

阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的快速卫生技术评估

周鹏翔^{1,2*}, 王恩特³, 李晓菲^{1,4}, 翟所迪^{1,2#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191; 3. 首都医科大学附属北京同仁医院药学部, 北京 100730; 4. 贵州医科大学附属医院药剂科, 贵阳 550001)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0389-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.002

摘要 目的:评价阿柏西普(AFL)在糖尿病性黄斑水肿(DME)治疗中的获益与风险,为各层次的决策提供循证证据,指导临床实践。方法:采用快速卫生技术评估(HTA)方法,系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献服务系统,检索时限为建库至2021年11月11日,语言不限。纳入研究 AFL 治疗 DME 的临床有效性和安全性的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析以及药物经济学研究,同时手工检索纳入研究的参考文献列表作为补充。使用 AMSTAR 和 CHEERS 工具评价纳入研究和报告的质量。通过对纳入证据的研究设计和方法学质量等情况进行综合比较和描述性分析。结果:初筛获得 1 912 篇文献,最终纳入 20 篇研究(12 篇系统评价/Meta 分析和 8 篇药物经济学研究),研究质量为中等质量或高质量。评估结果提示,与雷珠单抗(RAN)、贝伐珠单抗(BEV)或激光光凝疗法(LP)相比,AFL 可获得更佳的视力改善(以最佳矫正视力、ETDRS 字母行数的得失为结局指标)和更少的注射次数;相比 LP,AFL 的解剖学指标(中央黄斑厚度或黄斑中心凹处视网膜厚度)改善更佳;AFL 的严重不良事件、眼部严重不良事件等安全性与其他药物相当。在我国,AFL 的经济性优于 RAN。结论:AFL 治疗 DME 的有效性较 RAN、BEV 或 LP 更佳,安全性与 RAN、BEV 或 LP 相当,在我国具有经济学优势。将来应基于我国人群数据,进一步研究 DME 患者使用 AFL 的最佳方案以及长期用药的有效性、安全性和经济性。

关键词 阿柏西普;糖尿病性黄斑水肿;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Aflibercept in the Treatment of Diabetic Macular Edema

ZHOU Pengxiang^{1,2}, WANG Ente³, LI Xiaofei^{1,4}, ZHAI Suodi^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the benefits and risks of aflibercept (AFL) in the treatment of diabetic macular edema (DME), so as to provide evidence-based support for clinical decisions and practice. **METHODS:** According to the method of rapid health technology assessment (HTA), PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and SinoMed were systematically retrieved with no limits on languages. The retrieval time was from the establishment of the database to Nov. 11th, 2021. HTA reports, systematic reviews/Meta-analyses, and pharmacoeconomic studies on the clinical efficacy and safety of AFL in the treatment of DME were included. The list of references included in the studies was supplemented by a manual search. The quality of included studies and reports was evaluated by using the AMSTAR and CHEERS tools. A comprehensive comparative and descriptive analysis of the included evidence was performed by comparing the study design and methodological quality of the included evidence. **RESULTS:** The initial screening obtained 1 912 publications, and 20 studies (12 systematic reviews/Meta-analysis and 8 pharmacoeconomic studies) of moderate or high quality were finally included. The results demonstrated that compared with ranibizumab (RAN), bevacizumab (BEV) or laser photocoagulation (LP), AFL showed superiority in vision improvement (as an outcome indicator of best corrected visual acuity, gain or loss of ETDRS letters) and reducing the number of injections. Compared with LP, AFL showed better improvement in anatomical parameters

* 主管药师。研究方向:循证药物评价与临床药学。E-mail:pxzhou0427@bjmu.edu.cn

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:循证药物评价与临床药学。E-mail:zhaisuodi@163.com

(central macular thickness or retinal thickness at macular fovea). The safety of AFL in severe adverse events and eye severe adverse events was comparable to that of other drugs. Additionally, AFL had economic advantages compared with RAN in China. CONCLUSIONS: AFL is more effective than RAN, BEV or LP in the treatment of DME, and its safety is similar to that of RAN, BEV or LP, which has economic advantages in China. In the future, based on the population data in China, further research should be performed on the optimal regimen of AFL in the treatment of DME patients and the efficacy, safety and economics of long-term medication.

