

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-62-72

УДК 615.036.2:615.036.8

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АФЛИБЕРЦЕПТА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

Алима К. АЛЬМАДИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
 Карлығаш С. АБСАТТАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,
 Куатхан В. МАНАБАЕВ², Сунғат К. КУПЕНОВ²

¹Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

²Отделение микрохирургии глаза, Центральная дорожная больница, филиал АО "Железнодорожные госпитали медицины катастроф", г. Нур-Султан, Республика Казахстан



Альмадиева А.К.

Согласно оценочным данным прогнозируется увеличение социально-экономического бремени неинфекционных заболеваний (НИЗ) в течение последующих 10-20 лет в связи с общемировым старением населения и ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД). Вследствие СД может развиваться диабетическая ретинопатия, обычно поражающая оба глаза и приводящая к развитию диабетического макулярного отека (ДМО). Отсутствие или ненадлежащий контроль глюкозы и гликилированного гемоглобина в крови и сопутствующие состояния организма, такие как артериальная гипертензия, повышают риск развития слепоты у людей с ДМО.

Цель исследования. Анализ клинико-экономической эффективности терапии препаратом афлиберцепт для улучшения и поддержания остроты зрения пациентов с ДМО в условиях здравоохранения Республики Казахстан (РК).

Материал и методы. В анализ включены 3 исследования с дизайном высокого качества (РКИ): DA VINCI, VISTA и VIVID. Проведены анализ и оценка качества использованных данных двумя независимыми обозревателями. Статистический анализ и фармакоэкономическое моделирование производилось в приложении Microsoft Office Excel 2017. Были проведены анализы чувствительности для оценки устойчивости полученных результатов.

Результаты и обсуждение. Результаты клинических исследований подтверждают клиническую эффективность и безопасность применения афлиберцепта по сравнению с лазерной фотокоагуляцией сетчатки (ЛФК). Было зарегистрировано повышение остроты зрения по шкале ETDRS в среднем на 10 букв после применения афлиберцепта, а значительное улучшение остроты зрения после терапии афлиберцептом увеличилось в 4 раза по сравнению с результатами контрольной группы. Более того, стратегия применения афлиберцепта связана с более высокими затратами (9 185 787 тенге) и существенным улучшением QALY на 0,3567, приводящим к показателю ICER равному 25 749 010 тенге.

Выводы. Афлиберцепт является затрато-эффективной технологией в рамках рассчитанного порога готовности платить (ПГП) при сохранении действующих цен и тарифов. Преимущества препарата в улучшении клинических исходов и кратности применения позволяют рекомендовать афлиберцепт к включению в перечни для государственного закупа в целях его применения в офтальмологической практике в качестве наиболее экономичной и эффективной стационарозамещающей технологии, позволяющей снизить нагрузку на государственный бюджет, в условиях системы здравоохранения РК.

Ключевые слова: ДМО, анти-VEGF, эффективность, безопасность, афлиберцепт, лазерная фотокоагуляция (ЛФК).

Для цитирования: Альмадиева А.К., Абсаттарова К.С., Манабаев К.В., Купенов С.К. Клинико-экономическая оценка афлиберцепта при диабетическом макулярном отеке // Медицина (Алматы). - 2019. - №10-11 (208-209). - С. 62-72. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-62-72

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ДИАБЕТТІК МАКУЛЯРЛЫ ІСІНУ КЕЗІНДЕГІ АФЛИБЕРЦЕПТТІ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ

Әлима К. ӘЛМАДИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
 Қарлығаш С. ӘБСАТТАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,
 Қуатхан В. МАНАБАЕВ², Сұнғат К. КУПЕНОВ²

¹Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі қазақстандық агенттік, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

²Көз микрохирургия бөлімшесі, "Апаттар медицинасының теміржол госпитальдары" "АҚ-ның филиалы «Орталық жол ауруханасы», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Бағалауларға сәйкес, инфекциялық емес аурулардың элеуметтік-экономикалық ауыртпаулығы алдағы 10-20 жыл ішінде халықтың ғаламдық қартаюына және қант диабетімен ауыру

Контакты: Альмадиева Алима Казбековна, MD, Генеральный директор ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Нур-Султан, e-mail: info@kazahta.kz

Contacts: Alima K Almadiyeva, MD, MPh and CEO of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan c., e-mail: info@kazahta.kz

Поступила 19.11.2019

Рецензент: Гаркалов Константин Анатольевич, канд. мед. наук, руководитель Медицинского центра «МедЛайн», г. Нур-Султан, e-mail: konga_65@mail.ru

деңгейінің өсуіне байланысты жоғарылайды, деп күтілуде. Қант диабеті нәтижесінде диабеттік ретинопатия дамуы мүмкін, ол әдетте екі көзге де әсер етеді және диабеттік макулярлы ісінудің дамуына әкеледі. Артериалды гипертензия сияқты қан глюкозасы мен глицидталған гемоглобиннің және онымен байланысты жағдайлардың бақыланбауы немесе жеткіліксіз бақылау диабеттік макулярлы ісінуі бар адамдарда соқырлық қаупін арттырады.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау жағдайында көру өткірлігін жақсарту және қолдау үшін диабеттік макулярлы ісінуі кезінде афлиберсепт препаратының клиникалық-экономикалық тиімділігін талдау.

Материал және әдістері. Талдауға 3 зерттеу кіргізілді: DA VINCI, VISTA және VIVID. Деректерді талдау мен синтездеуді бір рецензент жүргізді, екінші рецензент қолданылған мәліметтердің сапасын тәуелсіз бағалады. Моделдеу Windows жүйесіне арналған Microsoft Office Excel 2017 бағдарламасында орындалды. Нәтижелердің тұрақтылығын бағалау үшін сезімталдыққа талдау жасалды.

