



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

# Фармакоэкономическое исследование применения афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации

С.В. Недогода<sup>1</sup>, А.С. Саласюк<sup>1</sup>, Е.В. Бобыкин<sup>2</sup>, И.Н. Барыкина<sup>1</sup>, В.О. Смирнова<sup>1</sup>, Е.А. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

**Цель исследования** — оценить экономические и клинические результаты применения ингибиторов ангиогенеза афлиберцепта и ранибизумаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (вВМД). **Материал и методы.** В ходе исследования проведен анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет и анализ «упущенных возможностей» лечения пациентов с вВМД с помощью интравитреальных инъекций (ИВИ) афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом в режиме «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T & E). Расчет затрат проводился с точки зрения бюджета системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Для расчета количества ИВИ учтены данные сетевого метаанализа (P. Lanzetta и соавт., 2019), включающего скорректированное не прямое сравнение афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме T & E. Размер когорты пациентов с вВМД, учтенной в анализе влияния на бюджет, составил 1000 пациентов. Для оценки устойчивости результатов применен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. **Результаты.** Данные сетевого метаанализа продемонстрировали, что афлиберцепт в режиме T & E и ранибизумаб в режиме T & E имели сопоставимые изменения максимальной скорректированной остроты зрения, однако применение афлиберцепта сопровождалось значительно меньшим: на 6 процедур за 2 года — количеством ИВИ по сравнению с ранибизумабом. Анализ минимизации затрат показал, что применение афлиберцепта позволяет сократить затраты на 36 % за 2 года по сравнению с ранибизумабом в режиме T & E. Применение афлиберцепта в режиме T & E у 1000 пациентов с вВМД позволит сократить расходы ОМС на 281 млн руб. за 2 года терапии. Анализ «упущенных возможностей» показал, что выявленная экономия средств ОМС в результате перевода 1000 пациентов с ранибизумаба на афлиберцепт позволит пролечить дополнительно 563 пациента за 2 года терапии. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования. **Заключение.** Лечение вВМД препаратом Афлиберцепт в режиме T & E позволяет существенно сэкономить ресурсы здравоохранения по сравнению с использованием ранибизумаба в том же режиме.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; антиVEGF; ингибиторы ангиогенеза; ранибизумаб; афлиберцепт; интравитреальные инъекции; «лечить и увеличивать интервал»

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

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Недогода С.В., Саласюк А.С., Бобыкин Е.В., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Фармакоэкономическое исследование применения афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 42-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

# Pharmacoeconomic research of using aflibercept in patients with the wet age-related macular degeneration

Sergey V. Nedogoda<sup>1</sup>, Alla S. Salasyuk<sup>1</sup>, Evgeniy V. Bobykin<sup>2</sup>, Irina N. Barykina<sup>1</sup>, Victoria O. Smirnova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, 3, Ploshchad' Pavshikh Bortsov, 400131, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, 3, Repina St., Ekaterinburg, 620014, Russia  
nedogodasv@rambler.ru

**Purpose.** To evaluate the economic and clinical results of the aflibercept and ranibizumab angiogenesis inhibitors in the treat-and-extend regimen in patients with the “wet” form of age-related macular degeneration (wAMD). **Materials and methods.** We analyzed cost minimization, impact on the budget and “missed opportunities” for the treatment of patients with wAMD using intravitreal injections (IVI) of aflibercept compared to ranibizumab in the “treat-and-extend” regimen (T & E). Costs were calculated with regard to the budget of the system of compulsory health insurance. To calculate the number of IVI, network meta-analysis data (P. Lanzetta, et al., 2019), including a matching-adjusted indirect comparison of aflibercept and ranibizumab in wAMD patients in the T & E regimen, were taken into account. The budget impact analysis involved a cohort of 1,000 wAMD patients. To assess the stability of the results, a one-factor multicomponent sensitivity analysis was used. **Results.** Network meta-analysis data showed that aflibercept and ranibizumab used in the T & E regimen revealed comparable changes in the maximum corrected visual acuity; however, the use of aflibercept required a significantly lower (by 6 procedures in two years) number of IVI compared to ranibizumab. Analysis of cost minimization showed that the use of aflibercept can reduce costs by 36 % in two years compared to ranibizumab in the T & E regimen. The use of aflibercept in the T & E regimen with wAMD will reduce the cost of compulsory medical insurance by 281 million rubles in two years of therapy per 1,000 patients. The analysis of “missed opportunities” showed that budget savings of the compulsory medical insurance as a result of transferring 1,000 patients from ranibizumab to aflibercept will allow an additional 563 patients to be treated in two years. A sensitivity analysis confirmed the robustness of the study results. **Conclusion.** Treating wAMD with aflibercept in the T & E regimen saves a significant part of health protection resources compared to using ranibizumab in the same regimen.

