себя в ходе клинических исследований и в настоящее время широко применяемыми для лечения ДМО являются ранибизумаб и афлиберцепт. На данный момент вопрос об их сравнительных фармакоэкономических показателях в условиях Российской Федерации (РФ) остаётся недостаточно изученным, что явилось основанием для проведения настоящего исследования. *Цель.* Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с ДМО. *Методология.* Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель Маркова с длиной цикла 3 мес, которая отражала динамику изменения зрения пациентов, получающих афлиберцепт либо ранибизумаб в контексте лечения ДМО. Для каждого из сравниваемых препаратов была сформирована симулируемая группа численностью 1000 человек. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения РФ (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 изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт исследования составил 3 года. В качестве критериев эффективности было выбрано число пациентов, избежавших нарушений зрения IV степени по Международной классификации зрительных расстройств. Критерием безопасности послужили частота развития НЯ и частота отмен по причине НЯ. На основании существующих стандартов была выполнена оценка параметров использования ресурсов здравоохранения. Также на основании источников литературы была осуществлена связь между остротой зрения и качеством жизни, с последующей регистрацией QALY для моделируемых состояний. Данные моделирования были использованы для проведения анализа «затраты — эффективность» (CEA), анализ «затраты — полезность» (CUA) и анализа «влияния на бюджет» (BIA). Устойчивость результатов была проверена путём двух однофакторных анализов чувствительности (SA), а также дополнительного анализа SA, направленного на проверку влияния выбора глаза для лечения. *Результат.* При анализе CEA наилучший результат показал ранибизумаб в режиме дозирования Pro Re Nata (PRN) с показателем эффективности затрат (CER), равным 1 264,2 руб. Ранибизумаб в режиме Treat and Extend (T&E) и афлиберцепт показали более высокие CER, а, следовательно, менее привлекательный результат (1 403,1 руб. и 1 667,8 руб., соответственно). Превосходство ранибизумаба в режиме PRN сохранилось и в ходе анализа CUA, при котором показатели полезности затрат (CUR) составили 554,8 руб. для ранибизумаба в режиме PRN, 616,2 руб. — для ранибизумаба в режиме T&E и 729,5 руб. — для афлиберцепта. Анализ BIA из расчёта на 100 000 населения РФ с учётом эпидемиологии СД в России выявил, что использование ранибизумаба в режиме PRN вместо афлиберцепта позволяет обеспечить снижение бюджетного бремени более чем на 17 млн рублей за 3 года. Все анализы SA подтвердили устойчивость полученного результата. *Вывод.* Полученные результаты позволяют утверждать, что препарат ранибизумаб демонстрирует благоприятные фармакоэкономические свойства, и его дальнейшее внедрение в клиническую практику позволит увеличить эффективность использования ресурсов здравоохранения РФ.

Ключевые слова: ранибизумаб, афлиберцепт, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отёк, диабет, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, фармакоэкономика, анализ затраты—эффективность, анализ затраты—полезность, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema

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

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

² — Department of Ophthalmology of the «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov», Moscow

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a widespread, severe disease that has outpaced many infectious and non-infectious diseases in terms of both incidence increases and economic burden in most developed countries. In addition to the direct threat to the health and well-being of patients, DM is associated with many severe complications. Among the most significant late complications of DM are diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) which can lead to slow, persistent vision loss up to blindness. Significant progress in treating DME has been obtained after the role of vascular endothelium growth factor (VEGF) in the disease's pathophysiology became more understood, with several powerful clinical options emerging as result. Among the anti-VEGF drugs that have proven themselves well in clinical trials and practice with regards to treating DME are ranibizumab and aflibercept. Since there is currently relatively little understanding of their comparative pharmacoeconomic performance within context of Russian healthcare, the current pharmacoeconomic research (PHe) effort was undertaken. *Aim.* To perform comparative PHe analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of patients with DME in Russian Federation (RF). *Methodology.* A Markov model with 3 month long cycles, simulating the changes in patient's vision acuity was designed for this research effort. For each of the compared therapeutic alternative a simulated group of 1000 DME patients was constructed. The PHe 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 analysis was set at 3 years. Costs were accounted based on existing treatment standards, and literature sources were used to link quality of life and vision acuity and then register QALY for various model states. Modelling results were used to carry out cost-effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA) and budget impact analysis (BIA). Two single-factor sensitivity analyses (SA) were used to ensure the results are robust to changes in market situation, and an additional analysis was undertaken to test for effects of choice of eye being treated (better seeing or worse seeing). *Results.* CEA indicated that ranibizumab administered using Pro Re Nata (PRN) regimen has best cost-efficacy, with lowest CER of 1 264 rub. Ranibizumab administered in Treat and Extend (T&E) regimen and aflibercept had higher CERs and thus inferior cost-efficacy (1 403 rub and 1667 rub respectively). The advantage of ranibizumab PRN extended to CUA, in which CUR was 554 rub for ranibizumab PRN, 616 rub for ranibizumab T&E and 729 rub for aflibercept. BIA performed per 100 000 population (accounted for prevalence of DM and DME epidemiology) has found that use of ranibizumab PRN instead of aflibercept could result in budget burden reduction of more than 17 million rubles per 3 years. All SA have confirmed result robustness. *Conclusion.* These results indicate that ranibizumab demonstrates favorable pharmacoeconomic properties and its further introduction into Russian clinical practice would allow to increase the efficacy of healthcare resource utilization in the RF.

