

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И REAL-LIFE ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Мария Викторовна БУДЗИНСКАЯ, Анна Анатольевна ПЛЮХОВА,
Александра Вадимовна ШЕЛАНКОВА, Алексей Витальевич КУЗНЕЦОВ,
Ирина Валентиновна АНДРЕЕВА

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

В последние годы с внедрением в клиническую практику афлиберцепта изменились подходы к оценке результатов как клинических, так и real-life исследований. В большинстве стран ранибизумаб и афлиберцепт лицензированы для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и окклюзии вен сетчатки: афлиберцепт – только для лечения окклюзии центральной вены сетчатки, а ранибизумаб – для лечения диабетического макулярного отека. Оценка эффективности лечения и экономических затрат проводили в рамках многочисленных клинических исследований с имеющимися жесткими ограничениями. Данные о долгосрочном периоде наблюдения после проведения анти-VEGF терапии при неоваскулярной форме ВМД, особенно в режиме real-life исследований, носят ограниченный характер. В рамках исследования HORIZON, представляющего собой расширенное четырехлетнее наблюдение за пациентами из исследований ANCHOR и MARINA, отмечено поэтапное снижение остроты зрения в первые два года наблюдений. В исследовании SEVEN-UP описаны повторные обследования 10 % пациентов из оригинальных когорт исследований ANCHOR и MARINA, при этом через семь лет после начала проведения указанных клинических исследований отмечено снижение остроты зрения (потеря 8,6 буквы от начальной). Полученные данные не могут быть напрямую транслированы в рутинную клиническую практику в связи с наличием критериев включения и исключения пациентов, протоколов введения препаратов и др. Изучение эффективности терапии и экономических затрат в режиме real-life позволяет оптимизировать лечение пациентов с неоваскулярной формой ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, клинические исследования, анти-VEGF терапия, ранибизумаб, афлиберцепт.

В последние годы с внедрением в клиническую практику афлиберцепта изменились подходы к оценке результатов как клинических, так и real-life исследований. В большинстве стран ранибизумаб и афлиберцепт лицензированы для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и окклюзии вен сетчатки: афлиберцепт – только для лечения окклюзии центральной вены сетчатки, а ранибизумаб – для лечения диабетического макулярного отека [6, 16, 30]. Во многих клинических исследованиях отмечено улучшение остроты зрения в краткосрочном и среднесрочном периоде наблюдения после инъекций анти-VEGF препаратов у пациентов с неоваскулярной формой ВМД [7, 19, 24, 30]. По-

добный результат был достигнут в результате двухлетней терапии бевасцизумабом, ранибизумабом или афлиберцептом с фиксированным режимом или приемом препаратов *pro re nata* (лат.: по необходимости) [17, 20, 24].

Существуют ограниченные данные об отдаленной эффективности применения анти-VEGF препаратов при неоваскулярной форме ВМД, посвященные главным образом ранибизумабу [22, 26, 28, 29, 36, 37]. Отмечено, что у значительной части пациентов улучшение остроты зрения в первые один-два года терапии в дальнейшем может нивелироваться. В рамках расширенного клинического исследования HORIZON в режиме open-label изучали эффективность интравит-

Будзинская М.В. – д.м.н., зав. отделом клинических исследований в офтальмологии, зам. директора по научной работе, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Плюхова А.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com

Шеланкова А.В. – младший научный сотрудник, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

Кузнецов А.В. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: Lost06@yandex.ru

Андреева И.В. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: ira.gur@mail.ru

реальных инъекций ранибизумаба в течение дополнительного двухлетнего периода наблюдения среди пациентов, участвовавших ранее в двухлетних исследованиях ANCHOR, MARINA и FOCUS. Расширенное исследование включало 361 пациента, а его результаты показали, что через 4 года после начала терапии в большинстве случаев острота зрения, достигнутая в первые месяцы после начала анти-VEGF терапии, была утрачена [37]. Наибольший семилетний период наблюдения за пациентами, получавшими в качестве терапии ранибизумаб, описан в рамках исследований ANCHOR, MARINA и HORIZON (SEVEN-UP). Авторы повторно обследовали 65 из 357 пациентов, рандомизированных для приема ранибизумаба в исследованиях ANCHOR и MARINA, а также принимавших участие в исследовании HORIZON в течение двух лет. Для данной группы пациентов показана потеря в среднем 8,6 буквы от начальной остроты зрения, а также прогрессирующее снижение зрения на одном из глаз. 46 % повторно обследованных пациентов получали анти-VEGF терапию на момент исследования [29].