KEYWORDS Aflibercept; Diabetic macular edema; Rapid health technology assessment

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种特定微血管并发症,其所致视力丧失主要是由于疾病进展至增殖期糖尿病视网膜病变或继发于糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[1-2]。其中, DME已成为发达国家糖尿病患者视力障碍的最常见原因^[3]。研究结果显示,糖尿病患者中合并DR的患病率为34.6%, DME患病率为6.81%,据此推断世界范围内约2 060万例患者有DME, 2 840万人的视力受到严重威胁^[4]。近30年来,激光光凝疗法(laser photocoagulation, LP)一直是DME的标准治疗方法,但越来越多的证据表明,抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗可以获得更好的结果^[5]。玻璃体内注射VEGF抑制剂逐渐成为DME一线治疗方案^[6-9]。其中,阿柏西普(aflibercept, AFL)和雷珠单抗(ranibuzumab, RAN)已被美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局和我国国家药品监督管理局批准用于治疗DME,贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)则属于药品超说明书使用。目前, AFL相比其他治疗方案在治疗DME方面的获益与风险尚不明确。本研究对AFL眼内注射液治疗DME的临床有效性、安全性和经济性等进行快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA),以期对各层次的决策提供循证信息支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: HTA报告、系统评价/Meta分析以及药物经济学研究。

1.1.2 研究对象: 患有DME的成年(≥ 18 岁)患者。

1.1.3 干预措施: AFL, 单药或联合其他基础治疗方案或药品进行治疗, 剂量和疗程不限。

1.1.4 对照措施: 安慰剂或其他治疗措施, 剂量和疗程不限。

1.1.5 结局指标: (1) 有效性指标主要包括最佳矫正视力(BCVA)[早期治疗糖尿病视网膜病变的研究(ETDRS)字母或最小分辨角对数(logMAR)]变化值; 获得不少于15个ETDRS字母(或3行ETDRS行数、0.3 logMAR)的比例; 失去不少于15个ETDRS字母的比例; 中央黄斑厚度(CMT)的平均变化值; 黄斑中心凹处视网膜厚度(CRT)的平均变化值; 注射次数。(2) 安全性指标主要包括严重不良事件(SAE)发生率; 眼部SAE发生率; 动脉血栓栓塞事件发生率; 死亡率。(3) 经济性指标包括增量成本-效果/效用比等。

1.1.6 排除标准: 未明确报告或无法提取AFL相关结果的研究; 会议摘要、信件和勘误等未经同行评议的文献; 重复发表

的文献; 更新系统评价的旧版; 无法获得全文者。

1.2 文献检索策略

系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed), 同时检索国内外HTA机构官方网站。使用“阿柏西普”和“糖尿病性黄斑水肿”的中英文相关检索词作为主题词或自由词, 进行检索, 并限制研究类型为HTA、系统评价/Meta分析或药物经济学研究, 检索时限均从建库至2021年11月11日, 同时手动检索纳入研究的参考文献列表作为补充。

1.3 文献筛选和资料提取

由2名评价者依次通过阅读文献题目、摘要和全文进行筛选, 并按预先设计的资料提取表提取数据。系统评价/Meta分析主要提取的信息包括第一作者、发表年份、纳入研究类型与数量、患眼总数、随访时间、干预与对照方案、结局指标; 药物经济学研究主要提取的信息包括第一作者、发表年份、研究类型、研究地域、研究视角、研究模型、研究时限、货币单位及年份、干预与对照方案。以上步骤, 如遇分歧, 通过讨论或咨询第3名评价者解决。

1.4 文献质量评价

HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA清单评价质量; 系统评价/Meta分析采用“A measurement tool to assess systematic reviews”(AMSTAR)量表评价质量, 得分9.0~11.0分为高质量, 6.0~8.9分为中等质量, 1.0~5.9分为低质量, 其中不确定或不适用不扣分^[10]; 药物经济学研究采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”(CHEERS)量表评价质量, 分为是、否和不适用, 得分19~24分为高质量, 12~18分为中等质量, 0~11分为低质量^[11]。

1.5 统计分析

根据纳入的系统评价/Meta分析的数据特征和结局指标, 分别从有效性、安全性和经济性方面进行综合比较与描述性分析。对药物经济学研究进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选与质量评价结果