Keywords: DME, diabetes mellitus, aflibercept, ranibizumab, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, macular edema, 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

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространённых и значимых эндокринологических заболеваний в развитых странах [27], опережая по темпам роста и величине экономического и социального ущерба многие тяжёлые неинфекционные, равно как и инфекционные заболевания [28]. В Российской Федерации (РФ), по данным на 2015 г., распространённость сахарного диабета 1 типа (СД1) среди взрослого населения составляла 259,3 на 100 тыс населения, а сахарного диабета 2 типа (СД2) — 2854,6 на 100 тыс населения [37]. Следует иметь в виду, что реальное число лиц, страдающих диабетом

(в особенности СД2), как правило, превышает отражённое в данных эпидемиологических исследований (так, на каждый выявленный случай СД2 приходится не менее 2 не выявленных [47]). Помимо прямой угрозы, которую представляет СД для жизни и здоровья пациентов, диабету присущ широкий спектр тяжёлых осложнений [41].

Одними из поздних и социально значимых осложнений диабета оправданно считают осложнения со стороны органа зрения по причине их большого вклада в общую частоту инвалидизации [14]. Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отёк (ДМО) представляют собой грозные осложнения СД, приводящие к постепенной утрате

зрения вплоть до полной слепоты [2, 11]. ДМО является одной из основных причин снижения зрения у пациентов с СД, поскольку вследствие пропотевания плазмы крови в толщу сетчатки в макулярной области происходит нарушение центрального зрения [7, 10, 24, 31, 33]. В ходе исследования Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) был предложен термин «клинически значимый макулярный отёк», факт наличия которого устанавливается на основании выявления одного из следующих признаков [7]:

- утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм от анатомического центра макулы;
- образование «твёрдых» экссудатов в макулярной зоне или в пределах 500 мкм от её центра, в сочетании с макулярным отёком;
- утолщение сетчатки площадью, равной площади диска зрительного нерва, в зоне от 500 до 1 500 мкм от анатомического центра макулы.

ДМО является полиэтиологическим состоянием, существенными предикторами развития которого являются длительное течение СД, высокий уровень гликемии, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена, тип СД, нарушения со стороны свёртывающей системы крови, наличие нефропатии [7, 31, 33]. Имеются данные о том, что ДМО чаще развивается у пациентов с СД1. Так, по данным *Lee R. et al.* (2015 г.), распространённость ДМО среди больных с СД1 варьирует от 4,2 до 7,9%, в то время как среди больных СД2 она варьирует между 1,4 и 12,8%. В частности, по данным сервиса скрининга диабетической ретинопатии в Уэльсе (Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales) среди пациентов с СД1 ДМО развивался у 4,2%, а среди пациентов с СД2 лишь у 1,4% [13].

Макулярный отёк подразделяют на фокальный (как правило, вследствие микроаневризм и других единичных изменений капиллярной сети) и диффузный (возникающий по причине избыточной проницаемости всей перимакулярной капиллярной сети), а также кистозный отёк, возникающий при длительном существовании диффузного отёка и приводящий к очень значительной потере остроты зрения и грубым необратимым изменениям сетчатки [23, 31, 32].

Важное значение в лечении пациентов с ДМО имеет стабильная компенсация углеводного обмена и нормализация артериального давления. Длительное время ведущим методом лечения ДМО была лазерная коагуляция. Однако этот метод, как правило, позволяет лишь стабилизировать состояние [6, 11].

Интравитреальное введение стероидов позволяет снижать выраженность ДМО и улучшать остроту зрения (в том числе в случаях, резистентных к лазерокоагуляционному лечению) [12, 16].

Однако значительный прогресс в разработку новых методов лечения пациентов с ДМО внесло открытие роли фактора роста эндотелия сосудов

(VEGF) в патофизиологии ДР и ДМО [1, 18]. Новыми препаратами, хорошо зарекомендовавшими себя в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в настоящее время широко применяемыми для лечения ДМО являются ранибизумаб (фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A)) [17, 20, 21, 25, 39] и афлиберцепт (рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 и 2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G) [3, 15, 22, 40]. Хотя оба препарата продемонстрировали высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов, страдающих ДМО, на данный момент вопрос об их сравнительных фармакоэкономических показателях в условиях РФ остаётся недостаточно изученным, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с диабетическим макулярным отёком.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ДМО с применением вышеназванных препаратов сравнения в существующей клинической практике.
2. Оценить сравнительную эффективность и безопасность оцениваемых альтернатив.
3. Осуществить фармакоэкономический анализ вышеназванных терапевтических альтернатив 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 было проведено руководствуясь стандартом «Клинико-экономические исследования» и действующих рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ [43, 44]. При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа «затраты — эффективность»; анализа «затраты — полезность»; анализа «влияния на бюджет»; анализа чувствительности, формирование выводов и рекомендаций.

В рамках данной методологии был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам терапии ДМО с использованием антагонистов VEGF. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE.

Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «DME», «diabetes mellitus», «model», «evaluation», «retinopathy», «macular edema», «ranibizumab», «aflibercept», «VEGF» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения сравниваемых антагонистов VEGF в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения ДМО.

