·药物安全与合理应用·

雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的快速卫生技术评估

李　超,裴艺芳,李　婷,张　田,谭　玲
(北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730)

[摘要]　**目的:**雷珠单抗通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)阻止新生血管的形成并降低血管通透性,临床上主要用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration,wAMD),本文通过对雷珠单抗进行快速卫生技术评估,系统评价雷珠单抗的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药提供循证依据。**方法:**通过系统检索 Pubmed,Ovid,the Cochrane Library,CNKI,CBM 和 Wanfang 等数据库,由 2 位研究者独立地根据纳入排除标准进行文献筛选、质量评价及数据提取,并对数据结果进行分析。**结果:**共纳入 17 篇系统评价/Meta 分析和 27 篇经济学研究。结果显示,应用雷珠单抗治疗 wAMD 时,其临床疗效与贝伐单抗、康柏西普及阿柏西普相当,并没有明显的优势,但单用雷珠单抗比其与光动力疗法(PDT)联合治疗时对患者的视力改善更加明显,尤其对最佳矫正视力(BCVA)的改善较为显著。安全性方面,雷珠单抗较贝伐单抗不良反应发生率更低。经济学方面,雷珠单抗与哌加他尼钠、常规治疗、PDT 疗法相比,具有明显的经济性,而与贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普相比,雷珠单抗没有经济性。**结论:**在治疗 wAMD 时,雷珠单抗有效性与临床现有药物相比没有显著优势,安全性较贝伐单抗高,经济性较贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普差。

[关键词]　雷珠单抗;年龄相关性黄斑变性;有效性;安全性;经济性
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)13－1242－07

Rapid health technology assessment of ranibizumab for wet age-related macular degeneration

LI Chao, PEI Yi-fang, LI Ting, ZHANG Tian, TAN Ling
(*Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: Ranibizumab prevents the formation of new blood vessels and reduces blood vessel permeability via inhibiting vascular endothelia growth factor (VEGF). In clinical, it is mainly used to treat wet age-related macular degeneration (wAMD). In this study, the safety, effectiveness and economics of ranibizumab in the treatment of wAMD were evaluated in order to provide an evidence-based basis for clinical rational use. **Methods**: Databases were systematically searched, including Pubmed, Ovid, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang and CMB, according to the inclusion and exclusion criteria. The literatures were screened, the data were extracted, and then qualitative analysis on the results was conducted by 2 researchers separately. **Results**: 17 Meta-analyses and 27 pharmacoeconomic studies were included. The results showed that the clinical effectiveness of ranibizumab in the treatment of wAMD was similar to bevacizumab, conbercept and aflibercept. However, compared

[基金项目]　北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(TM19008)
[作者简介]　李超,女,博士研究生,主要从事循证药学、药物经济学研究。联系电话:(010)85133922,E-mail:chaochao070813@163.com。
[通讯作者]　谭玲,女,主任药师,主要从事医院药学研究。联系电话:(010)85133923,E-mail:tanling642003@126.com。

with the combination of photodynamic therapy (PDT), the single use of ranibizumab had more benefit in improving patients' vision, especially on BCVA. In terms of safety, ranibizumab is safer than bevacizumab. Ranibizumab appeared significantly more cost-effective than the usual treatments, pegaptanib and PDT, while it is not cost-effective compared with bevacizumab, aflibercept and conbercept. **Conclusion**: In the treatment of wAMD, ranibizumab has no significant advantage over other clinically available drugs in effectiveness, but higher safety than bevacizumab, and lower economical than bevacizumab, aflibercept and conbercept.