Нәтижелері және талқылауы. Клиникалық зерттеулердің нәтижелері сетчатканың лазерлік фотокоагуляциясымен салыстырғанда афлиберсепті қолданудың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігін растайды. Көру өткірлігінің жоғарылауы ЭДТР шкаласында афлиберсепті қолданғаннан кейін орта есеппен 10 әріппен жазылды, ал бақылау тобының нәтижелерімен салыстырғанда афлиберсеппен емдегеннен кейін көру өткірлігінің едәуір жақсаруы байқалды. Сонымен қатар, қашықтықтан басқару стратегиясын қолдану жоғары шығындармен (9,185,787 теңге) және QALY-дің 0,3567-ге едәуір жақсаруымен байланысты, бұл 25 749 010 теңгені құрайды.

Қорытынды. Афлиберсепт - бұл ағымдағы бағалар мен тарифтер сақталған жағдайда төленуі шектеулі мөлшерде есептелген шығын жағынан тиімді технология. Препараттың клиникалық жағдайды жақсарту мен пайдалану жөніндегі жағынан артықшылығы ҚР денсаулық сақтау жүйесі жағдайында мемлекеттік бюджетке түсетін жүктемені төмендететін үнемді және стационарды алмастырушы технология ретінде офтальмологиялық практикада пайдалану үшін мемлекеттік сатып алу тізіміне афлиберсепті енгізуге ұсыныс жасауға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: диабеттік макулярлы ісіну, VEGF-қарсы, тиімділік, қауіпсіздік, лазерлік фотокоагуляция.

SUMMARY

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF AFFIBERCEPT IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

Alima K ALMADIYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
Karlygash S ABSATTAROVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,
Kuatkhan V MANANABAEV², Sungat K KUPENOV²

¹Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²Division of Eyes Microsurgery, Central Road Hospital, Branch of Railway Hospital of Catastrophic Medicine, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

According to estimates, an increase in the socio-economic burden of noncommunicable diseases (NCDs) is projected over the next 10–20 years due to global aging of the population and an increase in the incidence of diabetes mellitus (DM). As a result of diabetes, diabetic retinopathy can develop, usually affecting both eyes and leading to the development of diabetic macular edema (DME). The absence or inadequate control of glucose and glycated hemoglobin in the blood and associated conditions of the body, such as arterial hypertension, increase the risk of blindness in people with DME.

Study purpose. Analysis of the clinical and economic effectiveness of the aflibercept for diabetic macular edema to improve and maintain visual acuity in the healthcare system of the Republic of Kazakhstan.

Material and methods. The analysis included three studies (RCTs): DA VINCI, VISTA and VIVID. The analysis and synthesis of data on the typical practice of managing patients with DME has been performed by one reviewer, the second reviewer, regardless of the first, assessed the quality of the data used. Modeling was performed in Microsoft Office Excel 2017 for Windows. Sensitivity analyzes were carried out to assess the stability of the results.

Results and discussion. The results of clinical studies confirm the clinical efficacy and safety of the use of aflibercept in comparison with laser photocoagulation of the retina. An increase in visual acuity was recorded on the ETDRS scale by an average of 10 letters after the use of aflibercept, and a significant improvement in visual acuity after therapy with aflibercept increased by 4 times compared with the results of the control group. Moreover, the strategy for the use of aflibercept is associated with higher costs (9,185,787 tenge) and a significant improvement in QALY by 0.3567, leading to an ICER of 25,749,010 tenge.

Conclusion. Aflibercept is a cost-effective technology within the framework of the calculated willingness to pay thresholds while maintaining current prices and tariffs. The advantage of the application in improving clinical outcomes and short applications allows us to recommend the use in all cases for public procurement in order to use it in cost-effective and stationary technologies that reduce the load on the state budget in the health system of the Republic of Kazakhstan.

Keywords. DME, anti-VEGF, efficacy, safety, aflibercept, laser photocoagulation.

For reference: Almadiyeva AK, Absattarova KS, Mananabaev KV, Kupenov SK. Clinical and economic evaluation of aflibercept in patients with diabetic macular edema. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;10-11(208-209):62-72. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-62-72

По данным Всемирной организации здравоохранения 180 миллионов человек в мире имеют инвалидность по зрению. От 40 до 45 миллионов из них являются полностью слепыми и нуждаются в профессиональной и/или социальной поддержке. Наиболее распространённой причиной снижения зрения является диабетический макулярный отек (ДМО), который развивается почти у 12% пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) и ежегодно приводит к развитию слепоты у более чем 10 000 новых пациентов [1].

Цель исследования - анализ клинико-экономической эффективности терапии препаратом афлиберцепт (АФЛ) для улучшения и поддержания остроты зрения пациентов с ДМО в условиях здравоохранения РК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа клинической и экономической эффективности технологии интересов использовалась стандартная методология по проведению оценки технологий здравоохранения (ОТЗ): поиск источников литературы, критический обзор и обсуждение с экспертами, извлечение данных и обсуждение двумя обозревателями для нивелирования дубликаций, ошибок, связанных с неверной интерпретацией и поиска консенсуса во мнениях.

Поиск литературных источников осуществлялся в электронных ресурсах, PubMed/Medline, Cochrane, DARE, TripDataBase и включал данные о пациентах без сопутствующих или осложняющих основное состояние заболеваний. Источники отбирались, если это были мета-

анализы (МА), систематические обзоры (СО), параллельные и кластерные рандомизированные контролируемые клинические/контролируемые испытания (РКИ), проведенные на человеке, опубликованные на английском языке за последние 15 лет. Оценка рисков предвзятости и смещения проводилась несколькими независимыми обозревателями в соответствии с Кокрановской оценкой риска смещений.

Для анализа статистических данных использовались общепринятые стандарты оценки качества доказательств в соответствии с принципами доказательной медицины [2, 3]. Экономический анализ эффективности анти-VEGF препаратов проведен в соответствии с рекомендациями ISPOR [4, 5, 6]. Статистический анализ и фармакоэкономическое моделирование производились в приложении Microsoft Office Excel 2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности. На основе данных исследований DA VINCI, VISTA и VIVID, показатель отношения рисков (ОР) улучшения остроты зрения на не менее 15 букв ETDRS через 12 месяцев после начала исследования составил 3.81 (95% ДИ: 2.61-5.56), через 24 месяца после начала исследования (у VISTA и VIVID) – 2.56 (95% ДИ: 1.80-3.62) (табл. 1). Таким образом, вероятность улучшения зрения не менее чем на 15 букв ETDRS была значительно выше у пациентов, получавших афлиберцепт (АФЛ), по сравнению с пациентами, которым проводилась лазерная фотocoагуляция (ЛФК).