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

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 60 лет с клинически значимым диабетическим макулярным отёком. Показатели остроты зрения в целевой популяции на момент начала лечения соответствовали таковым в исследовании RESTORE [17] ввиду отсутствия соответствующих данных для российских пациентов.

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

Перспектива анализа: с точки зрения системы здравоохранения РФ (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом.

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

Временной горизонт моделирования составил 3 года, ввиду того что данный срок соответствует плановому периоду при проектировании Федерального бюджета РФ [49]. Более того, для данного горизонта доступны сравнительно качественные данные об эффективности и безопасности, что позволяет уменьшить число требуемых допущений.

Сравниваемые терапевтические альтернативы: в настоящем исследовании сравнивались три терапевтических альтернативы, характерные для описанных в медицинской литературе вариантов использования сравниваемых препаратов в ходе лечения ДМО:

- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения по потребности (Pro Re Nata (PRN)) после трёх «загрузочных» ежемесячных инъекций;
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend (T&E)) после трёх «загрузочных» ежемесячных инъекций;
- афлиберцепт: 2 мг каждые 8 недель (2 месяца) после пяти «загрузочных» ежемесячных инъекций.

Режимы дозирования были выбраны на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [3, 15, 17, 20—22, 25]. Средняя частота

проведения инъекций также соответствовала вышеупомянутому РКИ для обеспечения максимальной достоверности полученной модели.

При моделировании учитывались особенности расхода препаратов сравнения в реальной клинической практике и ограничения, существующие в отношении порядка назначения (невозможность сохранения части неизрасходованного препарата для последующих инъекций, в том числе последующих инъекций тому же самому пациенту [39, 40]).

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 III (высокая степень слабости зрения) и IV (практическая слепота) степени по Международной классификации зрительных расстройств [35], т.к. данный показатель обладает большой значимостью с позиции качества жизни пациентов и социальных интересов РФ, а также является предиктором отсутствия успеха дальнейшей терапии.

Критерии безопасности. Для оценки безопасности в качестве критерия была выбрана частота развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [3, 15, 17, 20—22, 25].

Источник данных о ценах на препараты (за исключением препаратов сравнения): оценка производилась на основании данных перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [36], а также данных IMS Health Russia [29]. Для препаратов, данные о цене на которые отсутствуют в вышеуказанных источниках, но которые входят в Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке, (за исключением препаратов сравнения) [46], использовалось среднее значение цены по данным ресурса aptekamos.ru [38].

Источник данных о ценах на препараты сравнения. В качестве цены препаратов сравнения была использована средняя цена одного мг 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» [30].

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

- основной терапии препаратами сравнения;
- медицинских услуг для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением в соответствии со Стандартом [46], 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, утверждённых приказом Московского городского ФОМС на 2016-2017 гг. [48];

- поскольку на настоящий момент нет оснований считать, что между ранибизумабом и афлиберцептом имеется существенная разница в отношении частоты развития СНЯ [19], в модель было введено допущение относительно отсутствия разницы в частоте СНЯ, следовательно, учёта их стоимости не проводилось;
- стоимость оптической когерентной томографии (ОКТ) для нужд мониторинга прогрессирования заболевания оценивалась на основании он-лайн прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [42].

Обзор клинко-экономической модели. В начале моделирования были сформированы 3 симулируемые группы численностью 1 000 человек, каждая из которых в дальнейшем получала базовый комплекс терапии по Стандарту и одну из исследуемых терапевтических альтернатив. Распределение показателей остроты зрения (в соответствии со шкалой ETDRS) соответствовало таковому в исследовании RESTORE [17] и представлено в табл. 1.

Таблица 1

Стартовые показатели остроты зрения

ETDRS	Соответствующая остроте зрения по Снеллену	Доля в популяции на момент старта модели
86-100	20/16 — 20/10	0
76-85	20/32 — 20/20	0,11
66-75	20/64 — 20/40	0,39
56-65	20/80 — 20/50	0,27
46-55	20/125 — 20/80	0,15
36-45	20/200 — 20/125	0,08
26-35*	20/320 — 20/200	0
0-25**	<20/320	0

Примечания: * — соответствует III степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [35]; ** — соответствует IV степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [35].

На основании данных RESTORE было принято решение, что лечение будет назначаться в отношении хуже видящего глаза [17].

Дальнейшие изменения состояния пациентов и исходы терапии в каждой из симулируемых групп оценивались с помощью Марковской модели (рис. 1), разработанной с учётом существующих представлений о Марковском моделировании в биологических и медицинских исследованиях [26]. Длина цикла Марковской модели составила 3 мес.

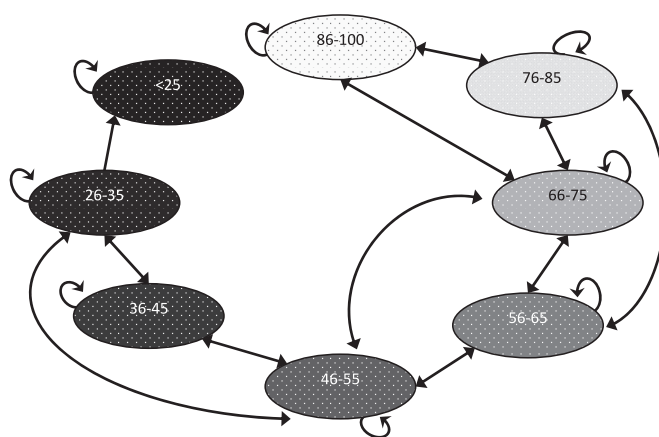


Рис. 1. Модель Маркова: снижение остроты зрения
Примечание: 86—100 — это острота зрения от 86 до 100 по шкале ETDRS (и так далее по убывающей).