[**Key words**] ranibizumab; wet age-related macular degeneration (wAMD); effectiveness; safety; economic

湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration,wAMD)又称渗出性或新生血管年龄相关性黄斑变性,该病与年龄相关,年龄越大,患病率越高,是引起老年人视力丧失的主要原因之一。研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)在脉络膜新生血管的形成中起到主要调控作用,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是目前临床上治疗 wAMD 的主要方法之一[1]。雷珠单抗(ranibizumab)是目前临床上应用比较广泛的抗 VEGF 药物,由于其分子量小,玻璃体腔注射后会更好的通过全层视网膜。大量的研究报道雷珠单抗在临床上治疗 wAMD 具有较好的效果。但是对其长期注射的风险及经济性报道较少,本文将采用快速卫生技术评估(HTA)的方法,对雷珠单抗在 wAMD 患者中的应用进行 HTA,以期为决策者提供该药品的临床获益、风险及经济学证据。

1 研究方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 有效性与安全性评价 ① 研究对象:wAMD 患者。② 干预措施:雷珠单抗治疗 wAMD,剂量和疗程不限。③ 对照措施:安慰剂、其他阳性对照药物、光动力学疗法,剂量和疗程不限。④ 结局指标:最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular of retinal thickness,CRT)、脉络膜新生血管(corneal neovascularization,CNV)渗漏面积、总死亡率、动脉栓塞事件发生率、静脉血栓事件发生率、病灶大小、并发症的发病率。⑤ 研究类型:HTA 报告和系统评价/Meta 分析。

1.1.2 经济学评价 纳入评价雷珠单抗对比安慰剂或其他阳性治疗药物治疗 wAMD 的经济学研究。

1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed, Ovid, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang 和 CBM 等数据库。为全面获取有关研究,检索策略如下:"雷珠单抗"AND"湿性年龄相关性黄斑变性"AND"Meta 分析/系统评价/HTA";"雷珠单抗"AND"湿性年龄相关性黄斑变性"AND"药物经济学/成本效果分析/成本效益分析";"ranibizumab" AND"wet age-related macular degeneration" AND "Meta-analysis/systemic review/HTA";"ranibizumab" AND"wet age-related macular degeneration" AND "pharmacoeconomics/cost-effectiveness analysis/cost-benefit analysis/cost-utility analysis/minimum cost analysis"作为关键词进行全文检索或主题检索。检索时限从建库至 2020 年 5 月。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由 2 名评价者独立地根据纳入排除标准筛选文献,如遇分歧与第 3 位评价者进行讨论,使用预先设计的数据提取表对纳入的研究进行数据和信息提取。对系统评价/Meta 分析采用 A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews(AMSTAR)量表进行质量评价;对经济学研究采用 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS)量表进行质量评价。

1.4 数据分析

对于系统评价/Meta 分析和药物经济学研究,根据研究类型,采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总与总结。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

初步检索到文献 517 篇,去掉重复文献 205 篇,通过初筛、复筛后,最终纳入 44 篇文献,其中 HTA 报告 0 篇,系统评价/Meta 分析 17 篇(其中 14 篇文献总评分在 7 ~ 11 分,3 篇文献总评分在 5 ~ 7 分);药物经济学研究 27 篇(其中 23 篇文献总评分在 75% ~ 90%,4 篇文献总评分在 65% ~ 75%),见表 1 和表 2。文献筛选流程及结果见图 1。