通过数据库初筛获得1 912篇文献题录, 最终纳入20篇研究^[12-31](见图1), 包括12篇系统评价/Meta分析(基本信息见表1)和8篇药物经济学研究(基本信息见表2)。纳入的系统评价/Meta分析和药物经济学研究文献整体质量良好。12篇系统评价/Meta分析中, 10篇为高质量文献, 2篇为中等

质量文献;8篇药物经济学研究中,7篇为高质量研究,1篇为中等质量研究。通过对系统评价进行逐条梳理,考虑研究设计、纳入随机对照试验(RCT)的数量、随访时间、结局指标和质量评价结果等因素,最终确定以 Nguyen 等^[12]和 Virgili 等^[13]的研究作为主要结果,以 Veritti 等^[14]的研究作为补充,构建 HTA 结果的主要内容。

2.2 有效性

2.2.1 BCVA 平均变化值:用 logMAR 衡量视力改善时,范围为-0.3~1.3,数值越低,表示视力改善更佳。在治疗1年时,相比 LP(-0.10 logMAR),AFL 对 BCVA 的改善作用更佳($MD=-0.20, 95\%CI=-0.22\sim-0.17$);相比 RAN($MD=0.08, 95\%CI=0.05\sim0.11$)或 BEV($MD=0.08, 95\%CI=0.05\sim0.11$),AFL 对 BCVA 的改善作用更佳^[13]。用 ETDRS 字母的获得数表示视力改善时,AFL 相比 LP 同样更有优势(治疗1年时: $MD=10.01, 95\%CI=8.32\sim11.69, 572$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$;治疗2年时: $MD=9.42, 95\%CI=7.49\sim11.35, 572$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$)^[12]。然而,纳入真实世界研究的 Meta 回归分析结果显示,AFL 与 RAN($MD=2.15, 95\%CI=-1.22\sim5.52, P=0.21$)、BEV($MD=3.50, 95\%CI=-0.57\sim7.57, P=0.09$)或 DI($MD=3.56, 95\%CI=-0.48\sim7.61, P=0.08$) 在获得 ETDRS 字母方