Регистрация изменений состояния пациентов производилась до достижения состояния накопления либо окончания горизонта моделирования. Следует заметить, что модель не учитывает смертность, так как нет оснований считать, что сравниваемые препараты оказывают влияние на вероятность летального исхода (которая определяется, для пациентов с ДМО, коморбидными состояниями и особенностями течения сахарного диабета, что выходит за пределы настоящего исследования), однако анализ литературы указывает на отсутствие вероятности улучшения после снижения зрения до значений ETDRS ниже 35, таким образом, фактически, состояние ETDRS 26—35 и 0—25 выступают в качестве состояния накопления.

Параметры клинической эффективности отражались через вероятность перехода пациентов из одного состояния остроты зрения в другое. На протяжении всего горизонта моделирования регистрировались показатели качества жизни, затраты на терапию препаратами сравнения, на мониторинг заболевания, а также базовую терапию (то есть терапию по действующим в РФ стандартам [46], за исключением препаратов сравнения) всех пациентов, кроме тех, чья острота зрения снизилась до значений, соответствующих ETDRS ниже 35. Поскольку существующая литература не указывает на возможность достижения улучшений у пациентов в этих двух состояниях, то для пациентов, оказавшихся в этом состоянии терапия препаратами сравнения прекращалась (ввиду нецелесообразности), однако лечение по Стандарту продолжалось до достижения горизонта моделирования.

В зависимости от срока моделирования (1 год, 2 года, 3 года) изменялись вероятности переходов пациентов между состояниями. Марковская модель включала 8 возможных состояний (каждое из которых соответствует определённой остроте зрения, отражённой в табл. 1):

- 1 равна от 86 до 100 по шкале ETDRS;
- 2 равна от 76 до 85 по шкале ETDRS;

- 3 равна от 66 до 75 по шкале ETDRS;
- 4 равна от 56 до 65 по шкале ETDRS;
- 5 равна от 46 до 55 по шкале ETDRS;
- 6 равна от 36 до 45 по шкале ETDRS;
- 7 равна от 26 до 35 по шкале ETDRS;
- 8 равна от 0 до 25 по шкале ETDRS.

Вероятности переходов между данными состояниями являются отражением клинической эффективности сравниваемых альтернатив и подробнее описаны в разделе «Показатели клинической эффективности».

Также срок моделирования влиял на частоту некоторых значимых событий, а именно контрольных визитов (предполагавших осмотр офтальмолога и выполнение оптической когерентной томографии для контроля динамики заболевания) и инъекций препарата.

Расчёт стоимости инъекции учитывал тот факт, что сохранение неизрасходованного препарата во флаконе для последующих инъекций (в том числе последующих инъекций тому же самому пациенту) не разрешено инструкцией по медицинскому применению [39, 40] (значимость данного ограничения столь велика, что использование одного и того же флакона не допускается даже в случаях, когда две инъекции делаются в один и тот же день одному и тому же пациенту, имеющему двустороннее поражение [8]).

Ключевые допущения модели:

- моделирование смертности и долгосрочных исходов выходит за рамки данного исследования;
- сравниваемые препараты не имеют статистически значимых различий вероятности развития СНЯ;
- частота инъекций для ранибизумаба в режиме T&E и афлиберцепта на 3-м году равна таковой на 2-м году;
- частота диагностических визитов на 2-м и 3-м году для ранибизумаба в режиме PRN — ежемесячная, как и на первом;
- клиническая эффективность препаратов сравнения на 2-м и 3-м году равна.

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 был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio (CER)). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности.

Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [51]:

$$CER = DC \div Ef$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «затраты — полезность». Показатель полезности затрат (cost-utility ratio (CUR)) оценивался путём расчёта показателя добавленных лет качественной жизни (quality adjusted life years (QALY)).

Для каждого из состояний Марковской модели в каждой из симулируемых групп был рассчитан индекс QALY, после чего была проведена оценка времени, проведённого больными, страдающими ДМО, с последующим дисконтированием.

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [50]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где: DC — прямые медицинские затраты;
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Анализ «влияния на бюджет» позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [34, 50].

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 анализа «влияния на бюджет» 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 100 000 населения России с учётом эпидемиологии сахарного диабета и ДМО, горизонт моделирования составил 3 года.

Анализ чувствительности. Проведено два одnofакторных анализа чувствительности, направленных на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте цены на препарат ранибизумаб, а также к падению цены на препарат афлиберцепт. Для этого проводилось последовательное увеличение цены ранибизумаба на 25% с шагом в 5% (в случае первого анализа чувствительности), либо уменьшение цены ранибизумаба на 25% (в случае второго анализа чувствительности). На каждом этапе этого процесса

производился повторный расчёт показателя CER.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, СНЯ и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% [43].