表 1 纳入 Meta 分析的基本特征及结论

研究纳入	研究数	研究数量(眼)	干预组	对照组	结局指标	有效性结论	安全性结论
戴艳丽,2016[8]	5	2 382	贝伐单抗	雷珠单抗	总死亡率、动脉血栓事件发生率、中风发生率、非致死性心肌梗死发生率、血管源性死亡发生率、静脉血栓事件发生率	—	两组在所有结局指标上均无统计学差异,具有相似的全身安全性
温倩,2015[5]	5	565	PDT 联合雷珠单抗	雷珠单抗	BCVA、CRT、病灶大小、并发症的发病率	干预组改善 BCVA 的效果并不优于对照组	眼部和非眼部不良反应的发生率在两组间的差异无统计学意义
周洁,2019[9]	15	940	康柏西普	雷珠单抗	BCVA、CRT、CNV 渗漏面积	二者对 wAMD 疗效相当,康柏西普在控制渗漏面积方面均有一定治疗优势	—
蒋璐,2014[2]	6	626	雷珠单抗联合 PDT	雷珠单抗	BCVA、CRT、病灶大小、并发症	对照组比干预组在改善 BCVA 的效果方面更好	干预组并发视网膜出血的风险较高
杜宇翔,2014[10]	5	1 954	贝伐单抗	雷珠单抗	BCVA,CRT	二者具有相似的治疗效果	—
Ueta,2014[11]	11	6 596	雷珠单抗	安慰剂	脑血管意外的发病率、心肌梗死、非眼底出血、总动脉血栓栓塞事件、全因死亡	—	雷珠单抗较安慰剂相比,在脑血管意外、非眼部出血、总动脉血栓栓塞事件中具有显著增加,连续注射风险加大,但是在全因死亡方面没有相关性
Wang W,2014[12]	4	2 613	贝伐单抗	雷珠单抗	全因死亡、动脉血栓事件、中风、非致命性心肌梗死、血管死亡、静脉血栓事件、高血压	—	2 种治疗方式均比较安全,不良反应没有显著性差异
Su YX,2018[3]	8	817	PDT 联合雷珠单抗	雷珠单抗	BCVA、CRT、脉络膜新生血管病变大小、不良事件	干预组减少了雷珠单抗的注射次数,但在 12 个月的随访中,其 BCVA 的改善弱于单药治疗	2 种治疗方式均比较安全,不良反应没有显著性差异
Zhang Y,2017[13]	18		阿柏西普	雷珠单抗	视敏度、BCVA	阿柏西普与雷珠单抗治疗 AMD 的效果相当,阿柏西普对于初始视力较低的患者可能更有效	—
Zhang XY,2014[14]	4	1 927	贝伐单抗	雷珠单抗	视敏度 CRT、死亡率、动脉血栓栓塞事件	与贝伐单抗相比,雷珠单抗与其临床疗效相当	雷珠单抗不良事件更少
Si JK,2014[4]	7		PDT 联合雷珠单抗	雷珠单抗	BCVA,CRT	在维持视力方面,两组比较无明显差异,与干预组相比,雷珠单抗对患者的视力改善更明显	2 种治疗策略都有很好的耐受性
Cui C,2018[15]	5		康柏西普	雷珠单抗	BCVA,CRT	两组在 BCVA、CRT 不存在差异	—
Wang L,2018[16]	8	853	雷珠单抗	康柏西普	BCVA、CRT、脉络膜新生血管未改变或反复渗漏	康柏西普在治疗后的视力恢复方面优于雷珠单抗	—

续表 1

研究纳入	研究数	研究数量(眼)	干预组	对照组	结局指标	有效性结论	安全性结论
Chen G,2015[17]	6	2 612	贝伐单抗	雷珠单抗	BCVA、CRT、死亡率、动脉血栓形成事件、静脉血栓形成事件和全身不良事件	二者疗效相当	在死亡率、动/静脉血栓事件以及严重全身不良事件发生率方面,药物之间没有差异
Wang W,2015[18]	7		贝伐单抗	雷珠单抗	BCVA,CRT	二者对 BCVA 的作用相同,但贝伐单抗对 CRT 的减少较少	贝伐单抗严重不良事件发生率较高
Kodjikian,2014[19]	5	2 686	贝伐单抗	雷珠单抗	视敏度	贝伐单抗与雷珠单抗对视力的影响效果相当	贝伐单抗具有较高的系统性严重不良事件的风险
Nguyen,2018[20]	15	8 320	雷珠单抗	贝伐单抗、阿柏西普	BCVA、CRT、死亡,动、静脉血栓事件,系统性不良事件	贝伐单抗和雷珠单抗对 BCVA 的疗效相当,而雷珠单抗对 CMT 的降低作用更大,阿柏西普和雷珠单抗对 BCVA 和 CMT 的疗效相当	雷珠单抗严重全身不良事件发生率更低