**Keywords:** age-related macular degeneration; antiVEGF; angiogenesis inhibitors; ranibizumab; aflibercept; intravitreal injection; treat-and-extend

**Conflict of interests:** This pharmaceutical and economic analysis was supported by JSC “Bayer” (18, Bldg. 2, 3<sup>rd</sup> Rybinskaya St, 107113, Moscow, Russia). JSC “Bayer” did not influence in any way the study design, analysis, or interpretation of results.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Bobykin E.V., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.

Pharmacoeconomic research of using aflibercept in patients with the wet age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 42-50 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание макулярной области глазного дна, которое является главной причиной необратимой слепоты у людей старше 50 лет в развитых странах [1]. По данным зарубежных и отечественных офтальмологов, распространенность ВМД в возрасте 65–74 лет составляет около 15 %, в возрасте 75–84 лет — 25 % и в возраст-

те 85 и более лет — 30 %. В последние годы отмечена тенденция к «омоложению» этого заболевания, когда его симптомы выявляются у лиц более молодой возрастной категории — от 40 лет [2, 3]. В связи с общемировым старением населения прогнозируется значительное увеличение распространенности ВМД в последующие десятилетия, что значительно увеличивает социально-экономическое бремя

заболевания. Так, количество лет инвалидности из-за потери зрения в результате ВМД за последние годы увеличилось на 160 %, а снижение качества жизни при ВМД сопоставимо с таковым при синдроме приобретенного иммунного дефицита (СПИД), почечной недостаточности и нарушении мозгового кровообращения [4].

Согласно российским данным, заболевания сетчатки занимают второе место в структуре первичной инвалидности взрослого населения по зрению с удельным весом 25 %, из которых половина (12,5 %) приходится на ВМД [5]. При этом, согласно данным эпидемиологического исследования, только 27,5 % пациентов с ВМД при остроте зрения ниже 0,1 получают статус инвалидности [6].

Основными формами ВМД являются «сухая», или атрофическая, и «влажная», или неоваскулярная. На долю «влажной» формы в Российской Федерации приходится 10–15 % случаев заболевания [7]. Однако именно «влажная» ВМД (вВМД) вызывает более 80 % случаев слепоты при данной нозологии, а вероятность развития данной формы заболевания на обоих глазах в течение 5 лет составляет 50 % [8, 9].

Эффективных способов лечения вВМД до недавнего времени не существовало. При этом данные анализа 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в мире, включавших 4362 пациента, показали, что в случае отсутствия лечения вВМД прогрессивное снижение остроты зрения составляет в среднем одну строку (по таблице Снеллена) за 3 мес, 3 строки — в течение года и 4 строки — за 2 года [8]. Неизбежным исходом заболевания является слабовидение и инвалидность по зрению.

С открытием важной роли фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и плацентарного фактора роста (Placental Growth Factor, PlGF) в патогенезе этого заболевания стал возможен прогресс в лечении неоваскулярных заболеваний макулы. Биологические препараты на основе рекомбинантных гибридных белков, блокирующие гуморальные факторы эндотелиальной пролиферации: VEGF и PlGF — непосредственно в очаге поражения, предназначенные для интравитреального введения, быстро стали золотым стандартом лечения вВМД.

На сегодняшний день в России только два антиVEGF-агента: ранибизумаб и афлиберцепт — одобрено для применения в офтальмологии [10, 11]. Первым ингибитором ангиогенеза, разрешенным к применению при ВМД в виде интравитреальных инъекций (ИВИ), был ранибизумаб, зарегистрированный в 2008 г. Афлиберцепт, зарегистрированный в РФ в 2016 г., представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов рецепторов VEGF 1 и 2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G, связывающий изоформы VEGF-A, а также VEGF-B и PlGF [12, 13].

Оба антиVEGF-препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [14] и доступны в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [15], а также входят в российские и европейские клинические рекомендации [16–18].