Таблица 1 - Улучшение остроты зрения на не менее 15 букв ETDRS [7]

Улучшение на ≥ 3 линий остроты зрения через 1 год (доля пациентов)							
Исследование	афлиберцепт		фотокоагуляция		вес. коэф.	отношение рисков по методу Мантеля-Хэнзеля с фиксированными эффектами (95% ДИ)	
	кол. случаев	общее кол. пац.	кол. случаев	общее кол. пац.			
DA VINCI	19	45	5	44	17.4%	3.72 (1.52, 9.08)	
VISTA	47	151	12	154	40.9%	3.99 (2.21, 7.23)	
VIVID	45	135	12	132	41.7%	3.67 (2.03, 6.61)	
Общие	111	331	29	330	100%	3.81 (2.61, 5.56)	В пользу фотокоагуляции
Однородность: коэф. $\chi^2 = 0.04$, степени свободы = 2 ($P = 0.98$); коэф. однородности $I^2 = 0\%$							
Тест на общий эффект: коэф. $Z = 6.92$ ($P < 0.00001$)							

Продолжение таблицы 1

Улучшение на ≥ 3 линий остроты зрения через 2 года (доля пациентов)							
иссле- дование	афлиберцепт		фотокоагуляция		вес. коэф.	отношение рисков по методу Мантеля-Хэнзеля с фиксированными эффектами (95% ДИ)	
	кол. случаев	общее кол. пац.	кол. случаев	общее кол. пац.			
VISTA	50	151	20	154	55.0%	2.55 (1.60, 4.07)	
VIVID	42	135	16	132	45.0%	2.57 (1.52, 4.33)	
Общие	92	286	36	286	100%	2.56 (1.80, 3.62)	
Однородность: коэф. $\chi^2 = 0.00$, степени свободы = 1 ($P = 0.99$); коэф. однородности $I^2 = 0\%$ Тест на общий эффект: коэф. $Z = 5.28$ ($P < 0.00001$)							

В части снижения центральной толщины сетчатки также было выявлено преимущество АФЛ по сравнению с ЛФК (табл. 2).

Таблица 2 - Снижение центральной толщины сетчатки

Средние значения изменения центральной толщины сетчатки через 1 год (мкм)									
иссле- дование	афлиберцепт			фотокоагуляция			вес. коэф.	отношение рисков по методу обратной дисперсии с фиксированными эффектами (95% ДИ)	
	среднее измен.	СО	общее кол. пац.	среднее измен.	СО	общее кол. пац.			
DA VINCI	180.3	124.43	45	58.4	177.6	44	13.6%	121.90 (58.06, 185.74)	
VISTA	183.1	153.5	151	73.3	176.7	154	40.2%	109.80 (72.67, 146.93)	
VIVID	192.4	149.9	135	66.2	139	132	46.2%	126.20 (91.53, 160.87)	
Общие			331			330	100%	119.02 (95.47, 142.57)	
								В пользу фотокоа- гуляции	
Однородность: коэф. $\chi^2 = 0.41$, степени свободы = 2 ($P = 0.81$); коэф. однородности $I^2 = 0\%$ Тест на общий эффект: коэф. $Z = 9.91$ ($P < 0.00001$)									

Продолжение таблицы 2

Средние значения изменения центральной толщины сетчатки через 2 года (мкм)									
иссле- дование	афлиберцепт			фотокоагуляция			вес. коэф.	отношение рисков по методу обратной дисперсии с фиксированными эффектами (95% ДИ)	
	среднее измен.	СО	общее кол. пац.	среднее измен.	СО	общее кол. пац.			
VISTA	191.1	160.7	151	83.9	179.3	154	44.9%	107.20 (69.00, 145.40)	
VIVID	195.8	141.7	135	85.7	145.8	132	55.1%	110.10 (75.60, 144.60)	
Общие			286			286	100%	108.80 (83.20, 134.40)	
								В пользу фотокоа- гуляции	В пользу афлиберцепта
Однородность: коэф. $\chi^2 = 0.01$, степени свободы = 1 ($P = 0.91$); коэф. однородности $I^2 = 0\%$ Тест на общий эффект: коэф. $Z = 8.33$ ($P < 0.00001$)									

Взвешенное среднее расхождение в сравнении с контрольной группой (ЛФК) в исследованиях DA VINCI, VISTA и VIVID составило 119.02 микрометров (95% ДИ: 95.47-142.57) через 12 месяцев после начала исследования и 108.80 микрометров (95% ДИ: 83.20-134.40) через 24 месяца в исследованиях VISTA и VIVID.

Оценка безопасности. Офтальмологические нежелательные явления (НЯ) в виде эндофтальмитов, повреждения хрусталика и отслойки сетчатки являются наиболее частыми офтальмологическими осложнениями в результате применения инъекций препаратами анти-VEGF терапии. Помимо побочных эффектов самой интравитреальной инъекции существуют другие потенциальные НЯ, появление которых объясняется подавлением действия VEGF: образованный ретинальными пигментными клетками VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и обладает нейропротективным эффектом при ишемии сетчатки. Проведенный авторами Nguyen и соавт. (2018) [7] метаанализ (МА) позволяет сделать вывод о предпочтительности АФЛ в сравнении с ЛКС на основе данных, полученных из серии рандомизированных исследований.

Экономическая оценка. Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения РК (плательщика). За основу исследования была взята глобальная экономическая модель [8], адаптированная с учетом реалий казахстанской системы здравоохранения. Все расчёты выполнены в соответствии с зарегистрированными в РК ценами в тенге на препарат.