BCVA:最佳矫正视力;CRT:黄斑中心凹视网膜厚度;PDT:光动力疗法

表 2 纳入经济学研究的基本特征及结论

研究纳入	国家/地区	研究视角	评价模型	干预措施 vs 对照组	经济性结论
Neubauer,2007[21]	德国	—	成本效用分析	雷珠单抗	雷珠单抗是治疗 AMD 的一种经济有效的选择
Cohen,2008[22]	法国	社会	决策树模型	雷珠单抗 vs 常规疗法	雷珠单抗具有成本效果优势
Colquitt,2008[23]	英国	NHS 以及个人社会医疗服务体系	经济学模型	雷珠单抗/哌加他尼钠 vs 常规护理/PDT	雷珠单抗/哌加他尼那是获益更高且花费更高的疗法
Hernandez-Pastor,2008[24]	西班牙	第三方付款人	马尔可夫模型	雷珠单抗 vs PDT	雷珠单抗与 PDT 相比更经济
Gower,2010[25]	美国	第三方付款人	成本效果分析模型	雷珠单抗/哌加他尼钠 vs PDT	与 PDT 相比,哌加他尼那在成本和效果上都较差,而雷珠单抗的效果更好。但是雷尼珠单抗没有达到可接受阈值(1 QALY < $ 50 000),因此不认为具有成本效果优势
Hernandez-Pastor,2010[26]	西班牙	社会	马尔可夫模型	雷珠单抗 vs 哌加他尼钠	雷珠单抗比哌加他尼钠更具有成本效果优势
Neubauer,2010[27]	德国	德国法定健康保险系统	马尔可夫模型	雷珠单抗 vs 最佳支持性治疗/PDT	雷珠单抗具有成本效果优势
Yanagi,2011[28]	日本	社会	成本效果分析模型	雷珠单抗 vs 哌加他尼钠/PDT/最佳支持治疗	雷珠单抗与 PDT 与最佳支持治疗相比,具有显著的成本效果优势,而哌加他尼钠是最不经济的
Athanasakis,2012[29]	希腊	第三方支付者	马尔可夫模型	雷珠单抗 vs PDT/哌加他尼钠/维持疗法	雷珠单抗是治疗 AMD 的一种经济有效的选择
Jackson,2012[30]	英国	—	成本建模	雷珠单抗/贝伐单抗 vs EMB + 雷珠单抗/贝伐单抗	与单一雷珠单抗/贝伐单抗治疗相比,EMB 联合雷珠单抗/贝伐单抗治疗更经济
Patel,2012[31]	美国	支付者	马尔可夫模型	贝伐单抗 vs 雷珠单抗	贝伐单抗更经济
Stein,2013[32]	美国	社会	马尔可夫模型	贝伐单抗 vs 雷珠单抗	贝伐单抗更经济
Studnicka,2013[33]	捷克	捷克公共健康保险系统	—	雷珠单抗 vs 哌加他尼钠/PDT	与哌加他尼钠相比,雷珠单抗更经济