Основные РКИ — VIEW1 и VIEW2 (VEGF Trap: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) [19] проведены для оценки эффективности и безопасности интравитреального введения афлиберцепта при лечении вВМД в дозировках 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг один раз в 2 мес после первоначальных трех загрузочных ежемесячных инъекций по сравнению с ежемесячным интравитреальным введением 0,5 мг ранибизумаба. По одинаковым протоколам одновременно проводились два исследования: VIEW1 в США и Канаде и VIEW2 в Азии, Латинской Америке, Европе и Японии. Результаты исследований VIEW1 и VIEW2 через 96 нед показали, что доля пациентов с потерей  $\leq 15$  букв (здесь и далее приводятся данные остроты зрения по шкале ETDRS) с максимальной скорректированной остротой зрения (МКОЗ) по сравнению с исходными данными в группе афлиберцепта не имела статистически значимых отличий от группы ранибизумаба: 92,4 и 91,6 % соответственно. Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходными данными, а также доля пациентов, прибавивших  $\geq 15$  букв, также были сопоставимы. При этом среднее число ИВИ в группе афлиберцепта за 96 нед лечения было на 40 % меньше, чем в группе ранибизумаба: 11,2 и 16,5 соответственно.

С целью оптимизации ведения пациентов с вВМД и уменьшения количества необходимых ИВИ антиVEGF-препаратов разрабатываются новые режимы терапии, позволяющие персонализировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Так, режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T & E) подразумевает проведение инъекций антиVEGF-препаратов один раз в месяц до исчезновения признаков активности заболевания. Если таковые признаки не выявляются, интервал между ИВИ последовательно увеличивают, как правило на 2 нед, до достижения максимального интервала в 12 или 16 нед. В случае возобновления активности заболевания интервал между ИВИ сокращают. Данный режим является наиболее удобным как для пациента, так и для врача. Клинические исследования продемонстрировали, что применение антиVEGF-препаратов в режиме T & E позволяет значительно улучшить функциональные показатели пациентов с вВМД при снижении необходимого количества инъекций [20].

Удобство и эффективность данного режима привели к тому, что в 2019 г. в рамках всемирного опроса, проведенного Американским обществом специалистов по сетчатке (ASRS), его назвали предпочтительным для начала антиVEGF-терапии

вВМД более 86 % офтальмологов из США и более 66 % из Европы [21].

Применение препарата Афлиберцепт в режиме Т & Е изучали в открытом рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR, включившем 246 пациентов с вВМД [22]. Все пациенты получили три ежемесячные загрузочные инъекции и еще одну инъекцию через 2 мес. Затем пациенты были рандомизированы в две группы: в первой группе пациентам выполняли инъекции в режиме Т & Е с изменением интервала между инъекциями на 2 нед, а во второй — с изменением интервала на 4 нед. Минимальный интервал между инъекциями в обеих группах составил 8 нед, а максимальный — 16 нед. Через год терапии у пациентов в первой группе МКОЗ в среднем повысилась на +9,0 буквы, в то время как во второй группе — на +8,4 буквы. Среднее количество инъекций составило 7,2 и 6,9 в год соответственно.

Таким образом, применение афлиберцепта в режиме Т & Е обладает высокой эффективностью и удобством для пациента, поскольку афлиберцепт не требует ежемесячного контроля лечения с использованием инструментальных методов диагностики.

Ввиду хронического характера заболевания и необходимости длительного лечения актуальным вопросом в терапии пациентов с вВМД остается подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без снижения терапевтического эффекта, что в свою очередь привело бы к оптимизации расходов здравоохранения. До настоящего времени в России опубликовано несколько клинико-экономических исследований, посвященных антиангиогенной терапии в офтальмологии. Во всех этих работах приводится сравнение результатов применения афлиберцепта и ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке (ДМО) [23–25] или ВМД [26, 27] в различных режимах. При этом до настоящего времени нет отечественных исследований, рассматривающих в сравнительном аспекте применение афлиберцепта и ранибизумаба в наиболее передовом из существующих режиме дозирования Т & Е.

**ЦЕЛЬ** данного исследования — оценка клинико-экономических результатов применения различных схем терапии антиVEGF-препаратов в режиме Т & Е у пациентов с вВМД для оптимального планирования бюджета системы здравоохранения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Сравнительная оценка эффективности и безопасности.* На первом этапе клинико-экономического исследования в ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности применения антиVEGF-препаратов у пациентов с установленным диагнозом вВМД в режиме Т & Е. Поиск опубликованных результатов РКИ и сетевых метаанализов афлиберцепта и ранибизумаба осуществлен в базах данных Medline/Pubmed, eLIBRARY и других открытых источниках с использованием следующих ключевых терминов: “aflibercept”, “ranibizumab”, “anti-VEGF”, “age-related macular degeneration”, “афлиберцепт”, “ранибизумаб”, «антиVEGF-препараты», «возрастная макулярная дегенерация».