Для симуляции когорт пациентов с ДМО была построена модель Маркова с учетом допустимых допущений, характерных для отечественного здравоохранения. Модель разработана для двух глаз. Моделирование событий производилось с временным горизонтом 15 лет. Указаны

восемь взаимоисключающих, исчерпывающих состояний здоровья, в соответствии с МКОЗ по ETDRS (табл. 3). Преимущества измеряются в виде скорректированных на качество лет жизни (QALY), причем полезность определяется как функция остроты зрения обоих глаз в комбинации. Инвалидность, связанная с НЯ лечения, также включена. Основным результатом модели является дополнительная стоимость за дополнительный QALY. Вероятности переходов оцениваются по данным интегрированного исследования VIVID/VISTA и недавно проведенному сравнению смешанного лечения (МТС). Затраты и использование ресурсов оцениваются из справочных таблиц и опубликованной литературы.

Базовые характеристики пациентов и основные утилиты модели были получены с использованием данных исследований VIVID и VISTA, в которых оценивались эффективность и безопасность АФЛ у пациентов с ДМО [9], а также VIBRANT [10], дополненные опубликованными результатами PROTOCOL T, в ходе которого сравнивали эффективность и безопасность применения ранибизумаба (РБЗ), АФЛ и бевацизумаба у 660 пациентов с ДМО в режиме PRN (от лат. Pro Re Nata, по потребности) в течение 1 и 2 года лечения [11, 12].

В данной работе сравнивались следующие терапевтические альтернативы:

- лазерная фотокоагуляция (ЛФК);
- афлиберцепт (АФЛ): 2 мг каждые 8 недель;
- ранибизумаб (РБЗ): 0,5 мг в режиме лечения по потребности - Pro Re Nata (PRN);
- ранибизумаб (РБЗ): 0,5 мг в режиме лечения с увеличением интервала между инъекциями - Treat and Extend (T&E);
- ранибизумаб (РБЗ): 0,3 мг в режиме лечения каждые 4 недели;

Режимы дозирования были выбраны на основании имеющихся РКИ. Согласно данным опубликованного Кохрейновского обзора [13], АФЛ и РБЗ имеют сравнительно одинаковую безопасность. Вследствие чего затраты на лечение возникающих НЯ не были учтены в анализе затрат. Для моделирования смертности от общих причин применен уровень смертности по возрастам, опубликованный в демографических таблицах ВОЗ [14].

При моделировании, в любой момент первично леченный глаз (ПЛГ) и(или) изначально не леченный глаз (ИНЛГ) попадают в одно из восьми взаимоисключающих состояний здоровья - остроты зрения, которая определяется прочитанными буквами по таблице ETDRS. VA1 - лучшее состояние здоровья, представляющее нормальное зрение. VA7 и VA8 - два худших состояния здоровья, представляющих слепоту (табл. 4).

В модели рассматривалось изменение зрения на 10 букв по ETDRS (2 линии зрения) или более, поскольку это наиболее часто используемая конечная точка в офтальмологических клинических исследованиях, включая VIVID и VISTA, и она считается клинически значимой. Поэтому диапазоны состояния здоровья были определены как 10-буквенные приращения (за исключением VA1 и худшего состояния зрения, представляющего слепоту, VA8), чтобы быть адекватно чувствительными к изменениям зрения. Модель имеет в общей сложности 65 состояний здоровья: 64 для каждой комбинации ЛК и НЛК (8x8) и одно поглощающее состояние здоровья, представляющее смерть (рис. 1). Продолжительность каждого модельного цикла была равной четырем неделям, а годовая ставка дисконтирования 3% применяется как к затратам, так и клиническим результатам. Согласно Christ SL et al. (2008), серьезное нарушение зрения связано с более высоким риском смертности. Следовательно, относительный риск

смертности, связанный с плохим зрением, также применяется к лицам, слепым на один или оба глаза (например, состояния здоровья VA7 и VA8). Ухудшение зрения повышает коэффициент риска смертности на 1,07 (95% ДИ 1,06–1,08), а серьезное нарушение зрения увеличивает коэффициент риска на 1,17 (95% ДИ 1,13–1,21) [15].

		ИНЛГ							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
ПЛГ	VA1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8
	VA2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8
	VA3	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8
	VA4	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8
	VA5	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8
	VA6	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8
	VA7	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,7	7,8
	VA8	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8

Рисунок 1 - Моделируемые состояния здоровья, определяемые МКОЗ в ПЛГ и ИНЛГ

Модель начинается с фазы потенциальной эффективности лечения. Это фаза, в которой зрение пациента может улучшиться в ответ на назначенное лечение, причем фаза эффективности может быть короче, чем общая продолжительность лечения, когда проводимая терапия лишь замедляет дальнейшее прогрессирование снижения зрения. Все исследуемые (первично леченные) глаза в модели получают лечение во время фазы эффективности, также часть не леченных изначально глаз, в случае прогрессирования ухудшения зрения будут вовлечены в лечение и следуют по тому же пути, что и изначально леченные глаза.

Таблица 3 - Состояния здоровья в модели Маркова

Острота зрения по лучшей коррекции (МКОЗ-BCVA)		
состояние здоровья в модели	буквы по таблице ETDRS	эквивалент по таблице Снеллена
VA 1	86-100	20/16-20/10
VA 2	76-85	20/32-20/20
VA 3	66-75	20/64-20/40
VA 4	56-65	20/80-20/50
VA 5	46-55	20/125-20/80
VA 6	36-45	20/200-20/125
VA 7	26-35	20/320-20/200
VA 8	<25	<20/320

Таблица 4 - Стартовое распределение среди состояний здоровья в модели

Глаз	VA1	VA 2	VA 3	VA 4	VA 5	VA 6	VA 7	VA 8	Всего
ПЛГ, %	0,00	0,36	36,01	35,49	16,61	7,34	3,67	0,52	100
ИНЛГ, %	9,09	33,22	28,67	15,21	7,69	2,80	1,40	1,92	100