续表 2

研究纳入	国家/地区	研究视角	评价模型	干预措施 vs 对照组	经济性结论
Dakin,2014[34]	英国	NHS	成本效用分析	贝伐单抗 vs 雷珠单抗	贝伐单抗更经济
Elshout,2014[35]	荷兰	社会	成本效用分析	阿柏西普 vs 雷珠单抗/贝伐单抗	贝伐单抗较阿柏西普经济,雷珠单抗最不经济
李洪超,2014[36]	中国	社会	马尔可夫模型	贝伐单抗 vs 雷珠单抗	贝伐单抗较雷珠单抗更经济
Butt,2015[6]	英国	NHS	基于真实世界的模型	雷珠单抗立即干预 vs 雷珠单抗延迟干预	在发现 nAMD 时立即使用雷珠单抗干预具有成本效果优势
Ghosh,2016[7]	英国	NHS	—	雷珠单抗 vs 阿柏西普	雷珠单抗比阿柏西普更有效,成本更低
Panchmatia,2016[37]	瑞典	社会	马尔可夫模型	阿柏西普 vs 雷珠单抗	以同等价格水平,阿柏西普比每月注射雷珠单抗更经济;而要达到同等的效果,阿柏西普比注射雷珠单抗更经济
Vottonen,2016[38]	芬兰	医院	马尔可夫模型	阿柏西普 vs 雷珠单抗/贝伐单抗	每月注射贝伐单抗是最经济的治疗方法,每月注射雷尼珠单抗效果最差
Wu Bin,2016[39]	中国	中国医疗系统	马尔可夫模型	贝伐单抗 vs 雷珠单抗/PDT/常规疗法	贝伐单抗是一种经济有效的选择
Yanagi,2017[40]	日本	社会	状态转换队列模型	阿柏西普 vs 雷珠单抗/哌加他尼钠/PDT	玻璃体腔内每 8 周注射 2 次阿柏西普更经济有效
Hernandez,2018[41]	美国	支付者	马尔可夫模型	阿柏西普 vs 雷珠单抗	玻璃体腔内每 8 周注射 2 次阿柏西普与每 4 周注射一次雷珠单抗和需要时注射雷珠单抗相比更经济
Van Asten,2018[42]	欧洲	社会角度	成本效果分析模型	贝伐单抗 vs 雷珠单抗/阿柏西普	贝伐单抗最具有成本效果优势
马爱霞,2018[43]	中国	社会角度	马尔可夫模型	康柏西普 vs 雷珠单抗	康柏西普更具有经济性
Carrasco,2020[44]	法国	法国国家医疗保健系统	马尔可夫模型	阿柏西普 vs 雷珠单抗	阿柏西普较雷珠单抗相比具有成本效果优势
El-Dahiyat,2020[45]	沙特阿拉伯	第三方支付者	最小成本分析	雷珠单抗 vs 阿柏西普	阿柏西普较雷珠单抗相比具有成本效果优势

NHS:英国国家卫生署;PDT:光动力疗法;EMB:斑点近距离放射疗法

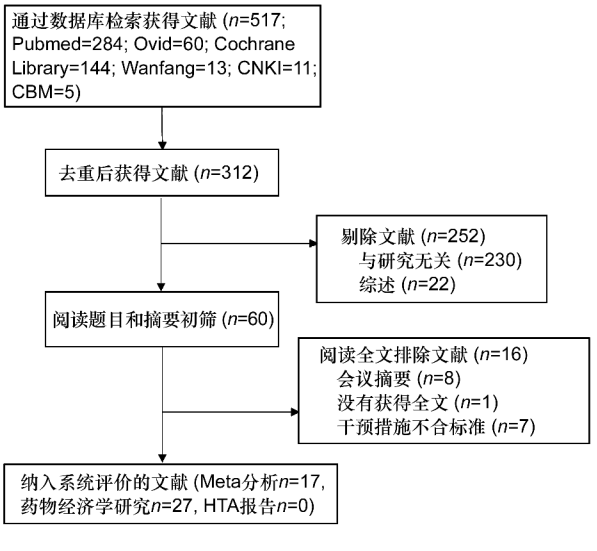


图 1 文献筛选流程图

2.2 临床有效性

共 14 篇文献报道了雷珠单抗的临床有效性,对比药物及疗法分别为贝伐单抗、康柏西普、阿柏西普、光动力疗法(PDT)联合雷珠单抗。3 篇文献[2-4]报道了雷珠单抗单药治疗比雷珠单抗联合光动力疗法治疗时对患者的视力改善更加明显,尤其对 BCVA 的改善较为显著。但温倩[5]报道,雷珠单抗单药与其联合光动力疗法临床效果并无统计学差异。

3 篇文献对比了康柏西普与雷珠单抗,其中 1 篇报道康柏西普在治疗后视力恢复优于雷珠单抗,同时康柏西普在控制渗漏面积方面均有一定治疗优势。2 篇报道了康柏西普与雷珠单抗对 wAMD 疗效相当,均可改善患眼 BCVA,降低 CRT 以及抑制 CNV 渗漏。6 篇文献对比了雷珠单抗与贝伐单抗的临床疗效,其中 4 篇文献认为二者疗效相当。其中