По результатам поиска выявлено, что прямые сравнительные РКИ афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме Т & Е отсутствуют. В качестве основы анализа эффективности был отобран сетевой метаанализ P. Lanzetta и соавт. (2019), включающий скорректированное не прямое сравнение афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме Т & Е в течение 2 лет [28].

Анализ проведен на основе результатов шести РКИ (ALTAIR, VIEW1 и VIEW2, CATT, CANTREAT и TREX). Результаты показали, что после 24 мес лечения афлиберцепт и ранибизумаб были сопоставимы по изменению МКОЗ. Однако применение афлиберцепта было связано со значительно меньшим количеством инъекций: в сравнении с ранибизумабом количество ИВИ было меньше на -5,93 [-7,42; -4,45].

*Анализ затрат.* Анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты, связанные с лечением пациентов с вВМД, нуждающихся в антиVEGF-терапии, а именно, расходы на госпитализацию с целью ИВИ антиангиогенных лекарственных препаратов.

Для оценки затрат на лечение антиVEGF-препаратами взяты медианы числа ИВИ афлиберцепта и ранибизумаба по данным непрямого сравнения P. Lanzetta и соавт. [28] (табл. 1). При этом следует отметить, что использование медиан не противоречит методологическим рекомендациям проведения анализа затрат [29].

Как уже было указано ранее, афлиберцепт и ранибизумаб включены в перечень ЖНВЛП и могут

**Таблица 1.** Количество интравитреальных инъекций для препаратов сравнения [28]

**Table 1.** The number of intravitreal injection for comparison drugs [28]

МНН INN	Количество интравитреальных инъекций за 2 года терапии The number of intravitreal injections for 2 years of therapy	95 % ДИ 95 % CI
Афлиберцепт 40 мг/мл Aflibercept 40 mg/ml	10,53	9,97–11,08
Ранибизумаб 10 мг/мл Ranibizumab 10 mg/ml	16,46	14,98–17,95

**Примечание.** МНН — международное непатентованное наименование, ДИ — доверительный интервал.

**Note.** INN — international nonproprietary name, CI — confidence interval.

быть доступны для лечения пациентов в рамках ПГГ за счет средств ОМС в условиях дневного стационара (ДС) или круглосуточного стационара (КС).

Затраты включали в себя госпитализацию в КС с целью выполнения ИВИ. Для их расчета использован коэффициент затратноемкости (КЗ) для клинико-статистической группы (КСГ) st21.005 «Операции на органе зрения (уровень 5)», равный 2,11 [30], размер норматива финансовых затрат, утвержденного ПГГ [15], а также поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ [31]. Таким образом, затраты на один случай госпитализации в КС для выполнения ИВИ составили 47 610 руб. Аналогично проведен расчет затрат на один случай госпитализации для ИВИ в рамках ДС (табл. 2). Затраты на один случай госпитализации в ДС с целью выполнения ИВИ составили 47 127 руб. В модели сделано допущение, что ИВИ проводятся в ДС и КС в соотношении 1:1.

**Анализ минимизации затрат.** По данным сетевого метаанализа выявлено, что в отношении улучшения МКОЗ афлиберцепт в режиме Т & Е сопоставим по эффективности с ранибизумабом в режиме Т & Е. Согласно методическим рекомендациям по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, при отсутствии статистически значимых различий по эффективности между лекарственным препаратом (в данном исследовании — афлиберцепт) и препаратом сравнения (ранибизумаб) используется метод минимизации затрат, являющийся вариантом анализа «затраты-эффективность» [29]. Вследствие чего в качестве метода клинико-экономического анализа выбран анализ «минимизации затрат», который проводили с помощью следующей формулы:

$$CMA = DC_{AFL} - DC_{RBZ},$$

где  $CMA$  — значение «минимизации затрат», соответствующее разнице между итоговыми затратами на две схемы терапии, руб.;  $DC_{AFL}$  — прямые затраты на ИВИ афлиберцепта в режиме Т & Е, руб.;  $DC_{RBZ}$  — прямые затраты на ИВИ ранибизумаба в режиме Т & Е, руб.

**Анализ влияния на бюджет.** Анализ влияния на бюджет проводился с точки зрения бюджета здравоохранения и учитывал только прямые медицинские затраты. Горизонт исследования составил 2 года и был обусловлен наличием данных о частоте ИВИ антиVEGF-препаратов только за первые 2 года терапии по данным сетевого метаанализа сравнения P. Lanzetta и соавт. [28]. Анализ проведен из расчета на популяцию в 1000 пациентов.