Безопасность 0,5 мг ранибизумаба при неоваскулярной форме ВМД в долгосрочном периоде наблюдения оценивали в исследовании SECURE, с дополнительным двухлетним периодом наблюдения после завершения 12-месячной терапии в рамках двух других исследований, EXCITE и SUSTAIN. Согласно полученным результатам, несмотря на прием ранибизумаба отмечалось снижение средней максимально скорректированной остроты зрения по сравнению с базовым уровнем [36]. В рамках проведенного real-life исследования Pushport и соавт. сообщили, что 50 % из 110 пациентов с неоваскулярной формой ВМД и средним сроком наблюдения 4 года, получавших ранибизумаб, сохранили остроту зрения на уровне 0,3 [26]. Согласно Rasmussen и соавт., у 192 пациентов с неоваскулярной формой ВМД сохраняется стабильная острота зрения, равная 0,33 (6/18) и выше, в течение 4 лет наблюдения [28].

Новые достижения в области молекулярной генетики в последние годы способствовали реализации идеи персонализированной медицины на основе генетического тестирования в офтальмологии. Риск манифестирования ВМД в настоящее время ассоциирован с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и редкими вариантами более чем 20 генов [9, 13, 24, 35]. Вместе с тем данные о существовании фармакогенетических взаимодействий между этими вариантами генов в отношении анти-VEGF терапии остаются про-

тиворечивыми, а исследований в данной области недостаточно [1, 2, 15, 21, 41].

Одним из немногих исследований, посвященных долгосрочным результатам наблюдения за пациентами с неоваскулярной формой ВМД, получавших в качестве терапии бевасцизумаб в режиме real-life исследования, а также оценки потенциальных фармакогенетических взаимодействий стала работа Veuykin и соавт. [4]. В работу включено 67 пациентов из 128, которые получали анти-VEGF терапию в рамках предшествующего исследования в течение 4 лет. Согласно полученным результатам, средние значения остроты зрения через 24 мес. после начала лечения соответствуют таковым в клинических исследованиях ANCHOR и MARINA [7, 30]. Вместе с тем авторы отмечают, что через 5 лет наблюдения данное улучшение остроты зрения было утрачено. Конечный анализ остроты зрения в подгруппах показал ее ухудшение у пациентов с начальной остротой зрения 0,4 и выше. При измерении толщины макулы отмечено ее утончение в начальном периоде исследования с дальнейшим утолщением через 2 года наблюдения и увеличением степени выраженности атрофических изменений [4].

В рамках исследования HORIZON, представляющего собой расширенное четырехлетнее наблюдение за пациентами из исследований ANCHOR и MARINA, отмечено поэтапное снижение остроты зрения в первые 2 года наблюдений. В исследовании SEVEN-UP описаны повторные обследования 10 % пациентов из оригинальных когорт исследований ANCHOR и MARINA, при этом через 7 лет после начала их проведения отмечено снижение остроты зрения на 8 строчек [29]. Среди факторов, оказывающих влияние на снижение остроты зрения, выделяют недостаточное или избыточное лечение, ослабление терапевтического эффекта (тахифилаксия или резистентность), а также развитие рубцевания и атрофии макулы [4].