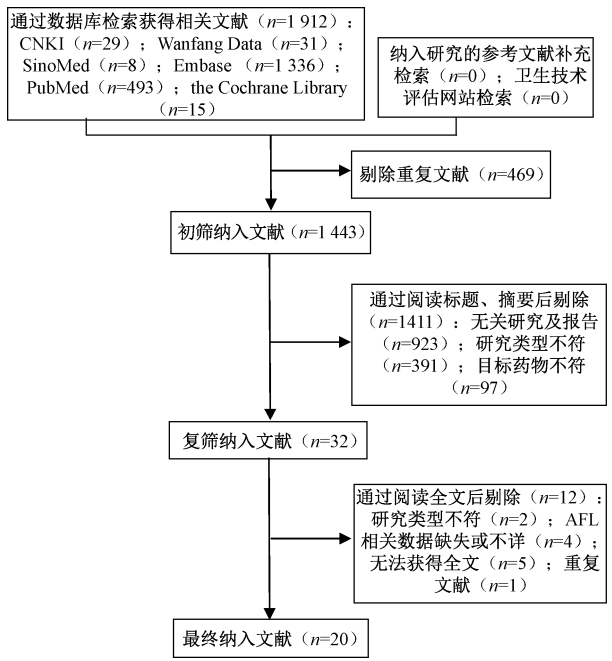


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入的系统评价/Meta 分析的基本信息

Tab 1 Baseline information of systematic reviews/Meta-analysis

文献	研究数 (AFL)/个	患眼数(AFL)/只	随访时间/月	干预措施	对照措施	结局指标		AMSTAR 评分/分
						有效性	安全性	
基于 RCT 的 Meta 分析								
Nguyen 等(2018 年) ^[12]	4 (4)	1 281 (539)	13~37	AFL	LP,RAN,BEV	①②③④	⑦⑧⑨⑩	8.0
Pham 等(2019 年) ^[15]	3 (2)	830 (259)	12	AFL	RAN,BEV	①②③	⑦⑧⑨⑩	11.0
Virgili 等(2014 年) ^[16]	18 (2)	2 749 (753)	1~36	AFL	LP,安慰剂	①②③④	—	11.0
Avery 等(2016 年) ^[17]	4 (2)	1 328 (292)	12~24	AFL	安慰剂	—	⑨⑩	9.0
Ford 等(2013 年) ^[18]	29 (1)	7 061 (175)	6~24	AFL	LP	①④	⑦⑧⑨⑩	10.0
基于 RCT 的网状 Meta 分析								
Virgili 等(2018 年) ^[13]	24 (5)	6 007 (1 012)	6~39	AFL	LP,RAN,BEV	①②⑤⑥	⑦⑨⑩	8.0
Zhang 等(2021 年) ^[19]	25 (3)	2 214 (203)	3~12	AFL	RAN,BEV,CON,TA	①④	—	8.0
Zhang 等(2016 年) ^[20]	21 (1)	4 307 (208)	6~39	AFL	RAN,BEV,LP,DI,安慰剂	①④	—	6.5
Muston 等(2018 年) ^[21]	13 (4)	5 223 (1 054)	12	AFL	RAN,BEV,LP	①②③	—	6.0
Korobelnik 等(2015 年) ^[22]	11 (2)	3 323 (581)	11~12	AFL	RAN,BEV,LP	①②③	⑦⑧⑩	9.5
Régnier 等(2014 年) ^[23]	8 (3)	1 978 (328)	6~12	AFL	LP,RAN,安慰剂	①	—	8.5
基于 RCT 和观察性研究								
Veritti 等(2021 年) ^[14]	72 (24)	45 032 (10 767)	13	AFL	RAN,BEV,DI	①	—	8.0

注:CON 为康柏西普;TA 为曲安奈德;DI 为地塞米松植入剂;“—”表示无数据;①BCVA (ETDRS 字母或 logMAR) 变化值;②获得不少于 15 个 ETDRS 字母(或 3 行 ETDRS 行数,0.3 logMAR) 的比例;③失去不少于 15 个 ETDRS 字母的比例;④CMT 平均变化值;⑤CRT 平均变化值;⑥注射次数;⑦SAE 发生率;⑧眼部 SAE 发生率;⑨动脉血栓栓塞事件发生率;⑩死亡率

Note:CON means conbercept; TA means triamcinolone acetotide; DI means dexamethasone implant; “—” indicates no data; ①BCVA (ETDRS letters or logMAR) changes; ②the percentage of getting no less than 15 ETDRS letters (or 3 ETDRS rows, 0.3 logMAR); ③the percentage of losing no less than 15 ETDRS letters; ④the value of mean changes in CMT; ⑤the value of mean changes in CRT; ⑥ the number of injections; ⑦the incidence of ocular SAE; ⑧the incidence of arterial thromboembolic events; ⑩mortality

表2 纳入的药物经济学研究的基本信息

Tab 2 Baseline information of included pharmacoeconomic evaluation

文献	研究类型	研究地域	研究视角	研究模型	研究时限	货币单位(年份)	干预措施	对照措施	CHEERS 评分/分
Ming 等(2020 年) ^[24]	成本-效用分析	中国	全社会角度	Markov 模型	20 年	人民币(2017 年)	AFL	LP,RAN	16.5
刘佳等(2020 年) ^[25]	成本-效用分析	中国	全社会角度	Markov 模型	终生	人民币(2016 年)	AFL	LP,RAN	20.5
Smiddy 等(2012 年) ^[26]	成本-效用分析	美国	—	—	1 年	美元(2011 年)	AFL	RAN,BEV	18.0
Holekamp 等(2020 年) ^[27]	成本-效益分析	美国	支付者角度	决策分析模型	10 年	美元(2016 年)	AFL	RAN	23.0
Ross 等(2016 年) ^[28]	成本-效益分析	美国	—	Markov 模型	10 年	美元(2015 年)	AFL	RAN,BEV	22.5
Kourlaba 等(2016 年) ^[29]	成本-效用分析	希腊	支付者角度	Markov 模型	终生	欧元(2014 年)	AFL	RAN	22.5
Régnier 等(2015 年) ^[30]	成本-效益分析	英国	医疗卫生系统角度	Markov 模型	终生	英镑(2013 年)	AFL	RAN	22.5
El-Dahiyat 等(2020 年) ^[31]	最小成本分析	沙特阿拉伯	第三方支付者角度	—	2 年	沙特里亚尔(2018 年)	AFL	RAN	20.5