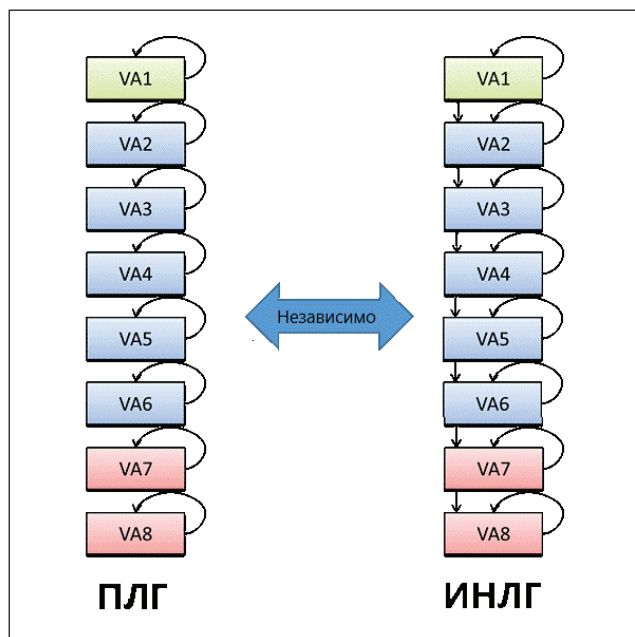


Рисунок 2 - Переходы между моделируемыми состояниями здоровья

Следующие варианты: переходы возможны, пока получают лечение во время фазы эффективности (рис. 2):

- поддержание той же остроты зрения (остается в том же состоянии здоровья);
- улучшение на 10-14 букв (1 состояние здоровья);
- улучшение ≥ 15 букв (2 или более состояний здоровья);
- ухудшение на 10-14 букв (1 состояние здоровья);
- ухудшение ≥ 15 букв (2 или более состояний здоровья);
- прекращение лечения;
- смерть.

Для оценки эффективности применения интравитреального введения антивазопролиферативного препарата АФЛ для лечения ДМО использовалась методика анализа «затраты-эффективность» (табл. 5, 6).

При сравнении интравитреального введения АФЛ с ЛФК результаты базового анализа сценария модели показали, что стратегия применения АФЛ связана с более высокими затратами (дополнительные затраты – 9 185 787 тенге) и значительным улучшением QALY (дополнительные QALY – 0,3567). Эти затраты и QALY приводят к ICER в размере 25 749 010 тенге (табл. 7).

Разбивка затрат на эти два вмешательства представлена в таблице 8.

Таблица 5 - Количество процедур/инъекций в год

Стратегия	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Источники данных за 1-й год	Источники данных за 2-5 гг.
ЛФК (монотерапия)	2,4	1,4	0	0	0	VIVID/VISTA/VIBRANT	Расчетная
АФЛ 2 мг каждые 8 недель	8,6	4,1	2,6	2,6	2,6	VIVID/VISTA/VIBRANT	Расчетная
РБЗ 0,3 мг каждые 4 недели	9,2	4,1	2,6	2,6	2,6	RESOLVE/Protocol T	Расчетная
РБЗ 0,5 мг режим PRN ("по необходимости")	7,9	4,1	2,6	2,6	2,6	RESTORE/REVEAL	Расчетная

Таблица 6 - Показатели эффективности и затрат исследуемых стратегий

	АФЛ 2 мг каждые 8 нед.	РБЗ 0,5 мг режим PRN	РБЗ 0,5 мг режим Treat and extend	РБЗ 0,3 мг каждые 4 нед.	ЛФТ (монотерапия)
LYs	11,10	11,06	11,06	11,06	11,09
QALYs	7,87388	7,78812	7,62812	7,92426	7,51585
Понижение из-за ПЭ	0,03131	0,03124	0,03124	0,03125	0,03002
Всего QALYs	7,84257	7,75688	7,59687	7,89302	7,48583

Таблица 7 - Приращение затрат и эффективности при сравнении интравитреального введения АФЛ и ЛФК

		АФЛ 2 мг каждые 8 недель, тг	ЛФТ (монотерапия), тг	Приращение, тг
Вмешательство	ПЛГ	5 483 970	331 828	5 152 142
	ИНЛГ	4 348 527	260 986	4 087 541
Коррекция побочных эффектов	ПЛГ	22 708	29 706	-6 998
	ИНЛГ	18 158	23 755	-5 597
Мониторинг и наблюдение	Флюоресцентная ангиография	791	791	0
	Визиты к врачу	19 148	15 437	3 711

Продолжение таблицы 7

		АФЛ 2 мг каждые 8 недель, тг	ЛФТ (монотерапия), тг	Приращение, тг
Непрямые затраты	Потеря работоспособности и уход за пациентом	58 441	58 451	-10
Слепота	Затраты на слепоту	3 939	48 941	-45 002
Всего затраты		9 955 683	769 896	9 185 787
Всего QALYs		7,843	7,486	0,3567
Всего LYs		11,098	11,095	0,0030
ICER (коэффициент приращения затрат)				25 749 010

Таблица 8 - Анализ базового сценария модели: АФЛ vs ЛФК

Стратегия	Всего затрат, тг	Всего QALYs	Приращение затрат, тг	Приращение QALYs	ICER, тг
АФЛ 2 мг каждые 8 недель	9 955 683	7,843	9 185 787	0,3567	25 749 010
ЛФК (монотерапия)	769 896	7,486	-	-	-

Был осуществлён вероятностный анализ чувствительности (PSA), в рамках которого оценивался кумулятивный эффект от изменения всех параметров модели в границах их 95% доверительных интервалов.

В РК отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY. Согласно рекомендациям ВОЗ, пороговый показатель готовности платить за достижение эффекта можно определять, исходя из трехкратной величины ВВП на душу населения. ВВП на душу населения для РК, согласно данным официальной статистики Всемирного банка [16] в 2018 году составил: 9 036 USD, при трёхкратном увеличении ВВП полученный пороговый показатель составил 27 108 USD. Согласно рыночному курсу доллара к тенге за 6.09.2019 г. Национального банка РК [17], равном 387,73 тенге, порог готовности платить составляет 10 510 584,8 тенге.

На рисунке 3 представлен разброс значений коэффициента «затраты-эффективность» АФЛ в сравнении с ЛФК, который демонстрирует схему экономической эффективности для сравнения АФЛ и ЛФК с использованием 1000 случайных реализаций.