В работе Veuykin и соавт. пациентам не проводили начальную анти-VEGF терапию в фиксированном режиме, в отличие от таковых в исследовании SEVEN-UP [29]. Более того, в ряде случаев предшествующим лечением было проведение фотодинамической терапии, а также переключение на терапию ранибизумабом [4]. В исследовании SECURE показано, что недостаточное лечение может быть ассоциировано с худшим функциональным результатом по сравнению с исходной остротой зрения у пациентов через 3 года после начала терапии [36]. Наилучшие функциональные результаты в исследовании SEVEN-UP описаны для пациентов с квартилем с высокими значениями анти-VEGF терапии. Отмечено,

что низкая частота (1,6 в год) интравитреальных инъекций в исследовании HORIZON связана со снижением средней остроты зрения при оценке конечных результатов [29], при этом среднее число интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов со стабильными или увеличенными значениями остроты зрения на момент последнего осмотра (в среднем 4,2 инъекции) было ниже, чем у пациентов с худшими функциональными результатами (в среднем 4,9 инъекции) [37].

В рамках real-life исследования S. Pushpoth и соавт. сообщают о количестве инъекций в течение 12 и 48 мес. (5,8 и 13,7 соответственно), в среднем 3,4 инъекции в год. В работе у 50 % пациентов отмечена острота зрения 0,3 и выше через 4 года после начала терапии [26]. А. Rasmussen и соавт., используя стратегию трех начальных ежемесячных интравитреальных инъекций ранибизумаба с дальнейшей средней частотой 5,5 инъекции в год в течение 4 лет наблюдения, сообщают о стабильной базовой и финальной остроте зрения, соответствующей 0,3 [28]. В работе G. Beukin и соавт. аналогичный алгоритм анти-VEGF терапии применен в отношении бевасцизумаба, что соответствовало частоте 5,4 инъекции в год [4]. Результаты данного real-life исследования сопоставимы с аналогичным снижением остроты зрения у пациентов на третьем году наблюдения в многоцентровом открытом исследовании HORIZON и многоцентровом когортном исследовании SEVEN-UP, а также с начальными и конечными значениями остроты зрения из других исследований [26, 28, 29, 37]. В долгосрочном периоде наблюдения результаты терапии бевасцизумабом аналогичны таковым при лечении ранибизумабом [4].

Толерантность или тахифилаксия к анти-VEGF препаратам играют роль в снижении долгосрочного эффекта от лечения. Для экстраокулярных объектов показана потеря или снижение эффективности анти-VEGF терапии [8, 13, 38]. Аналогичный феномен описан и для анти-VEGF терапии при неоваскулярной форме ВМД [31], при этом его частота в интервале от 14 до 24 мес. наблюдения составила от 2 до 10 % [11, 12]. В работе G. Beukin и соавт. показана зависимость снижения остроты зрения на третий год терапии от утолщения макулярной области. Вместе с тем утолщение макулы сопровождалось уменьшением объема интравитреальной жидкости и повышенной частотой образования рубцов в макулярной области. Эти данные свидетельствуют о том, что недостаточная блокада VEGF в связи с низкой частотой интравитреальных инъекций играет роль в снижении конечной остроты зрения пациентов [4].

Другой потенциальной причиной потери остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения служит развитие атрофических изменений в макуле. Подобная атрофия может быть вызвана как первичным прогрессированием макулярной дегенерации, ассоциированной с ВМД, так и вторичным изменением по отношению к наличию и регрессии хориоидальной неоваскуляризации. Описана гипотеза об ускорении атрофии макулы под действием антител к VEGF: длительное подавление VEGF, выступающего в качестве нейронального протективного фактора, может влиять на состояние сетчатки [4]. В исследовании SEVEN-UP при обследовании 57 из 58 (98 %) глаз методом аутофлуоресценции выявлена макулярная атрофия. Показано, что снижение остроты зрения ассоциировано как с увеличением площади атрофии макулы, так и наличием субфовеолярной макулярной атрофии [29]. По данным исследования CATT, более высокая частота развития атрофии макулы отмечена в группе пациентов с ежемесячным введением анти-VEGF препаратов по сравнению с группой PRN [24]. В real-life исследовании G. Beukin и соавт. при изучении наличия связи между эллипсоидной зоной фоторецепторов в центральной макулярной зоне по данным оптической когерентной томографии истончение и атрофия макулярной области были ассоциированы с худшими долгосрочными функциональными результатами [4].