注:“—”表示无信息

Note:“—” indicates no data

面的差异不具有统计学意义^[14]。

2.2.2 获得不少于3行ETDRS行数的比例:治疗1年时,相比LP($RR=3.66, 95\%CI=2.79\sim4.79$)、RAN($RR=0.75, 95\%CI=0.60\sim0.94$)或BEV组($RR=0.68, 95\%CI=0.53\sim0.86$), AFL可获得更多不少于3行ETDRS行数的比例^[13];有研究用logMAR表示,相比LP,治疗1年时($RR=3.81, 95\%CI=2.61\sim5.56, 661$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$)和治疗2年时($RR=2.56, 95\%CI=1.80\sim3.62, 572$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$), AFL同样可获得更高的不少于3行ETDRS行数的比例^[12]。

2.2.3 失去不少于15个ETDRS字母的比例:与LP相比, AFL可获得更低的失去不少于15个ETDRS字母的比例(治疗1年时: $RR=0.06, 95\%CI=0.01\sim0.23, 661$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$; 治疗2年时, $RR=0.09, 95\%CI=0.03\sim0.30, 572$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$)^[12]。

2.2.4 CMT平均变化值:与LP相比, AFL可使CMT减少更多(治疗1年时: $MD=119.02, 95\%CI=95.47\sim142.57, 661$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$; 治疗2年时: $MD=108.80, 95\%CI=83.20\sim134.40, 572$ 只患眼, $P<0.00001, I^2=0\%$)^[12]。

2.2.5 CRT平均变化值:治疗1年时,与LP($MD=-114, 95\%CI=-147.00\sim-81.00$)相比, AFL可使CRT减少更多;与RAN($MD=38.90, 95\%CI=2.27\sim75.52$)或BEV($MD=68.32, 95\%CI=28.69\sim107.96$)相比, AFL则可显著增加CRT,即AFL更有利于CRT的改善^[13]。

2.2.6 注射次数: AFL的平均注射次数为8.5~9.2次,多于LP(平均2.4次),但少于RAN(平均9.4次)或BEV(平均9.7次)^[13]。

2.3 安全性

2.3.1 SAE发生率: AFL与LP的SAE发生率比较,差异不具有统计学意义(治疗1年时: $RR=0.97, 95\%CI=0.72\sim1.31, 663$ 只患眼, $P=0.84, I^2=0\%$ ^[12]; 治疗1~2年时: $RR=0.98, 95\%CI=0.83\sim1.16$ ^[13])。治疗1~2年时, AFL与RAN($RR=0.98, 95\%CI=0.82\sim1.19$)或BEV($RR=0.95, 95\%CI=0.76\sim1.18$)在SAE发生率方面的差异不具有统计学意义^[13]。

2.3.2 眼部SAE发生率: 治疗1年时, AFL与LP的眼部SAE发生率比较,差异不具有统计学意义($RR=0.40, 95\%CI=0.16\sim1.01, 663$ 只患眼, $P=0.05, I^2=0\%$)^[12]。

2.3.3 动脉血栓栓塞事件发生率: AFL与LP的动脉血栓栓塞事件发生率比较,差异不具有统计学意义(治疗1年时: $RR=1.22, 95\%CI=0.51\sim2.90, 663$ 只患眼, $P=0.65, I^2=0\%$ ^[12]; 治疗1~2年时: $RR=0.88, 95\%CI=0.37\sim2.13$ ^[13])。治疗1~2年时, AFL与RAN($RR=1.24, 95\%CI=0.48\sim3.19$)或BEV($RR=1.06, 95\%CI=0.36\sim3.11$)在动脉血栓栓塞事件发生率方面的差异不具有统计学意义^[13]。