При пороге готовности платить 27 108 USD или 10 510 584,8 тенге вероятность того, что АФЛ является затратно-эффективным, равна 0, тогда как при пороге готовности платить 50 000 000 тенге составляет 100%. В целом, при сохранении действующих цен и тарифов стратегия применения АФЛ имеет вероятность затратно-эффективности в рамках порога готовности платить 19 000 000 тенге за QALY.

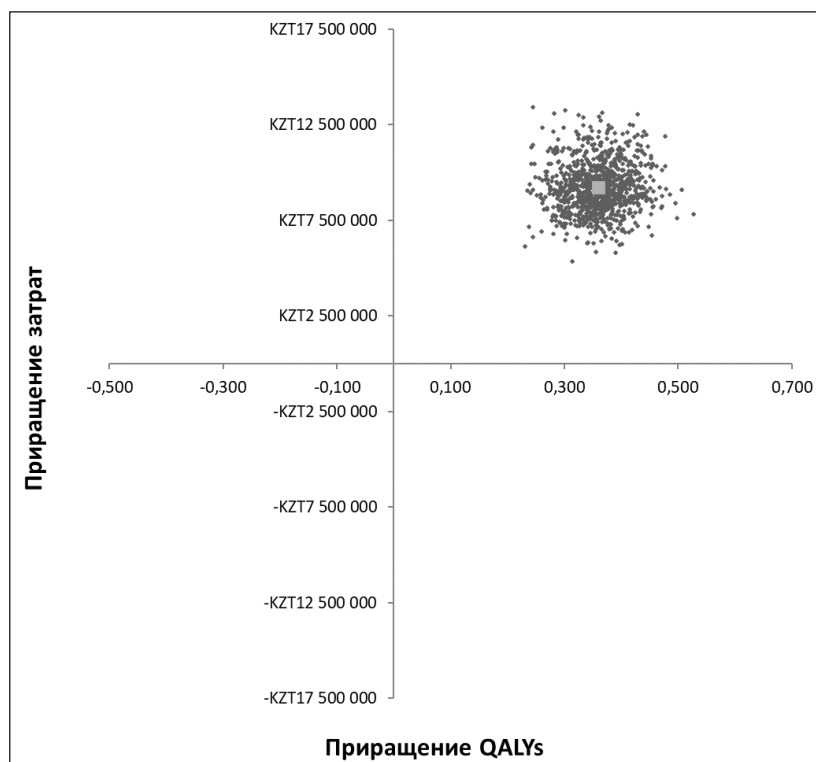


Рисунок 3 - График разброса значений коэффициента «затраты-эффективность» АФЛ в сравнении с ЛФК

Диаграмма торнадо одностороннего анализа чувствительности 14 наиболее чувствительных параметров на основе показателя чистой денежной выгоды (NMB) при пороге готовности платить 8 831 679,00 тенге за QALY показана на рисунке 4. Результаты показывают, что экономическая эффективность наиболее чувствительна к изменению количества инъекций АФЛ в 1 год и затрат на госпитализацию, связанных с введением АФЛ.

В данном контексте необходимо рассматривать развитие

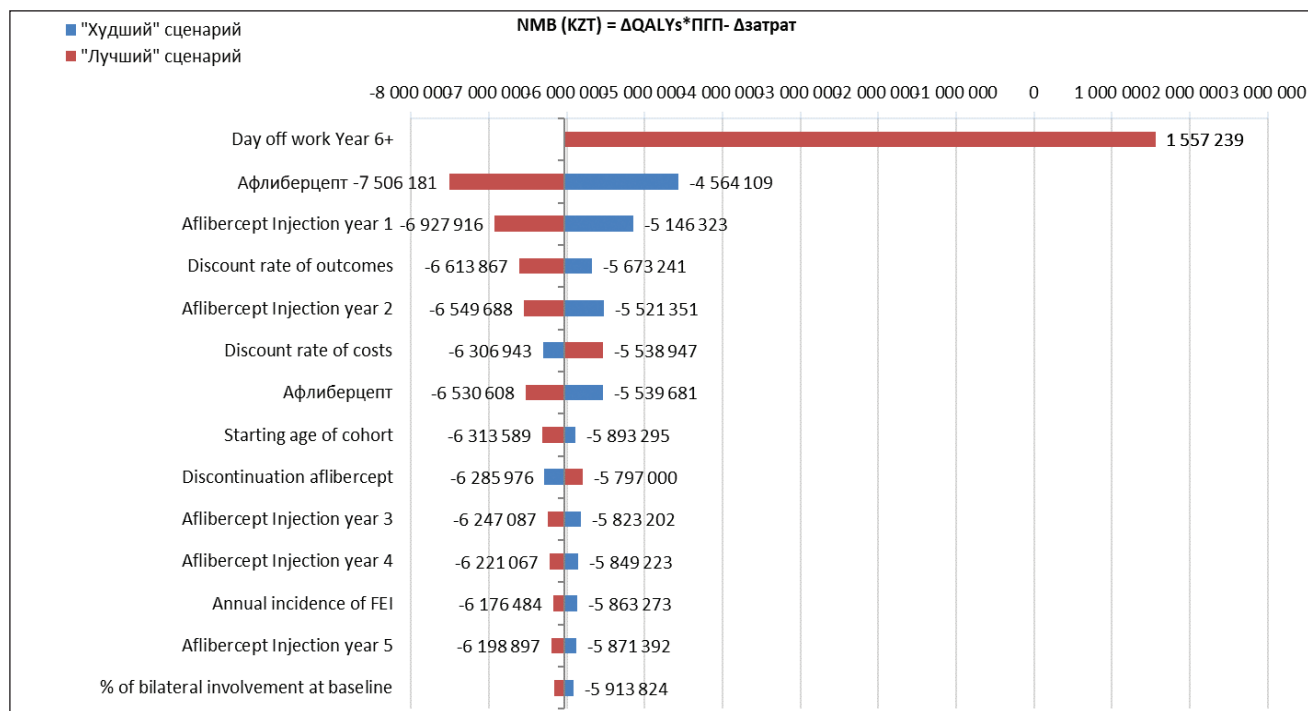


Рисунок 4 - Односторонний анализ чувствительности: торнадо плот АФЛ vs ЛФК

стационарозамещающих технологий для обеспечения интравитреального введения как наиболее перспективный путь увеличения чистой денежной выгоды применения АФЛ.