Анализ влияния на бюджет рассчитывался по следующей формуле:

$$BIA = S(1) - S(2),$$

где  $BIA$  — результат анализа влияния на бюджет, руб.;  $S(1)$  — суммарные затраты на когорту пациентов с ВМД, получающих лечение афлиберцептом, руб.;  $S(2)$  — суммарные затраты на когорту пациентов с ВМД, получающих лечение ранибизумабом, руб. [32].

На основе результатов анализа влияния на бюджет с целью оценки полученного экономического эффекта проведен анализ «упущенных возможностей». Проанализировано, какое число пациентов можно дополнительно пролечить при использовании наиболее экономичной схемы терапии в рамках фиксированного бюджета. Расчет анализа «упущенных возможностей» проводился на основе следующей формулы:

$$MA = \Delta S / Cost (min),$$

где  $MA$  — результат анализа «упущенных возможностей»;  $\Delta S$  — разность суммарных экономических эффектов двух сравниваемых технологий здравоохранения;  $Cost (min)$  — расходы на исполь-

**Таблица 2.** Данные для расчета стоимости ИВИ [15, 29–31]  
**Table 2.** Data for calculating the cost of intravitreal injection [15, 29–31]

Стационар Hospital	Норматив финансовых затрат, руб. Ratio of financial costs, rub.	Поправочный коэффициент Correction factor	Наименова- ние клинико- статистической группы Name of the diagnostically related group	Наименование услуги Name of service	Клинико-статисти- ческая группа Diagnostically related group	Коэффициент затратноемкости Cost factor
Дневной Diurnal	20 454,40	0,60	Операции на органе зрения (уровень 5) Eye surgery (level 5)	Интравитреаль- ное введение лекарственных препаратов Intravitreal drug injections	ds21.006	3,84
Круглосуточный Day-and-night	34 713,7	0,65	Операции на органе зрения (уровень 5) Eye surgery (level 5)	Интравитреаль- ное введение лекарственных препаратов Intravitreal drug injections	st21.005	2,11

зование наименее затратной технологии здравоохранения [32].

**Анализ чувствительности.** С целью изучения влияния изменчивости параметров проведенного анализа на результаты исследования и проверки устойчивости результатов к изменению вводных параметров модели проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, выбраны такие факторы, как: стоимость одной ИВИ в рамках ОМС (с учетом проведения в КС и ДС в соотношении 1:1), количество ИВИ и размер популяции. Уровень неопределенности для исследуемых параметров был 20 %, т. е. изменение базового значения параметра составляло  $\pm 20$  %. Для параметра количества проведенных ИВИ для минимального и максимального значения использован 95%-ный ДИ из сетевого метаанализа.

По итогам анализа чувствительности определены параметры, которые наиболее значительно отразились на конечном результате анализа влияния на бюджет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2010, которая позволяет провести оценку экономических последствий лечения пациентов с ВМД с помощью различных вариантов антиVEGF-терапии в режиме Т & Е.

**Анализ минимизации затрат.** Как было указано выше, в анализе затрат учитывались прямые медицинские затраты на госпитализацию за счет средств ОМС для выполнения ИВИ у пациентов, применяющих различные варианты антиVEGF-терапии в режиме Т & Е (афлиберцепт или ранибизумаб). Для расчета общего числа требуемых ИВИ на одного пациента были использованы данные сетевого метаанализа.

Итоговые затраты системы ОМС на ведение одного пациента за два года составили 498 789 руб. при использовании афлиберцепта против 779 684 руб. при применении ранибизумаба. Таким образом, стоимость применения афлиберцепта у одного пациента с ВМД в режиме Т & Е на 280 895 руб. (на 36 %) ниже по сравнению с использованием ранибизумаба в течение 2-летнего периода (табл. 3), что связано с меньшим количеством ИВИ афлиберцепта.

**Анализ влияния на бюджет.** Анализ влияния на бюджет при применении антиVEGF-терапии показал, что прямые медицинские затраты системы здравоохранения на лечение пациентов с ВМД ( $n = 1\ 000$ ) антиангиогенной терапией на основе афлиберцепта в режиме Т & Е в течение 2 лет составят 499 млн руб. В то же время затраты при использовании ранибизумаба в аналогичных условиях могут достигнуть 780 млн руб. (рис. 1).