2.3.4 死亡率: AFL与LP的死亡率比较,差异不具有统计学意义(治疗1年时: $RR=1.28, 95\%CI=0.32\sim5.11, 663$ 只患眼, $P=0.73, I^2=0\%$ ^[12]; 治疗1~2年时: $RR=1.01, 95\%CI=0.34\sim3.03$ ^[13])。AFL与RAN($RR=1.16, 95\%CI=0.38\sim3.58$)或BEV($RR=1.59, 95\%CI=0.43\sim5.94$)在死亡率方面的差异不具有统计学意义^[13]。

2.4 经济性

2篇药物经济学研究从我国全社会角度出发,基于Markov模型比较了AFL相比其他治疗方案在DME中的成本-效用。Ming等^[24]的研究结果显示,患病20年内, AFL相比RAN的增量成本-效果比(ICER)为-12 774元/质量调整生命年(QALY),即AFL具有成本-效用优势;但刘佳等^[25]的研究结果显示, AFL相比RAN,终生可增加0.03个QALY,同时增加了22 053元的成本,故RAN为占绝对优势的治疗方案。上述2个研究结果均表明,抗VEGF药物的ICER<3倍我国人均国内生产总值,相比LP更具有经济性,且单因素和概率敏感性分析均证明了该结果的稳健性。

3 讨论

本研究是首个采用快速HTA的研究方法,全面系统地阐述了AFL相比其他方案治疗DME的有效性、安全性和经济性,为不同抗VEGF药物的临床决策提供了循证支持。纳入本次HTA的研究均为中高质量研究,研究结果提示, AFL对于DME患者的视力改善作用优于RAN、BEV及LP,其安全性相当。经济性方面,由于不同国家的药品定价、市场环境和非医疗成本存在差异,因此AFL在不同国家的经济性结论不尽相同。在我国, AFL治疗DME相比RAN具有经济学优势。

DME作为糖尿病常见的严重并发症之一,给全球社会带来了沉重的卫生和经济负担。抗VEGF药物作为一线治疗方案,玻璃体内注射可特异性抑制VEGF或胎盘生长因子等细胞因子的表达,从而抑制新生血管形成和进展^[32]。AFL相比其他抗VEGF药物(除CON外)的药学优势在于,其为具有可溶性诱饵作用的低免疫原性药物,可与VEGF-A、VEGF-B和胎盘生长因子结合,具有快速结合速率和高亲和力,故在眼内维持时间更长^[33-34]。因此,从药效学角度推断, AFL可能会有更长的注射周期和更少的注射频次。当前的二次证据均显示, AFL与其他抗VEGF药物或LP的不良事件(AE)发生率相近,安全性和耐受性良好。但在严格遵守玻璃体内注射操作规程的同时,临床用药时应进行个体化评估,警惕并监测玻璃体内注射抗VEGF药物导致的潜在AE风险,如结膜出血、视力降低、眼痛、眼内压升高和眼内炎等局部AE,以及合并心血管疾病患者的动脉血栓栓塞事件和死亡等SAE^[35]。

DME患者使用抗VEGF药物的长期治疗管理仍存在较大挑战,部分DME患者对抗VEGF药物治疗无反应,需要基于我国人群的研究数据予以评估和支持,其中根据视力基线进行个体化给药方案的制订、药物经济性评估以及长期给药的有效性和安全性,应为未来研究的重要方向^[36-37]。AFL的负荷期强化治疗以及维持期方案之间的优劣尚未十分确切,目前指南和共识普遍推荐按照初始负荷剂量AFL 2 mg玻璃体内注射5个月,维持期采用固定(每2个月注射1次)、按需治疗或延长治疗间隔方案^[7,34]。由于抗VEGF治疗DME具有周期长、易复发和价格贵等缺点,注射频率的差异可直接影响患者治疗体验和生活质量,也可影响经济性评估结果^[38]。研究结果表示, AFL注射次数略少于RAN和BEV可能仅体现在治疗初期,在第2年和更长时间的模拟后,其优势并不明显^[39]。因此,抗

VEGF 药物的药品定价可能是经济性评估结果的关键。另外, 一项大型研究(Protocol T 研究)的随访结果显示,5 年时研究对象的平均视力相比基线提高了约 7.4 个字母,但 5 年时与 2 年时的 CMT 相似,且期间的视力在逐步恶化,AFL、RAN 和 BEV 之间的差异逐渐缩小^[40]。因此,DME 患者长期使用抗 VEGF 药物的策略仍需进一步探索。