2 篇报道,贝伐单抗和雷珠单抗对 BCVA 的疗效相当,而雷珠单抗对 CMT 的降低作用更大。2 篇文献对比了雷珠单抗与阿柏西普的作用,在治疗 BCVA 和 CMT 的方面,二者疗效相当,其中一篇报道阿柏西普对于初始视力较低的患者可能更有效。

2.3 临床安全性评价

共 12 篇文献报道了雷珠单抗的安全性信息,对比疗法分别为贝伐单抗、安慰剂、光动力学疗法联合雷珠单抗。其中 7 篇文献对比了雷珠单抗与贝伐单抗的安全性,3 篇文献认为 2 种治疗方式均比较安全,不良反应没有显著性差异;剩余 4 篇文献认为贝伐单抗的不良事件发生率较高。

4 篇文献报道了雷珠单抗与雷珠单抗联合光动力疗法之间的安全性差异。3 篇文献认为,二者相比,在所有结局指标上均无统计学差异,具有相似的全身安全性,仅有 1 篇文献报道雷珠单抗联合光动力疗法并发视网膜出血的风险较高。1 篇文献报道了雷珠单抗较安慰剂相比,在脑血管意外、非眼部出血、总动脉血栓栓塞事件中具有显著差异,连续注射风险加大,但是在全因死亡方面没有相关性。

2.4 经济学评价

在 27 篇雷珠单抗的药物经济学文献中,绝大多数为欧美发达国家的研究,我国关于此研究的论文只有 3 篇。从文献发表时间来看,最早关于雷珠单抗的药物经济学报道是在 2007 年,随后相关的药物经济学评价研究开始逐渐增多,直到 2020 年还有最新报道出来。这说明雷珠单抗的经济性问题一直受到很多国家的关注。从表 2 中我们也可看出,最早的研究对照药物/疗法基本为哌加他尼钠、常规治疗、光动力疗法,与这类疗法相比,雷珠单抗虽然价格比较昂贵,但是临床疗效较好,使得其具有成本效果优势。在 27 篇文献中有 10 篇文献报道了雷珠单抗与上述疗法相比具有成本效果优势。英国的 Butt 等[6]比较了 2 种治疗方法:0.5 mg 雷尼珠单抗(必要时,既在发现 nAMD 时)立即干预或延迟干预(等到视力下降到 6/12 后开始治疗),发现立即使用雷珠单抗干预具有成本效果优势。

从 2012 年开始贝伐单抗出现,以及 2014 年阿柏西普出现,雷珠单抗的经济性也受到了冲击,由于出现更好的临床疗效或者更少的注射次数的药物,导致雷珠单抗在临床上的成本效果并不占优势。8 篇文献报道了贝伐单抗比雷珠单抗更具有经济性。5 篇文献报道了阿柏西普与雷珠单抗相比,具有成本效果优势。1 篇文献报道了康柏西普与雷珠单抗相比具有经济性。仅英国 Ghosh 等[7]比较了雷珠单抗与阿柏西普的经济性,最终认为雷珠单抗比阿柏西普更有效,成本更低。

3 讨论

雷珠单抗是 VEGF 抑制剂,wAMD 是其主要适应证之一,虽然临床大量文献资料证实了其有效性,但是长期大量的应用此类药物也会导致一些问题,同时高昂的治疗费用也使得雷珠单抗的临床应用越来越受到关注。