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

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности. Для оценки сравнительной эффективности терапевтических альтернатив были отобраны источники данных, приведённые в табл. 2.

На основании данных клинических исследований были составлены матрицы вероятностей изменения остроты зрения пациентов в зависимости от цикла (длина цикла была равна 3 мес, соответственно, в году 4 цикла) и срока терапии (в годах). Для ранибизумаба в режиме терапии PRN для каждого года были использованы показатели непосредственно из иссле-

дования RESTORE [17, 25]. Для первого года терапии афлиберцептом данные были получены из сетевого метаанализа, проведённого *Regnier S. et al.* [22]. Для 2-го и 3-го года было сделано допущение, что вероятности и характер изменения остроты зрения пациентов (перехода из одного состояния модели в другое) будут равны таковым для соответствующего года при терапии ранибизумабом в режиме PRN. Для терапии ранибизумабом в режиме T&E для первого года вероятности изменения состояния пациентов были рассчитаны на основании сравнительной эффективности ранибизумаба в режиме PRN и афлиберцепта (метаанализ *Regnier S. et al.* [22]) и сравнительной эффективности ранибизумаба в режиме PRN и ранибизумаба в режиме T&E [5]. Для 2-го и 3-го года терапии ранибизумабом в режиме T&E было сделано допущение, аналогичное таковому для афлиберцепта.

Показатели полезности (утилитарности). Данные о качестве жизни для каждого из состояний Марковской модели были рассчитаны на основании показателей остроты зрения по ETDRS в соответствии с *Bressler N.M. et al.* [4] и *Czoski-Murray C. et al.* [9], полученные показатели качества жизни для каждого из состояний модели представлены в табл. 3.

Таблица 2

Источники данных

Исследование	Краткое описание
The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema [17].	12-месячное многоцентровое контролируемое исследование с двойным ослеплением.
Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study [25].	12-месячное многоцентровое контролируемое исследование с двойным ослеплением (основное исследование RESTORE) и дополнительный 24-месячный открытый этап.
Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis [22].	Байесовский сетевой метаанализ исследований, посвящённых применению анти-VEGF препаратов для лечения потери зрения из-за ДМО.
Efficacy and Safety of Ranibizumab in Two «Treat and Extend» Treatment Algorithms Versus Ranibizumab As Needed in Patients With Macular Edema and Visual Impairment Secondary to Diabetes Mellitus (RETAIN) [5].	Оценка эффективности и безопасности ранибизумаба в режимах лечения с увеличением промежутков и по потребности у пациентов с ДМО.
Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR [4].	Оценка исходов у пациентов, входивших в два двойных слепых рандомизированных исследования (MARINA и ANCHOR) с использованием опросника NEI VFQ-25. Данное исследование использовалось, совместно с <i>Czoski-Murray et al.</i> [9], для установления связи между остротой зрения и качеством жизни.
Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses [9].	Оценка влияния ухудшения зрения на качество жизни путём использования специальных контактных линз, симулирующих нарушение зрения. Использовалось совместно с <i>Bressler N.M. et al.</i> [4] для оценки показателей качества жизни и последующего расчёта QALY.

Таблица 3

Показатели качества жизни (QALY) в пересчёте на 1 цикл Марковской модели

ETDRS	86—100	76—85	66—75	56—65	46—55	36—45	26—35	0—25
QALY	0,2125	0,208925	0,20535	0,201775	0,198225	0,19465	0,1875	0,1875

Прямые медицинские затраты. 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).

Частота контрольных визитов, предполагавших осмотр офтальмолога и выполнение оптической когерентной томографии для контроля динамики заболевания и инъекций препарата показана в табл. 4.

Таблица 4

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 [17]	7,0 [17]
2	12	3,9 [25]
3	12	2,9 [25]
Ранибизумаб, режим терапии T&E		
1	7,7*	7,7 [20, 21]
2	5,1*	5,1 [20, 21]
3	5,1*	5,1*
Афлиберцепт		
1	8,5 [3, 15]	8,5 [3, 15]
2	6***	6**
3	6***	6**

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение; ** — на основании выбранного режима дозирования; *** — допущение (число диагностических визитов равно числу инъекций).

Затраты непосредственно связанные с осуществлением введения препаратов сравнения представлены в табл. 5.

Затраты, связанные с терапией по Стандарту, приведены в табл. 6

Затраты на препараты сравнения с учётом режимов дозирования (в расчёте по годам, с учётом частоты инъекций в зависимости от года лечения) приведены в табл. 7.

На основании источников данных, описанных выше, был проведён расчёт прямых медицинских затрат для каждой из сравниваемых терапевтических схем, обобщенные результаты которого представлены в табл. 8.

Анализ «затраты — эффективность». На основании моделирования, проведённого по вышеописанной методологии, был проведён анализ «затраты — эффективность», результаты которого представлены в табл. 9.

Полученные результаты указывают на то, что препарат ранибизумаб, в случае применения в режиме PRN, обладает наибольшей эффективностью затрат (наименьшим CER), а его применение сопряжено с экономией средств как по сравнению с афлиберцептом, так и по сравнению с ранибизумабом в режиме терапии T&E. Поскольку ранибизумаб в режиме PRN связан с экономией средств, потребности в расчёте инкрементального показателя эффективности затрат не возникло.