本研究存在一定的局限性。首先,快速 HTA 基于系统评价/Meta 分析和药物经济学研究的结论进行综合评估,因此受限于纳入研究的分析质量和检索时限,最新发表的原始研究可能尚未纳入本次讨论。另外,各类抗 VEGF 药物可能随着国家药品政策的调整而降价,目前 AFL 相比 RAN 在希腊和沙特阿拉伯具有经济学优势,而在美国和英国则不具有成本-效益优势,因此,经济学结论应谨慎借鉴,并根据定价动态调整。

综上所述,AFL 治疗 DME 的有效性较 RAN、BEV 或 LP 更佳,安全性与 RAN、BEV 或 LP 相当,在我国具有经济学优势。将来应基于我国人群数据,进一步研究 DME 患者使用 AFL 的最佳方案以及长期用药的有效性、安全性和经济性。

(声明:本研究作者均无利益冲突)

参考文献

- [1] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
- [2] TAN G S, CHEUNG N, SIMÓ R, et al. Diabetic macular oedema [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 143-155.
- [3] ZHANG X Z, SAADDINE J B, CHOU C F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008 [J]. *JAMA*, 2010, 304(6): 649-656.
- [4] YAU J W Y, ROGERS S L, KAWASAKI R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564.
- [5] MITCHELL P, WONG T Y, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3): 505-513. e8.
- [6] FLAXEL C J, ADELMAN R A, BAILEY S T, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern[®] [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): P66-P145.
- [7] SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, BANDELLO F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4): 185-222.
- [8] WONG T Y, CHEUNG C M G, LARSEN M, et al. Diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16012.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247.
- [10] SHEA B J, HAMEL C, WELLS G A, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(10): 1013-1020.
- [11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement [J]. *BMJ*, 2013, 346: f1049.

- [12] NGUYEN C L, LINDSAY A, WONG E, et al. Aflibercept for diabetic macular oedema: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(6): 1002-1008.
- [13] VIRGILI G, PARRAVANO M, EVANS J R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD007419.
- [14] VERITTI D, SARAO V, SOPPELSA V, et al. Managing diabetic macular edema in clinical practice: systematic review and meta-analysis of current strategies and treatment options [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15: 375-385.
- [15] PHAM B, THOMAS S M, LILLIE E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e022031.
- [16] VIRGILI G, PARRAVANO M, MENCHINI F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): CD007419.
- [17] AVERY R L, GORDON G M. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(1): 21-29.
- [18] FORD J A, LOIS N, ROYLE P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(3): e002269.
- [19] ZHANG X X, LIU Y, WANG M R, et al. Efficacy of antiangiogenic drugs in the treatment of diabetic macular edema: a Bayesian network analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 637667.
- [20] ZHANG L, WANG W, GAO Y, et al. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159553.
- [21] MUSTON D, KOROBNELNIK J F, REASON T, et al. An efficacy comparison of anti-vascular growth factor agents and laser photocoagulation in diabetic macular edema: a network meta-analysis incorporating individual patient-level data [J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 340.
- [22] KOROBNELNIK J F, KLEIJNEN J, LANG S H, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME) [J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 52.
- [23] RÉGNIER S, MALCOLM W, ALLEN F, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102309.
- [24] MING J, ZHANG Y B, XU X, et al. Cost-effectiveness analysis of intravitreal aflibercept in the treatment of diabetic macular edema in China [J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(3): 161-175.
- [25] 刘佳, 蒋亚文, 倪惟一, 等. 抗 VEGF 类药物与传统激光疗法用于治疗糖尿病性黄斑水肿的药物经济学评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(5): 402-407.
- [26] SMIDDY W E. Clinical applications of cost analysis of diabetic macular edema treatments [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12):