С учетом наличия нескольких компараторов был проведен комплексный анализ затратной эффективности (табл. 9) [17]. Были рассмотрены два отдельных анализа:

- инкрементальный анализ всех режимов интравитреального введения анти-VEGF препаратов в сравнении с лазерной фотокоагуляцией;

- инкрементальный анализ более эффективных режимов интравитреального введения анти-VEGF препаратов в сравнении с наименее эффективным.

В ранее описанном базовом сценарии число инъекций, предполагаемых для АФЛ во втором году, варьировалось в зависимости от компаратора, значение, равное 5,54, использовалось, когда компаратором была ЛФК, а 4,13 - для

других компараторов. Для согласованности в рамках комплексного инкрементального анализа для сравнения АФЛ с ЛФК используется значение 4,13, которое в базовом сценарии использовалось для сравнения с АФЛ с режимами интравитреального введения РБЗ.

В рамках комплексного инкрементального анализа, среди всех рассматриваемых стратегий применение АФЛ демонстрировало наибольший показатель эффективности, составивший 7,927 QALYs. При этом инкрементальный показатель затратной эффективности для АФЛ составил соответственно 27 222 685 тенге за QALY по отношению к ЛФК и 9 566 084 тенге за QALY по отношению к интравитреальному введению РБЗ 0,5 мг в режиме Treat and extend, который имел наименьший показатель эффективности из всех анализируемых режимов применения ингибиторов VEGF (7,618 QALYs).

Таблица 9 - Комплексный инкрементальный анализ эффективности и затрат различных стратегий лечения ДМО

Стратегия	Затраты, тенге			QALYs	ICER всех режимов ингибиторов VEGF в сравнении с ЛФК	ICER более эффективных режимов ингибиторов VEGF в сравнении с менее эффективным
	прямые	непрямые	всего			
ЛФК (монотерапия)	711 445	58 451	769 896	7,486	референтный	-
РБЗ 0,5 мг, режим PRN	9 758 111	58 452	9 816 563	7,779	30 875 998	доминирует
АФЛ 2 мг, каждые 8 недель	9 897 242	58 441	9 955 683	7,927	20 829 449	доминирует
РБЗ 0,3 мг, каждые 4 недели	9 756 829	58 452	9 815 281	7,915	21 084 814	доминирует
РБЗ 0,5 мг, режим Treat and extend	9 760 728	58 452	9 819 180	7,618	68 555 181	референтный

Таблица 10 - Анализ чувствительности к цене на препарат

Цена препарата афлиберцепт	Затратная эффективность в сравнении с ЛФК	Затратная эффективность в сравнении с ранибизумаб ТЕ	Затратная эффективность в сравнении с ранибизумаб PRN	Затратная эффективность в сравнении с ранибизумаб Q4
319 827	25 749 010	555 580	1 623 515	-2 783 228
60 000	10 479 088	-21 616 014	-61 947 661	105 203 140
120 000	15 826 733	-13 851 349	-39 684 540	67 385 473
180 000	21 174 379	-6 086 684	-17 421 420	29 567 807
240 000	26 522 025	1 677 981	4 841 701	-8 249 859
300 000	31 869 670	9 442 645	27 104 822	-46 067 526
360 000	37 217 316	17 207 310	49 367 942	-83 885 192
420 000	42 564 962	24 971 975	71 631 063	-121 702 859
480 000	47 912 608	32 736 639	93 894 184	-159 520 525
540 000	53 260 253	40 501 304	116 157 304	-197 338 192
600 000	58 607 899	48 265 969	138 420 425	-235 155 858

ВЫВОДЫ

Результаты клинических исследований VISTA-DME и VIVID-DME свидетельствуют, что препарат АФЛ обладает значительно большей клинической эффективностью по сравнению с ЛФК сетчатки. При назначении АФЛ пациентам, у которых диагностирован ДМО, среднее увеличение остроты зрения по шкале ETDRS оказалось на 10 букв больше, а вероятность значительного улучшения остроты зрения была выше в 4 раза по сравнению с результатами контрольной группы.

Согласно ведущим зарубежным клиническим рекомендациям ЛФК сетчатки больше не является стандартом терапии ДМО, так как в отличие от ингибиторов VEGF клиническая эффективность ЛФК ограничена, поскольку она лишь замедляет процесс ухудшения зрения, но не улучшает его. Кроме того, ЛФК обладает серьезными НЯ (дефекты поля зрения, нарушение цветового зрения, фиброз сетчатки, усиление макулярного отека и прочее).

В проведенном базовом сценарии модели анализа затратной эффективности, стратегии интравитреальной терапии антипролиферативными препаратами АФЛ и РБЗ в различных режимах применения у пациентов с ДМО продемонстрировали значительное превосходство в эффективности над монотерапией ЛФК, которая долгое время считалась «золотым стандартом» лечения ДМО. Наибольшее приращение QALY и соответственно наиболее высокая эффективность из 4-х анализируемых стратегий была у АФЛ 2 мг (каждые 8 недель) и РБЗ 0,3 мг (каждые 4 недели, которая была практически сопоставима для этих двух режимов.

Результаты проведенного анализа различных сценариев при сохранении действующих цен и тарифов показали, что стратегия применения АФЛ связана с более высокими затратами (9 185 787 тенге) и значительным улучшением QALY (0,3567), приводящим к показателю ICER, равном 25 749 010 тенге. АФЛ является затрато-эффективной технологией в рамках рассчитанного порога готовности платить при сохранении действующих цен и тарифов. Проведенные анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic

В заключение, проведенный комплексный клинико-экономический анализ подтверждает клинико-экономическую эффективность АФЛ с учетом чувствительности результатов к цене на препарат (табл. 10). Дополнительные преимущества препарата в улучшении клинических исходов и кратности применения позволяют рекомендовать включение АФЛ в перечни для государственного закупа в целях его применения в офтальмологической практике в качестве наиболее экономичной и эффективной стационарозамещающей технологии, позволяющей снизить нагрузку на государственный бюджет, в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получили гонорар за статью.