本研究通过对国内外各大数据库进行系统检索,筛选出雷珠单抗治疗 wAMD 的 Meta 分析/系统评价及药物经济学研究,对其临床有效性、安全性和经济性做出系统评价。在研究中我们发现,在早期发表的文献中,多以雷珠单抗对比哌加他尼钠、普通疗法、光动力疗法为主,无论是临床疗效、安全性还是从经济性来看,雷珠单抗均占据优势。随着科技的进步,贝伐单抗、阿柏西普及康柏西普进入市场,这 3 类药物与雷珠单抗之间的对比研究开始变多,与这些药物相比,雷珠单抗在治疗 wAMD 的一些局限性也开始显现出来。在有效性方面,雷珠单抗与贝伐单抗、康柏西普及阿柏西普相当,并没有明显的优势。经济性方面,与这类药物相比,雷珠单抗没有经济性,不具备成本效果优势。安全性方面,雷珠单抗与贝伐单抗相比,可降低患者总的不良反应发生率。总的来说,雷珠单抗临床效果不比其他同类药物突出,虽在安全性方面有一定的优势,但是由于价格昂贵,注射次数多(需每月注射),其在经济性方面没有优势。

[参 考 文 献]

[1] MITCHELL P, LIEW G, GOPINATH B, *et al*. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147 - 1159.

[2] 蒋璐, 陶继伟, 洪明胜, 等. 光动力学疗法联合雷珠单抗对比雷珠单抗治疗湿性 AMD 有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(8): 493 - 499.

[3] SU YX, WU JW, GU Y. Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 22: 263 - 273.

[4] SI JK, TANG K, BI HS, *et al*. Combination of ranibizumab with photodynamic therapy vs ranibizumab monotherapy in the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(3): 541 - 549.

[5] 温倩. 比较维替泊芬光动力学疗法联合雷珠单抗和雷珠单抗单用治疗湿性 AMD 的 Meta 分析[D]. 福建医科大学, 2015.

[6] BUTT T, LEE A, LEE C, *et al*. The cost-effectiveness of initiating ranibizumab therapy in eyes with neovascular AMD with good vision: an economic model using real-world outcomes[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e006535.

[7] GHOSH W, WICKSTEAD R, CLAXTON L, *et al*. The cost-effectiveness of ranibizumab treat and extend regimen versus aflibercept in the UK[J]. *Adv Ther*,2016,33(9):1660 - 1676.

[8] 戴艳丽, 魏世辉. 贝伐单抗与雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性全身安全性的 Meta 分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2016,26(2): 126 - 131.

[9] 周洁, 浦锦宝, 徐柏升. 康柏西普对比雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1819 - 1825.

[10] 杜宇翔, 郭大东, 司俊康,等. 贝伐单抗和雷珠单抗治疗渗出型老年性黄斑变性有效性 meta 分析[J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(3):304 - 307.

[11] UETA T, NODA Y, TOYAMA T, *et al*. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2193 - 2203.

[12] WANG W, ZHANG X. Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109744.

[13] ZHANG Y, CHIORESO C, SCHWEIZER ML, *et al*. Effects of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(13): 5616 - 5627.

[15] CUI CM, LU H. Clinical observations on the use of new anti-VEGF drug, conbercept, in age-related macular degeneration therapy: a meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*,2018,13: 51 - 62.

[16] WANG L, ZHANG C, HUA R. Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 12: 3625 - 3633.

[17] CHEN G, LI W, TZEKOV R, *et al*. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Retina*, 2015, 35(2): 187 - 193.

[18] WANG WJ, CHEN J, ZHANG XL, *et al*. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(1): 138 - 147.

[19] KODJIKIAN L, DECULLIER E, SOUIED EH, *et al*. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol*, 2014, 252(10): 1529 - 1537.

[20] NGUYEN CL, OH LJ, WONG E, *et al*. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 130.

[21] NEUBAUER AS, HOLZ FG, SCHRADER W, *et al*. Cost-utility analysis of ranibizumab (Lucentis) in neovascular macular degeneration[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2007, 224(9): 727 - 732.

[22] COHEN SY, BREMOND-GIGNAC D, QUENTEL G, *et al*. Cost-effectiveness sequential modeling of ranibizumab versus usual care in age-related macular degeneration[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(11): 1527 - 1534.

[23] COLQUITT JL, JONES J, TAN SC, *et al*. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2008, 12(16): iii - iv, ix - 201.