Согласно данным G. Beukin и соавт., существует корреляция между наличием ассоциированной с ВМД аллели в гене *CFH* и худшими параметрами толщины макулярной области [4]; показана ассоциация данного SNP с худшими функциональными результатами лечения неоваскулярной формы ВМД [15, 23]. В рамках клинических исследований CATT и IVAN отмечено, что наличие аллелей, связанных с повышенным риском развития ВМД, не влияет на выраженность ответа на анти-VEGF терапию в течение одного года наблюдения [15, 23], однако срок наблюдения был меньшим, чем в real-life исследовании G. Beukin и соавт. J. Kanoff и соавт. в своей обзорной статье на основании предыдущих работ заключили, что наличие аллели C в локусе Y402H гена *CFH* увеличивает как риск развития дегенерации макулы у пациента, так и худший ответ на анти-VEGF терапию. Для подтверждения полученных данных, по мнению авторов, требуются дополнительные исследования [5, 18, 21, 39].

Внедрение в клиническую практику афлиберцепта привело к необходимости пересмотра интерпретации данных клинических и real-life исследований эффективности анти-VEGF препаратов и проведения постмаркетинговых исследований.

Вместе с тем доступны лишь единичные работы, посвященные применению афлиберцепта у данной группы пациентов. В работе М.К. Schmid и соавт. проводили оценку терапевтической эффективности и экономической целесообразности при назначении ранибизумаба и афлиберцепта в режиме PRN [17, 32]. Полученные данные не выявили различий в функциональных результатах, частоте инъекций и стоимости лечения [33].

Эффективность ранибизумаба и афлиберцепта описана в большом количестве работ, посвященных оценке результатов клинических исследований [25, 32, 40]. Помимо клинической эффективности проводили оценку и экономической целесообразности назначения препаратов [3, 27]. В 2013 г. S.S. Johnston и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа паттернов анти-VEGF терапии первой линии у пациентов с неоваскулярной формой ВМД, согласно которым различий между частотой введения ранибизумаба и афлиберцепта нет [20]. Проведение клинических исследований и сопоставление их с данными, полученными в режиме real-life, с последующими публикациями результатов долгосрочных наблюдениях за пациентами на фоне проводимой анти-VEGF терапии на сегодняшний день относится к приоритетным задачам в практической офтальмологии [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., Islam A.F., Guymer R.H., Baird P.N. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (8). 1641–1648.
2. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., Makalic E., Schmidt D.F., Sandhu S.S. et al. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (1). 115–121.
3. Afibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 294, guidanceniceorguk/ta294. 2013. ISBN 978-1-4731-0234-7.
4. Beykin G., Grunin M., Averbukh E., Banin E., Hemo Y., Chowers I. Bevacizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in the setting of a clinic: “real life” long-term outcome // *BMC Ophthalmol*. 2015. 15. 39.
5. Brantley M.A., Jr, Fang A.M., King J.M., Tewari A., Kymes S.M., Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab // *Ophthalmology*. 2007. 114. (12). 2168–2173.
6. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med*. 2006. 355. (14). 1432–1444.
7. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., Sy J.P., Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study // *Ophthalmology*. 2009. 116. (1). 57–65.
8. Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C., Galetta S.L., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H., O’Connor P.W., Phillips J.T., Polman C.H., Radue E.W., Rudick R.A., Stuart W.H., Lublin F.D., Wajgt A., Weinstock-Guttman B., Wynn D.R., Lynn F., Panzara M.A. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL // *Neurology*. 2007. 69. (14). 1391–1403.
9. Chowers I., Cohen Y., Goldenberg-Cohen N., Vicuna-Kojchen J., Lichtinger A., Weinstein O., Pollack A., Axer-Siegel R., Hemo I., Averbukh E., Banin E., Meir T., Lederman M. Association of complement factor H Y402H polymorphism with phenotype of neovascular age related macular degeneration in Israel // *Mol. Vis*. 2008. 14. 1829–1834.
10. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age-related macular degeneration // *Prog. Retin. Eye Res*. 2009. 281. 1–18.
11. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab // *Br. J. Ophthalmol*. 2012. 96. (1). 21–23.
12. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration // *Retina*. 2009. 29. (6). 723–731.
13. Fox E.J., Vartanian T.K., Zamvil S.S. The immunogenicity of disease-modifying therapies for multiple sclerosis: clinical implications for neurologists // *Neurologist*. 2007. 13. (6). 355–362.
14. Fritsche L.G., Chen W., Schu M., Yaspan B.L., Yu Y., Thorleifsson G., Zack D.J., Arakawa S., Cipriani V., Ripke S. et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration // *Nat. Genet*. 2013. 45. (4). 433–439.
15. Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J., Sturgill-Short G.M., Huang J., Callanan D.G., Kim I.K., Klein M.L., Maguire M.G., Martin D.F. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) // *Ophthalmology*. 2013. 120. (3). 593–599.
16. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Korobelnik J.F., Kaiser P.K., Nguyen Q.D., Kirchhof B., Ho A., Ogura Y., Yancopoulos G.D., Stahl N., Vitti R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Groetzbach G., Sommerauer B., Sandbrink R., Simader C., Schmidt