- [27] HOLEKAMP N, DUFF S B, RAJPUT Y, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and aflibercept to treat diabetic macular edema from a US perspective: analysis of 2-year Protocol T data [J]. *J Med Econ*, 2020, 23(3): 287-296.
- [28] ROSS E L, HUTTON D W, STEIN J D, et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(8): 888-896.
- [29] KOURLABA G, RELAKIS J, MAHON R, et al. Cost-utility of ranibizumab versus aflibercept for treating Greek patients with visual impairment due to diabetic macular edema [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2016, 14: 7.
- [30] RÉGNIER S A, MALCOLM W, HAIG J, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 7: 235-247.
- [31] 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.
- [32] CHEUNG N, WONG I Y, WONG T Y. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 900-905.
- [33] ANGUITA R, TASIOPOULOU A, SHAHID S, et al. A review of aflibercept treatment for macular disease [J]. *Ophthalmol Ther*, 2021, 10(3): 413-428.
- [34] 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识(2021) [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(5): 369-375.
- [35] THULLIEZ M, ANGOULVANT D, PISELLA P J, et al. Overview of systematic reviews and meta-analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(5): 557-566.
- [36] 刘晓玲, 孙祖华. 合理使用激光与抗血管内皮生长因子药物, 提高糖尿病视网膜膜病变的治疗水平 [J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(10): 749-753.
- [37] BAKER C W, GLASSMAN A R, BEAULIEU W T, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1880-1894.
- [38] 戴虹, 卢颖毅. 糖尿病黄斑水肿治疗方案的选择及需要关注的几个问题 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(12): 1061-1064.
- [39] WELLS J A, GLASSMAN A R, AYALA A R, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1351-1359.
- [40] GLASSMAN A R, WELLS J A 3rd, JOSIC K, et al. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (protocol t extension study) [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(9): 1201-1210.

(收稿日期:2021-12-30 修回日期:2022-01-16)

(上接第 388 页)

- [5] 沈璐, 李馨龄, 何映. 欧洲药品管理局人用药委员会 (CHMP) 妊娠期用药数据收集指南 [J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(4): 226-231.
- [6] 张川, 张伶俐, 曾力楠, 等. 不同来源的妊娠期用药危险性评估证据的比较 [J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(7): 776-781.
- [7] 杜博冉, 冯欣, 史湘君, 等. “全面二孩”政策后高龄经产妇用药监护的必要性探讨 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(19): 1631-1636.
- [8] WILMER E, CHAI S, KROUMPOUZOS G. Drug safety: pregnancy rating classifications and controversies [J]. *Clin Dermatol*, 2016, 34(3): 401-409.
- [9] 高杉, 黄桦, 王晶晶, 等. 5-羟色胺再摄取抑制剂在妊娠期抑郁患者中使用的安全性研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(17): 2439-2443.
- [10] BRIGGS G G. Pharmacists in obstetrics [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(3): 92.
- [11] GREENE M F. FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems [J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(7): 520-523.
- [12] JONKER C J, VAN DEN BERG H M, KWA M S G, et al. Registries supporting new drug applications [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(12): 1451-1457.
- [13] LUTEIJN J M, MORRIS J K, GARNE E, et al. EUROMEDICAT signal detection: a systematic method for identifying potential teratogenic medication [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(4): 1110-1122.
- [14] WATKINS E J, ARCHAMBAULT M. Understanding the new pregnancy and lactation drug labeling [J]. *JAAPA*, 2016, 29(2): 50-52.
- [15] BYRNE J J, SAUCEDO A M, SPONG C Y. Evaluation of drug labels following the 2015 pregnancy and lactation labeling rule [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8): e2015094.
- [16] 周奇, 王琪, 俞阳, 等. 临床实践指南制定中的共识方法 [J]. *药品评价*, 2016, 13(16): 13-17.
- [17] ELÉFANT E, HANIN C, COHEN D. Pregnant women, prescription, and fetal risk [J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 173: 377-389.
- [18] AJIJI P, UZUNALI A, RIPOCHE E, et al. Investigating the efficacy and safety of metronidazole during pregnancy; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*, 2021, 11: 100128.
- [19] 杜博冉, 冯欣, 史湘君, 等. 超说明书用药司法判例中的药理学分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(21): 1876-1880.
- [20] MEHTA U, CLERK C, ALLEN E, et al. Protocol for a drugs exposure pregnancy registry for implementation in resource-limited settings [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012, 12: 89.
- [21] 任悦, 李丹丹, 潘晨, 等. 德尔菲法在临床药理学中的应用现状 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(12): 1525-1527.

(收稿日期:2021-12-13 修回日期:2022-01-27)