[24] HERNANDEZ-PASTOR LJ, ORTEGA A, GARCIA-LAYANA A, *et al*. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(12): 2436 - 2451.

[25] GOWER EW, CASSARD SD, BASS EB, *et al*. A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2010, 30(2): 212 - 221.

[26] HERNANDEZ-PASTOR LJ, ORTEGA A, GARCIA-LAYANA A, *et al*. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with pegaptanib in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(4): 467 - 476.

[27] NEUBAUER AS, HOLZ FG, SAUER S, *et al*. Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: Model analysis from the perspective of Germany's statutory health insurance system[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(7): 1343 - 1356.

[28] YANAGI Y, AIHARA Y, FUKUDA T, *et al*. [Cost-effectiveness of ranibizumab, photodynamic therapy and pegaptanib sodium in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Japanese][J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2011, 115(9): 825 - 831.

[29] ATHANASAKIS K, FRAGOULAKIS V, TSIANTOU V, *et al*. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy, pegaptanib sodium, and best supportive care for the treatment of age-related macular degeneration in Greece[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(2): 446 - 456.

[30] JACKSON TL, KIRKPATRICK L, TANG G, *et al*. Cost analysis comparing adjuvant epimacular brachytherapy with anti-VEGF monotherapy for the management of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26(4): 557 - 563.

[31] PATEL JJ, MENDES MA, BOUNTHAVONG M, *et al*. Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model[J]. *J Eval Clin Pract*, 2012, 18(2): 247 - 255.

[32] STEIN JD, NEWMAN-CASEY PA, MRINALINI T, *et al*. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration (an American Ophthalmological Society thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2013, 111: 56 - 69.

[33] STUDNICKA J, RIHOVA B, RENCOVA E, *et al*. Cost and effectiveness of therapy for wet age-related macular degeneration in routine clinical practice[J]. *Ophthalmologica*, 2013, 230(1): 34 - 42.

[34] DAKIN HA, WORDSWORTH S, ROGERS CA, *et al*. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(7): e005094.

[35] ELSHOUT M, VAN DER REIS MI, WEBERS CA, *et al*. The cost-utility of aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and ranibizumab and the influence of model parameters[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(12): 1911 - 1920.

[36] 李洪超, 黎晓新, 谢锋. 贝伐单克隆抗体与雷珠单克隆抗体治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的经济学评价[J]. 中华眼科杂志, 2014(6): 426 - 433.

[37] PANCHMATIA HR, CLEMENTS KM, HULBERT E, *et al*. Aflibercept vs. Ranibizumab: cost-effectiveness of treatment for wet age-related macular degeneration in Sweden[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 94(5): 441 - 448.

[38] VOTTONEN P, KANKAANPAA E. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(7): 652 - 656.

[39] WU B, LI J, LIN H, *et al*. Different strategies for the treatment of age-related macular degeneration in China: an economic evaluation[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 7689862.

[40] YANAGI Y, FUKUDA A, BARZEY V, *et al*. Cost-effectiveness of intravitreal aflibercept versus other treatments for wet age-related macular degeneration in Japan[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(2): 204 - 212.

[41] HERNANDEZ L, LANITIS T, CELE C, *et al*. Intravitreal aflibercept versus ranibizumab for wet age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(7): 608 - 616.

[42] VAN ASTEN F, MICHELS CTJ, HOYNG CB, *et al*. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration——a cost-effectiveness analysis from a societal perspective[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197670.

[43] 马爱霞, 张籍元. 康柏西普对比雷珠单抗治疗老年黄斑变性的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2018,13(9): 13: 27 - 31.

[44] CARRASCO J, PIETSCH GA, NICOLAS MP, *et al*. Real-world effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of real-world studies[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1): 300 - 315.

[45] EL-DAHIYAT F, ELJILANY I. Cost-minimization analysis of ranibizumab versus aflibercept for treating saudi patients with visual impairment owing to age-related macular degeneration or diabetic macular edema[J]. *Value Health Reg Issues*, 2020, 22: 23 - 26.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 01 - 25