Анализ «затраты — полезность». После выполнения моделирования результаты были использованы для выполнения анализа «затраты — полезность», которые отражены в табл. 10.

Препарат ранибизумаб в режиме PRN сохраняет превосходство также и в контексте анализа «затраты — полезность», демонстрируя большую полезность затрат (меньший CUR). По сравнению с афлиберцептом препарат ранибизумаб (как в режиме PRN, так и в режиме T&E) демонстрирует более положительное влияние на качество жизни больных выраженное в большем количестве QALY. Следовательно, учитывая, что ранибизумаб PRN связан с выраженной экономией затрат, расчёт инкрементального показателя полезности затрат не требуется.

Анализ «влияния на бюджет». Оценка бюджетного бремени выполнялась на основании средней величины затрат, полученных при моделировании на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости СД1 и СД2 в России [37] и эпидемиологии ДМО [13]. В качестве сравниваемых альтернатив для ВИА был выбран ранибизумаб в режиме PRN (как показавший наилучший результат в рамках проведённых CEA и CUA анализов) и афлиберцепт.

Таблица 5

Затраты, связанные с введением препаратов сравнения, руб.

Затраты	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Стоимость 1 инъекции (препарат)	42914	42914	50796
Стоимость медицинских манипуляций (в рамках ОКТ или интравитреальной инъекции) *	196,8*	196,8*	196,8*
Стоимость 1 ОКТ [42]	1500	1500	1500

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение, ввиду отсутствия данной услуги в тарифах Московского городского ФОМС (МГФОМС) и различия подходов к оценке данной процедуры между медицинскими учреждениями, было решено учитывать в базовом сценарии только дополнительный объём медицинских манипуляций, превышающий стоимость приёма врача-офтальмолога по данным МГФОМС (123 руб. 22 коп.) и было выбрано вышеприведённое значение. Влиянию дополнительного учёта стоимости интравитреальной инъекции на результаты посвящён отдельный анализ, см. «Дополнительный аналитический сценарий: влияние стоимости интравитреальной инъекции».

Таблица 6

Затраты, связанные с терапией по Стандарту

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Стоимость, руб.
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врачей-специалистов	213,8
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	570,2
Лабораторные методы исследования	156,09
Инструментальные методы исследования	1764,08
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации (подбор очковой коррекции зрения)	128,5
Фармакотерапия (без учёта препаратов сравнения)	4599,6
Итого по стандарту, из расчёта на 11 дней терапии	7 432,3
В пересчёте на 1 цикл модели (3 мес)	61 654,9

Таблица 7

Затраты на препараты сравнения, руб.

Стоимость препаратов сравнения	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
1 год	300 398,0	330 437,8	431 766,0
2 год	167 364,6	218 861,4	304 776,0
3 год	124 450,6	218 861,4	304 776,0
Итого в среднем за год	197 404,4	256 053,5	347 106,0

Таблица 8

Структура прямых медицинских затрат, руб. в год (обобщённо)

Прямые затраты	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средняя стоимость лечения на 1 пациента	197 404,4	256 053,5	347 106,0
Стоимость дополнительной терапии и мониторинга, по стандарту на 1 пациента	246 619,9	246 619,9	246 619,9
Средняя стоимость ОКТ на 1 пациента	18 000,0	8 950,0	10 250,0
ИТОГО	462 024,3	511 623,4	603 975,9

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 9

Анализ «затраты — эффективность»

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 667,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 10

Анализ «затраты — полезность»

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	554,8	616,2	729,5

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Было построено два альтернативных сценария продолжительностью 3 года, в одном из которых вышеописанная группа получает лечение ранибизумабом в режиме PRN, а в другом — афлиберцептом.

Результаты ВИА представлены в табл. 11.

Таблица 11
Анализ «влияния на бюджет», руб.

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	21 018 943,6
2 ГОД	39 935 992,8
3 ГОД	55 011 830,0
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	27 558 602,0
2 ГОД	52 361 343,9
3 ГОД	72 127 751,2
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 6 539 658,5
2 ГОД	- 12 425 351,1
3 ГОД	- 17 115 921,1

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

Данные результаты указывают, что применение ранибизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени, которое (при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологических особенностей СД и ДМО) за 3 года достигает более 17 млн рублей.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности модели к изменениям рыночной конъюнктуры было проведено два однофакторных анализа чувствительности. Для этого цена препарата ранибизумаб постепенно повышалась на 5%, до достижения порога в 25%. После этого был проведён второй анализ чувствительности, в рамках которого цена на препарат афлиберцепт постепенно снижалась на 5% до достижения порога в -25%.

На каждом этапе производился перерасчёт показателя CER. В результате первого анализа чувствительности было установлено, что результаты остаются стабильными даже при повышении цены ранибизумаба на 25%. Показатели CER при максимальном значении цены для данного анализа чувствительности представлены в табл. 12.

После этого был проведён анализ чувствительности, направленный на определение устойчивости результата к падению цены на препарат афлиберцепт на 25% (табл. 13).

Анализ чувствительности показал, что даже в случае падения цены на афлиберцепт на 25%, фармакоэкономическое превосходство ранибизумаба (наименьший показатель CER) в режиме PRN сохраняется, что указывает на высокую устойчивость полученного результата.