Перевод 1000 пациентов с ВМД с ранибизумаба на афлиберцепт в режиме Т & Е позволит уменьшить

количество госпитализаций на 5930 за 2 года. В свою очередь, сокращение количества госпитализаций для проведения антиангиогенной терапии с применением афлиберцепта в режиме Т & Е приводит к экономии бюджетных средств в размере 281 млн руб. (36 %) в течение 2 лет терапии при расчете на 1000 пациентов с ВМД.

Далее был проведен анализ «упущенных возможностей», который показал, что перевод 1000 пациентов с ВМД с терапии ранибизумабом на терапию афлиберцептом приводит к экономии денежных средств, достаточной для того, чтобы в рамках фиксированного бюджета еще 563 пациента с ВМД были дополнительно пролечены афлиберцептом в режиме Т & Е в течение 2 лет.

**Анализ чувствительности.** Для оценки устойчивости результатов анализа влияния на бюджет проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. Как указано ранее, уровень неопределенности был равен 20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на  $\pm 20$  % от базового (детерминированного) уровня.

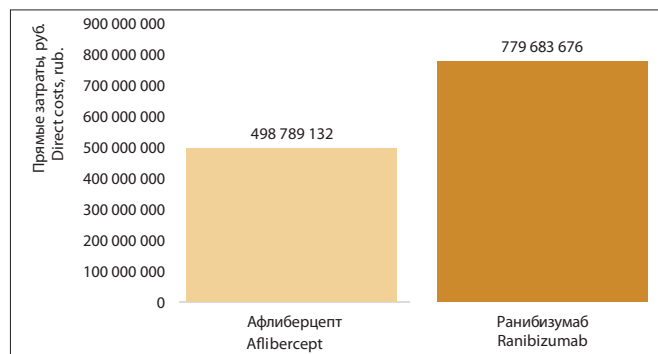
Оценено влияние изменений следующих параметров:

- 1) стоимость проведения ИВИ;
- 2) количество инъекций (афлиберцепт);
- 3) количество инъекций (ранибизумаб);
- 4) количество пациентов с ВМД.

**Таблица 3.** Анализ минимизации затрат на одного пациента при различных схемах антиVEGF-терапии, руб.

**Table 3.** Cost minimization analysis per patient for various anti-VEGF therapy regimens, rub.

Группа сравнения Comparison group	Прямые затраты, руб. Direct costs, rub.
Афлиберцепт Aflibercept	498 789
Ранибизумаб Ranibizumab	779 684
Экономия Economy	280 895 (36 %)



**Рис. 1.** Прямые затраты на ведение 1000 пациентов с ВМД при применении различных вариантов антиангиогенной терапии в режиме Т & Е, руб.

**Fig. 1.** Direct costs for the management of 1000 patients with wAMD when using various options for antiangiogenic therapy in the T&E regimen, rub.

Анализ чувствительности показал, что экономия при использовании афлиберцепта устойчива к изменению вводных параметров (изменение числа инъекций, стоимость терапии, а также количество пациентов). Как показано на рисунке 2, значение экономии затрат при изменении параметров остается в рамках -350...-200 млн руб., т. е. в отрицательном диапазоне (диапазоне, отражающем экономию средств).

Таким образом, схема терапии больных с ВМД с применением афлиберцепта в режиме Т & Е по сравнению с использованием ранибизумаба приводит к снижению прямых медицинских затрат и уменьшению объемов медицинской помощи независимо от изменения вводных параметров на  $\pm 20\%$  от базового уровня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное фармакоэкономическое исследование продемонстрировало, что терапия больных с ВМД с применением афлиберцепта в режиме Т & Е по сравнению с использованием ранибизумаба в режиме Т & Е является более экономичным, ресурсосберегающим методом лечения, поскольку снижает прямые медицинские затраты и сокращает объемы медицинской помощи, вследствие чего позволяет пролечить большее число пациентов. Анализ минимизации затрат показал, что афлиберцепт в режиме Т & Е характеризуется меньшей стоимостью при сопоставимой эффективности: прямые затраты на применение афлиберцепта в течение 2 лет на одного пациента ниже на 280 895 руб. (на 36 %) в сравнении с ранибизумабом в связи с меньшим количеством требуемых инъекций. Применение афлиберцепта в режиме Т & Е у 1000 пациентов позволит сократить количество госпитализаций на 5930 случаев, что приведет к снижению расходов ПГГ на 281 млн руб. (36 %) за 2 года терапии. Анализ «упущенных возможностей» показал, что это позволит дополнительно пролечить афлиберцептом в течение 2 лет 563 пациента. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость

результатов исследования при изменении данных на  $\pm 20\%$  от базового уровня.