Вклад авторов

Алима Казбековна Альмадиева - статистический анализ и фармакоэкономическое моделирование данных по найденным исследованиям. Проведение анализов чувствительности для оценки устойчивости полученных результатов.

Карлыгаши С. Абсаттарова - поиск литературы, анализ, оценка качества и обзор существующих практик. Систематизация и оформление текста научной статьи.

Куатхан В. Манабаев - консультация и освещение вопросов по клинической эффективности, сравнительная клиническая оценка препарата. Клинические выводы и экспертное заключение.

Сунгат К. Купенов - консультация и освещение вопросов по клинической эффективности, сравнительная клиническая оценка препарата. Клинические выводы и экспертное заключение.

Конфликт интересов

Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникало.

REFERENCES

1 Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic

- review and meta-analysis. (published online Oct 11.) // *Lancet Glob Health*. - 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
- 2 Bangert-Drowns, Robert L. & Rudner, Lawrence M. Meta-analysis in educational research // *Practical Assessment, Research & Evaluation*. - 1991. - Vol. 2 (8). <http://PAREonline.net/getvn.asp?v=2&n=8>
- 3 Mickey Shachar. Meta-Analysis: The preferred method of choice for the assessment of distance learning quality factors. TUI University, College of Health Sciences and College of Education, USA. <http://www.irrodl.org/index.php/irrodl/article/view/493/1147>
- 4 Scott D. Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report // *Value in Health*. - 2005. - No 8. - P. 521-533
- 5 Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты - эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. - 2012. - Том 5, №4. - С. 3-8
- 6 Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F., Caro J., et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // *Value in Health*. - 2014. - No 17. - P. 5-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
- 7 Nguyen C.L., Lindsay A., Wong E., Chilov M. Aflibercept for diabetic macular oedema: a Meta-analysis of randomized controlled trials // *International Journal of Ophthalmology*. - 2018. - Vol. 11(6). - P. 1002-1008. doi: 10.18240/ijo.2018.06.18
- 8 IMS Health 2016
- 9 Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies // *Ophthalmology*. - 2015. - No 122. - P. 2044-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- 10 Clark W.L., Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M., Haller J.A., Vittit R., Kazmi H., Berliner A.J., Erickson K., Chu K.W., Soo Y., Cheng Y., Campochiaro P.A. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study // *Ophthalmology*. - 2016. - Vol. 123, No 2. - P. 330-336. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.035>
- 11 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N Engl J Med*. - 2015. - Vol. 372 (13). - P. 1193-1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264
- 12 Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., Jampol L.M., Bressler N.M., Bressler S.B., Brucker A.J., Ferris F.L., Hampton G.R., Jhaveri C., Melia M., Beck R.W. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial // *Ophthalmology*. - 2016 Jun. - Vol. 123, No 6. - P. 1351-9. DOI:10.1016/j.ophtha
- 13 Virgili G., Parravano M., Evans J.R. et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network metaanalysis // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2018 Oct 16. - No 10. - P. CD007419. DOI: 10.1002/14651858
- 14 Global Health Observatory data repository. Life tables by country Kazakhstan. <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60840>
- 15 Christ S.L., Lee D.J., Lam B.L., Zheng D.D., Arheart K.L. Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2008. - Vol. 49(8). - P. 3318-23
- 16 Министерство национальной экономики Республики Казахстан. Комитет по статистике. <http://stat.gov.kz/getImg?id=ESTAT101987>
- 17 Национальный банк Казахстана. Официальный интернет ресурс. <https://nationalbank.kz/?docid=747&switch=russian>
- 18 <https://nationalbank.kz/?docid=747&switch=russian>
- 19 Zhang Y., Chioreso C., Schweizer M.L., Abramoff M.D. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. - 2017 Nov 1. - Vol. 58, No 13. - P. 5616-5627. doi: 10.1167/iov.17-22471
- review and meta-analysis. (published online Oct 11.) *Lancet Glob Health*. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5).
- 2 Bangert-Drowns, Robert L. & Rudner, Lawrence M. Meta-analysis in educational research. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 1991;2(8). Available from: <http://PAREonline.net/getvn.asp?v=2&n=8>
- 3 Mickey Shachar. Meta-Analysis: The preferred method of choice for the assessment of distance learning quality factors. TUI University, College of Health Sciences and College of Education, USA. Available from: <http://www.irrodl.org/index.php/irrodl/article/view/493/1147>
- 4 Scott D Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*. 2005;8:521-533
- 5 Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoconomics. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoconomics. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2012;5(4):3-8 (In Russ.)
- 6 Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis - Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17: 5-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
- 7 Nguyen CL, Lindsay A, Wong E, Chilov M. Aflibercept for diabetic macular oedema: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(6):1002-1008. doi: 10.18240/ijo.2018.06.18
- 8 IMS Health 2016
- 9 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- 10 Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vittit R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Campochiaro PA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-336. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.035>
- 11 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264
- 12 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. DOI:10.1016/j.ophtha
- 13 Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16;10:CD007419. DOI: 10.1002/14651858
- 14 Global Health Observatory data repository. Life tables by country Kazakhstan. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60840>
- 15 Christ SL, Lee DJ, Lam BL, Zheng DD, Arheart KL. Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(8):3318-23
- 16 *Ministerstvo natsionalnoi ekonomiki Respubliki Kazakhstan. Komitet po statistike* [Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Statistics committee]. Available from: <http://stat.gov.kz/getImg?id=ESTAT101987>
- 17 *Natsionalnyi bank Kazakhstana. Ofitsialnyi internet resurs*. [National Bank of Kazakhstan. Official internet-resource]. Available from: <https://nationalbank.kz/?docid=747&switch=russian>
- 18 <https://nationalbank.kz/?docid=747&switch=russian>
- 19 Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abramoff MD. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5616-5627. doi: 10.1167/iov.17-22471