Дополнительные аналитические сценарии

Для того чтобы лучше оценить устойчивость модели к различиям клинической практики был проведён расширенный анализ чувствительности. Для этого были построены дополнительные аналитические сценарии.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние числа диагностических визитов. Было введено допущение о том, что во всех сравниваемых терапевтических альтернативах число диагностических визитов (следовательно, и ОКТ) было равно 12 процедурам в год на протяжении всех 3 лет горизонта моделирования.

После этого моделирование было выполнено повторно с расчётом всех показателей. Ранибизумаб в режиме PRN сохранил своё превосходство в рамках анализа CUA, SEA и ВИА, что является дополнительным свидетельством устойчивости данной модели.

Таблица 12

Анализ чувствительности: ранибизумаб

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 364 835,0	1 543 455,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 395,5	1 576,6	1 667,8

Примечание: * — при стоимости ранибизумаба 53 642,5 руб. за 0,23 мл.

Таблица 13

Анализ чувствительности: афлиберцепт

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 390 455,8
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 430,5

Примечание: * — при стоимости афлиберцепта 38 097 руб. за 0,1 мл.

Таблица 14

Анализ «затраты — эффективность», допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 401 810,1	1 645 211,7
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 431,9	1 692,6

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 15

Анализ «затраты — полезность», допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 401 810,1	1 645 211,7
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	554,8	628,8	740,4

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 16

Анализ «влияния на бюджет», руб., допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	21 018 943,6
2 ГОД	39 935 992,8
3 ГОД	55 011 830,0
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	27 968 598,9
2 ГОД	53 140 338,0
3 ГОД	73 200 815,6
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 6 949 655,4
2 ГОД	- 13 204 345,2
3 ГОД	- 18 188 985,5

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

Как видно из вышеприведенных таблиц 14-16, изменения допущений относительно числа диагностических визитов не оказывает существенного влияния на полученные результаты.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние выбора глаза (лучше или хуже видящий).

Было также принято решение осуществить проверку устойчивости полученного результата к изменениям, связанным с такой особенностью клинической практики, как выбор глаза для лечения (модель в исходном состоянии предполагала проведение лечения в отношении хуже видящего глаза). Для этого модель была изменена таким образом, что лечение в симулируемых группах назначалось в отношении лучше видящего глаза, после чего моделирование и анализы SEA и CUA были выполнены повторно. Результаты приведены в табл. 17 и 18.

Как видно из табл. 17 и 18, смена глаза, в отношении которого выполняется лечение, оказывает влияние только на анализ CUA, при этом принципиального изменения характера результатов CUA не

Таблица 17

Анализ «затраты — эффективность» при условии назначения лечения в отношении лучше видящего глаза

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 667,8

Таблица 18

Анализ «затраты — полезность» при условии назначения лечения в отношении лучше видящего глаза

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
QALY, лет	1 881,3	1 884,1	1 847,3
CUR, руб.	657,2	729,1	877,6

Таблица 19

Анализ «затраты — эффективность», анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 рублей за 1 инъекцию

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 463 849,8	1 674 349,6	1 966 171,0
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 496,8	1 710,3	2 022,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 20

Анализ «затраты — полезность», анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 руб. за 1 инъекцию

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 463 849,8	1 674 349,6	1 966 171,0
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	656,8	751,1	884,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 21

Анализ «влияния на бюджет», руб., анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 руб. за 1 инъекцию

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	24 885 445,9
2 ГОД	47 282 347,3
3 ГОД	65 131 433,4
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	33 424 907,5
2 ГОД	63 507 324,3
3 ГОД	87 481 339,2
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 8 539 461,6
2 ГОД	- 16 224 977,0
3 ГОД	- 22 349 905,8

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

происходит (превосходство ранибизумаба в режиме PRN сохраняется). Полученный результат устойчив к изменению выбора глаза, в отношении которого проводится терапия.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние стоимости интравитреальной инъекции. Ввиду разницы подходов к оценке самой процедуры интравитреальной инъекции и её отсутствия тарифах Московского городского ФОМС, было принято решение проанализировать влияние возможного учёта стоимости данной процедуры в рамках отдельного анализа (базовый сценарий содержит допущение только о сравнительно небольшом дополнительном объёме медицинских манипуляций).

Для этого к связанным с инъекцией препарата и проведением ОКТ затратам, описанным в табл. 4, была добавлена стоимость интравитреальной инъекции. В качестве источника стоимости данной процедуры был использован онлайн-прейскурант ООО «Московская Глазная Клиника» [45]. Стоимость интравитреальной инъекции для данного сценария составила 19 000 руб. за 1 инъекцию.

Далее моделирование было выполнено повторно, с повторным расчётом анализов SEA, CUA и VIA. Результаты представлены в табл. 19, 20 и 21.

Полученные результаты указывают, что дополнение модели стоимостью интравитреальной инъекции не приводит к качественному изменению результатов анализа даже при высоком значении цены интравитреальной инъекции.

Более того, ранибизумаб в режиме PRN показал в данном случае даже более привлекательный результат VIA, потенциальное снижение бюджетного бремени (при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологических особенностей СД и ДМО) за 3 года превысило 22 млн рублей.