## Литература/References

1. Birch D.G., Liang F.Q. Age-related macular degeneration: a target for nanotechnology derived medicines. Int. J. Nanomedicine. 2007; 2 (1): 65–77. doi:10.2147/nano.2007.2.1.65
2. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Global Health. 2014; 2 (2): e106–e116 doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Winiarczyk M., Kaarniranta K., Winiarczyk S., et al. Tear film proteome in age-related macular degeneration. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2018 Jun; 256 (6): 1127–39. doi:10.1007/s00417-018-3984-y
4. Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br. J. Ophthalmol. 2014 Sep; 98 (9): 1144–67. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
5. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Доклад на офтальмологическом конгрессе «Белые ночи — 2017». Санкт-Петербург; 2017. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii> [Neroev V.V. Visual impairment in the Russian Federation. Report at the Ophthalmological Congress “White Nights-2017”. Sankt-Peterburg; 2017 (in Russian). Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii>]
6. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 4–9. [Neroev V.V. Russia’s nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal. 2011; 4 (2): 4–9 (in Russian)].
7. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. Москва; 2013. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow; 2013 (in Russian)].
8. Wong T.Y., Chakravarthy U., Klein R., et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. Ophthalmology. 2008; 115 (1): 116–26. doi: 10.1016/j.optha.2007.03.008
9. Pece A., Azzolini C., Parodi, et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with age-related macular degeneration eligible for ranibizumab. Expert Review of Ophthalmology. 2012; 7 (3): 219–25. doi:10.1586/eop.12.24
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис (Ранибизумаб). Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t) [Instructions for use of the medicinal product for medical use of Lucentis (ranibizumab) (in Russian). Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t)].
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа (Афлиберцепт). Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t) [Instructions for use of the drug for medical use of Eilea (aflibercept) (In Russian). Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t)].
12. Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc. of the National Academy of Sciences. Aug 2002; 99 (17): 11393–8. doi: 10.1073/pnas.172398299
13. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. Практическая медицина. 2018; 16 (5): 104–11.

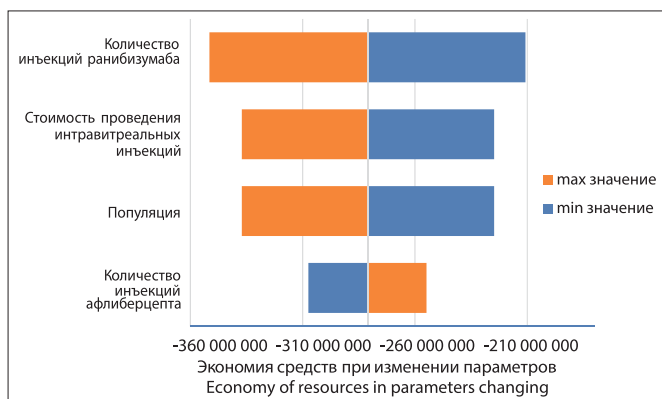


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности  
Fig. 2. Results of sensitivity analysis

- doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111 [Bobykin E.V. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. Practical medicine. 2018; 16 (5): 104–111 (in Russian). doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111]
14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r “On approval of the list of vital and essential medicines for 2020, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed to provide medical care” (in Russian)].
  15. Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 07, 2019 N 1610 “About the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Assistance to Citizens for 2020 and for the Planning Period 2021 and 2022” (in Russian)].
  16. *Нероев В.В., ред.* Офтальмология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Neroev V.V., ed. Ophthalmology: clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian)].
  17. NICE, “Age-related macular degeneration: diagnosis and management”, 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
  18. *Охотимская Т.Д., Зайцева О.В.* Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–111. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111> [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–111 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>]
  19. *Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014 Jan; 121 (1): 193–201. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.011
  20. *Файзрахманов Р.Р.* АнтиVEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований — к реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 97–105. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105 [Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (2): 97–105 (in Russian) doi:10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105]
  21. *Singh R.P., Stone T.W., Hahn P., eds.* 2019 Global trends in retina survey: Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2019. Available at: <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf>
  22. *Ohji M., Okada A.A., Takahashi K., Kobayashi M., Terano, Y.* Two different treat and extend dosing regimens of intravitreal Aflibercept for AMD in Japanese patients: 52 week results of the ALTAIR study. In: Proc. of the 17th EURETINA Congress, Barcelona; 2017.
  23. *Проценко М.В.* Экономический анализ афлиберцепта при диабетическом макулярном отеке. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 2 (24): 67–71. [Protsenko M.V. Economic analysis of aflibercept in diabetic macular edema. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. 2016; 2 (24): 67–71 (in Russian)].
  24. *Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.* Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. Качественная клиническая практика. 2017; 4: 17–30. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026 [Cheberda A.E., Belousov D.Y., Shishkin M.M. Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2017; (4): 17–30 (in Russian) doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026]
  25. *Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А.* Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отека. Качественная клиническая практика. 2018; (3): 45–55. doi:10.24411/2588-0519-2018-10050 [Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2018; (3): 45–55 (in Russian) doi:10.24411/2588-0519-2018-10050]
  26. *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: 4–16. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025 [Cheberda A.E., Belousov D.Y., Shishkin M.M. Pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2017; (4): 4–16 (in Russian). doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025]
  27. *Герасимова К.В., Деркач Е.В., Лоскутов И.А.* Клинико-экономический анализ афлиберцепта при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2016; 9 (2): 30–5. doi: 10.17816/OV9230-35 [Gerasimova K.V., Derkach E.V., Loskutov I.A. Economic analysis of aflibercept in the wet form of age-related macular degeneration. Ophthalmology journal. 2016; 9 (2): 30–5. doi: 10.17816/OV9230-35]
  28. *Lanzetta P., Ohji M., Korobelnik J.F., et al.* Efficacy and treatment burden of intravitreal Aflibercept vs Ranibizumab Treat-and-Extend regimens at 2 years: network meta-analysis incorporating individual patient data meta-regression and matching-adjusted indirect comparison (EURETINA) 2019, September. Available at: <http://www.euretina.org/congress/paris-2019/paris-2019-abstracts/?session=794&type=1>
  29. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Доступно на: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf) [Guidelines for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a drug. Federal State Budgetary Institution “CEKKMP” of the Ministry of Health of Russia (In Russian). Available at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf)]
  30. Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Доступно на URL: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/metodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoj-pomoshchi-za-schet-sredstv-oms/> [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7/i/2-11779 and the Federal Fund No. 17033/26-2/i and dated December 12, 2019 “Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of means of compulsory health insurance” (in Russian). Available at: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/metodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoj-pomoshchi-za-schet-sredstv-oms/>]
  31. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Доступно на: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf) [Guidelines for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the State Guarantee Program for the free provision of medical care to citizens. Federal State Budgetary Institution “CEKKMP” of the Ministry of Health of Russia (in Russian)]. Available at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf)]



32. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет». Фармакоэкономика: теория и практика. 2015; 3 (4): 5–8. doi:10.30809/phe.4.2015.5 [Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrekheldze D.T. Methodological

basis for budget impact analysis. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015; 3 (4): 5–8 (in Russian) doi:10.30809/phe.4.2015.5]

**Вклад авторов в работу:** все авторы внесли эквивалентный вклад в данное исследование и в подготовку публикации.

Поступила: 16.01.2020

Переработана: 18.01.2019

Принята к печати: 22.01.2020

Originally received: 16.01.2020

Final revision: 18.01.2019

Accepted: 22.01.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

**Сергей Владимирович Недогода**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0001-5981-1754, SPIN-код: 7005-7846

**Алла Сергеевна Саласюк**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-6611-9165, SPIN-код: 2651-2916

**Ирина Николаевна Барыкина**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-7061-6164 SPIN-код: 5894-7499

**Виктория Олеговна Смирнова**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования, ORCID ID: 0000-0002-0646-5824, SPIN-код: 4601-9910

**Екатерина Андреевна Попова**, аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-3498-7718, SPIN-код: 6983-1086

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

**Евгений Валерьевич Бобыкин**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, ORCID ID: 0000-0001-5752-8883, SPIN-код: 2705-1425

**Для контактов:** Сергей Владимирович Недогода, nedogodasv@rambler.ru

Volgograd State Medical University, 3, Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

**Sergey V. Nedogoda**, Dr. of Med. Sci., Professor, head of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

**Alla S. Salasyuk**, Cand. of Med. Sci., assistant of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

**Irina N. Barykina**, Cand. of Med. Sci., assistant professor of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

**Victoria O. Smirnova**, Cand. of Med. Sci., assistant of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

**Ekaterina A. Popova**, post-graduate student of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

Ural State Medical University, 3, Ulitsa Repina, Yekaterinburg, 620014, Russia

**Evgeniy V. Bobykin**, Cand. of Med. Sci., assistant professor of the department of ophthalmology, ORCID ID: 0000-0001-5752-8883

**Contact information:** Sergey V. Nedogoda, nedogodasv@rambler.ru