- Erfurth U.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2012. 119. (12). 2537–2548.
17. *Holz F.G., Amoaku W., Donate J., Guymer R.H., Kellner U., Schlingemann R.O., Weichselberger A., Staurenghi G.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study // *Ophthalmology*. 2011. 118. (4). 663–671.
18. *Imai D., Mori K., Horie-Inoue K., Gehlbach P.L., Awata T., Inoue S., Yoneya S.* CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration // *J. Ocul. Biol. Dis. Inform.* 2010. 3. (2). 53–59.
19. *Investigators I.S., Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A., Downes S.M., Lotery A.J., Wordsworth S., Reeves B.C.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial // *Ophthalmology*. 2012. 119. (7). 1399–1411.
20. *Johnston S.S., Wilson K., Huang A., Smith D., Varker H., Turpcu A.* Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration // *Adv. Ther.* 2013. 30. (12). 1111–1127.
21. *Kanoff J., Miller J.* Pharmacogenetics of the treatment response of age-related macular degeneration with ranibizumab and bevacizumab // *Semin. Ophthalmol.* 2013. 28. (5–6). 355–356.
22. *Kruger Falk M., Kemp H., Sorensen T.L.* Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. 155. (1). 89–95.
23. *Lotery A.J., Gibson J., Cree A.J., Downes S.M., Harding S.P., Rogers C.A., Reeves B.C., Ennis S., Chakravarthy U.* Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN study // *Ophthalmology*. 2013. 120. (12). 2637–2643.
24. *Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., Ying G.S., Jaffe G.J., Grunwald J.E., Toth C., Redford M., Ferris F.L.* 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results // *Ophthalmology*. 2012. 119. (7). 1388–1398.
25. *Mitchell P.* A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. 27. (7). 1465–1475.
26. *Pushpoth S., Sykakis E., Merchant K., Browning A.C., Gupta R., Talks S.J.* Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmol.* 2012. 96. (12). 1469–1473.
27. *Raftery J., Clegg A., Jones J., Tan S.C., Lotery A.* Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness // *Br. J. Ophthalmol.* 2007. 91. (9). 1244–1246.
28. *Rasmussen A., Bloch S.B., Fuchs J., Hansen L.H., Larsen M., Lacour M., Lund-Andersen H., Sander B.* A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (12). 2630–2636.
29. *Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) // *Ophthalmology*. 2013. 120. (11). 2292–2299.
30. *Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* 2006. 355. (14). 1419–1431.
31. *Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H.* Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? // *Ophthalmology*. 2008. 115. (12). 2199–2205.
32. *Schmid M.K., Bachmann L.M., Fas L., Kessels A.G., Job O.M., Thiel M.A.* Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis // *Br. J. Ophthalmol.* 2015. 99. (2). 141–146.
33. *Schmid M.K., Reich O., Faes L., Boehni S.C., Bittner M., Howell J.P., Thiel M.A., Signorell A., Bachmann L.M.* Comparison of outcomes and costs of ranibizumab and aflibercept treatment in real-life // *PLoS One*. 2015. 10. (8). e0135050.
34. *Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., Brown D.M., Chong V., Nguyen Q.D., Ho A.C., Ogura Y., Simader C., Jaffe G.J., Slakter J.S., Yancopoulos G.D., Stahl N., Vitti R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Sowade O., Zeitz O., Norenberg C., Sandbrink R., Heier J.S.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies // *Ophthalmology*. 2013. 121. (1). 193–201.
35. *Seddon J.M., Yu Y., Miller E.C., Reynolds R., Tan P.L., Gowrisankar S., Goldstein J.I., Triebwasser M., Anderson H.E., Zerbib J., Kavanagh D., Souied E., Katsanis N., Daly M.J., Atkinson J.P., Raychaudhuri S.* Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration // *Nat. Genet.* 2013. 45. (11). 1366–1370.
36. *Silva R., Axer-Siegel R., Eldem B., Guymer R., Kirchhof B., Papp A., Seres A., Gekkieva M., Nieweg A., Pilz S.* The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (1). 130–139.