Это указывает на высокую устойчивость данной модели к допущениям относительно порядка учёта и стоимости самой процедуры интравитреальных инъекций.

Выводы

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

- ранибизумаб в режиме терапии Pro Re Nata демонстрирует наибольшую эффективность и полезность затрат;
- применение ранибизумаба в режиме терапии Pro Re Nata приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с терапевтически-

ми альтернативами, предполагающими применение афлиберцепта, а также альтернативами, включающими ранибизумаб в режиме T&E;

- анализ «влияния на бюджет» с учётом эпидемиологии ДМО и СД в России указывает, что применение ранибизумаба связано с меньшим бюджетным бременем и позволяет обеспечить экономии более 17 млн руб. за 3 года (на 100 тыс населения);
- анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению рыночной конъюнктуры, в частности, полученный результат устойчив как к возрастанию цены на ранибизумаб (до 53 642 руб. включительно), так и к падению цены на афлиберцепт (до 38 097 руб. включительно).

Вышеперечисленные данные позволяют утверждать, что препарат ранибизумаб в режиме терапии Pro Re Nata демонстрирует благоприятные фармакоэкономические свойства, и его дальнейшее внедрение в клиническую практику позволит увеличить эффективность использования ресурсов здравоохранения РФ.

Литература

1. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 22: 1480—7.
2. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 366: 13: 1227—1239.
3. Bakshi N.K. Update on the VIVID-DME and VISTA-DME trials. *Ophthalmol Sci Update.* 2014. [Электронный ресурс]. <http://www.ophtalmologyupdate.ca/crus/230-015%206-pages%20English.pdf> (дата обращения 29.05.2017).
4. Bressler N.M., Chang T.S., Sufer 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.
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. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID Study Group EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin—dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1998; 35: 28—31.
7. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2653—2664.
8. 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/cj55627/. (дата обращения 12.07.2017).
9. Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J., Young T., Papo N.L., Kang H.K. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health.* 2009; 12: 793—799.
10. Deák G.G., Bolz M., Ritter M. et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 12: 6710—6714.
11. Fong D.S. Changing Times for the Management of Diabetic Retinopathy. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47: 238—245.
12. Jonas J.B., Kreissig I., Sofker A., Degenring R.F. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 57—61.
13. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision.* 2015; 2: 17.
14. Kohner E.M., Porta M. Diabetic retinopathy: preventing blindness in the 1990's. *Diabetologia.* 1991; 34: 11:844—845.
15. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2247—2254.
16. Martidis A., Duker J.S., Greenberg P.B. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 109: 920—927.
17. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. RESTORE Study Group The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011; 118 (4): 615—625.
18. Nakamura S., Iwasaki N., Funatsu H., Kitano S., Iwamoto Y. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247: 1: 21—26.
19. National Institute for Health and Care Excellence Aflibercept 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).
20. Prunte C., Group R.S. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55 E-Abstract 1700.
21. Prunte C., Fajnkuchen F., Mahmood S. et al. Ranibizumab 0.5mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 787—95.
22. Regnier S., Malcolm W., Allen F., Wright J., Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102309.

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 Российской Федерации. 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.

23. Rotsos T.G., Moschos M.M. Cystoid macular edema. Clin. Ophthalmol. 2008; 2: 4: 919—930.
24. Sakata K., Funatsu H., Harino S. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007; 114: 11: 2061—2069.
25. Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Holz F.G. et al. RESTORE Extension Study Group Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. Ophthalmology. 2014; 121 (5): 1045—1053.
26. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
27. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization [Электронный ресурс]. http://www.era-edta.org/ekha/WHO_Global_Status_Report_on_NCDs_2014.pdf (дата обращения: 05.06.2017).
28. Zhang P., Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jun; 5 (6): 404—405.
29. Аналитическая информация, IMS Россия, 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
30. Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://cursor-is.ru/ru/>
31. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Офтальмология: Клинические рекомендации. Изд. 2-е, испр. и доп. / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: «ГОЭТАР-Медиа». 2009; 186—217.
32. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов). Клиническая офтальмология. 2004; 5: 2: 85—88.
33. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек. 2012; 336.
34. 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.
35. Глава 27 Медико-социальная экспертиза и реабилитация лиц с заболеваниями и повреждениями органа зрения. / «Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник» / под ред. В.Г. Копаевой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012; 552—557.
36. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. «Сахарный диабет». 2015; 18 (3): 5—22.
38. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
39. 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).
40. 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= (дата обращения: 01.06.2017).
41. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений. РМЖ. 2002; 10: 17.
42. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ URL:<http://mntk.ru/patients/prices/> (дата обращения 15.05.2017)
43. 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.
44. 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>
45. Он-лайн ресурс ООО «Московская Глазная Клиника», раздел «интравитреальная инъекция» URL:<https://mgkl.ru/uslugi/intravitrealnaya-inektsiya> (дата обращения 19.07.2017)
46. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке» (Зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2013 N 27776)
47. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр — основная информационная система расчетов экономических затрат государства на сахарный диабет и прогнозирование. Сахарный диабет 2005; (2): 2—5.
48. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 29.12.2016 [Электронный ресурс]. URL:<http://www.mgfoms.ru>.
49. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»
50. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
51. 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 ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отёком // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 17—30.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026