37. Singer M.A., Awh C.C., Sadda S., Freeman W.R., Antoszyk A.N., Wong P., Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2012. 119. (6). 1175–1183.
38. Svenson M., Geborek P., Saxne T., Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies // *Rheumatology*. 2007. 46. (12). 1828–1834.
39. Tian J., Qin X., Fang K., Chen Q., Hou J., Li J., Yu W., Chen D., Hu Y., Li X. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population // *Pharmacogenomics*. 2012. 13. (7). 779–787.
40. Vedula S.S., Krzystolik M.G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. (2). CD005139
41. Zhao L., Grob S., Avery R., Kimura A., Pieramici D., Lee J., Rabena M., Ortiz S., Quach J., Cao G., Luo H., Zhang M., Pei M., Song Y., Tornambe P., Goldbaum M., Ferreyra H., Kozak I., Zhang K. Common variant in VEGFA and response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration // *Curr. Mol. Med.* 2013. 13. (6). 929–934.

COMPARISON OF CLINICAL AND REAL-LIFE TRIALS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTI-VEGF THERAPY FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Mariya Victorovna BUDZINSKAYA, Anna Anatolevna PLYUKHOVA,
Aleksandra Vadimovna SHELANKOVA, Aleksey Vitalievich KUZNETSOV,
Irina Valentinovna ANDREEVA

*Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B*

In recent years, the approaches to assessing results have been changed in both clinical and real life trials with the introduction of Aflibercept to clinical practice. In most countries, ranibizumab and aflibercept are licensed for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). The assessment of the treatment effectiveness and economic cost was carried out within the frame of different clinical trials with existing strict limitations. The article reviews the results of studies conducted in various clinical trials. Data on long-term follow-up after anti-VEGF therapy for neovascular AMD form, especially in real-life studies, are limited. In the framework of the HORIZON study, representing an extended four-year follow-up of ANCHOR and MARINA patients, the gradual reduction in visual acuity has been revealed in the first 2 years of follow-up period. The re-examination of 10 % of patients from the initial ANCHOR and MARINA studies has been described in the SEVEN-UP study; herewith the decrement in visual activity has been detected after 7 years on the beginning of the clinical studies examination (loss of 8.6 letters against initial letter). The data obtained can not be directly transmitted into routine clinical practice, due to the patients' inclusion and exclusion Criterion presence, protocols for the introduction of drugs, etc. A study of the therapy's effectiveness and economic cost in real time allows optimizing the treatment of patients with neovascular AMD.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, clinical trials, anti-VEGF therapy, ranibizumab, aflibercept.

Budzinskaya M.V. – doctor of medical sciences, head of clinical research in ophthalmology department, deputy director on the scientific work, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru
Plyukhova A.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com
Shelankova A.V. – junior researcher, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru
Kuznetsov A.V. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: Lost06@yandex.ru
Andreeva I.V. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: ira.gur@mail.ru