

5种生物靶向药物治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘的临床综合评价^Δ

连玉菲^{1,2*},熊淑娟¹,刘洪涛³,赵海静⁴,吴惠珍^{1,2#}(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050051;2.河北省临床药学重点实验室,石家庄 050051;3.河北医科大学第一医院药学部,石家庄 050031;4.河北省人民医院科研处,石家庄 050051)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)13-1755-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.17



摘要 **目的** 对治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘(SEA)的5种生物靶向药物进行临床综合评价,为医疗机构合理遴选该类药物提供客观依据。**方法** 采用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》中的评价方法,对我国已上市的治疗SEA的5种生物靶向药物(奥马珠单抗、美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗、度普利尤单抗、特泽利尤单抗)的有效性、安全性、药学特性、经济性及其他属性5个维度进行量化评分,并根据评分结果划分推荐级别。**结果** 综合评分结果显示:美泊利珠单抗81.29分,为强推荐品种;本瑞利珠单抗78.05分,度普利尤单抗77.84分,奥马珠单抗70.14分,均为可推荐品种;特泽利尤单抗67.77分,为弱推荐品种。**结论** 美泊利珠单抗在嗜酸性粒细胞清除率上表现优异、可及性好,且更经济,在SEA治疗中更具遴选优势;奥马珠单抗在免疫球蛋白E增高型SEA患者的治疗中更具优势;度普利尤单抗可作为SEA合并慢性阻塞性肺疾病患者的首选治疗药物。

关键词 生物靶向药物;重度嗜酸性粒细胞性哮喘;奥马珠单抗;美泊利珠单抗;本瑞利珠单抗;度普利尤单抗;特泽利尤单抗;临床综合评价;药物遴选

Clinical comprehensive evaluation of 5 kinds of biologic targeted drugs in the treatment of severe eosinophilic asthma

LIAN Yufei^{1,2}, XIONG Shujuan¹, LIU Hongtao³, ZHAO Haijing⁴, WU Huizhen^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China; 3. Dept. of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China; 4. Dept. of Scientific Research, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** A clinical comprehensive evaluation of five biologic targeted drugs for the treatment of severe eosinophilic asthma (SEA) was conducted to provide objective evidence for the rational selection of these medications in medical institutions. **METHODS** Using the evaluation methods from the *Chinese Medical Institution Drug Evaluation and Selection Rapid Guide (Third Edition)*, the effectiveness, safety, pharmaceutical characteristics, cost-effectiveness, and other attributes of five biologics targeting SEA (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab) already marketed in China were quantitatively scored across five dimensions, and their recommendation levels were categorized based on the scores. **RESULTS** The comprehensive scoring results showed that mepolizumab scored 81.29, making it a highly recommended variety; benralizumab scored 78.05, dupilumab scored 77.84 and omalizumab scored 70.14, all of which are recommended varieties; tezepelumab scored 67.77, considered weakly recommended variety. **CONCLUSIONS** Mepolizumab shows excellent performance in eosinophil clearance, good accessibility, and is more cost-effective than the others, making it more selective in SEA treatment; omalizumab has more advantages in the treatment of SEA patients with elevated immunoglobulin E levels; dupilumab can be used as the preferred treatment for SEA patients with chronic obstructive pulmonary disease.

^Δ基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20241960);河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(No.ZF2026046)

* 第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 1179339700@qq.com

通信作者 主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail: 13582005982@163.com

KEYWORDS biological targeted drugs; severe eosinophilic asthma; omalizumab; mepolizumab; benralizumab; dupilumab; tezepelumab; clinical comprehensive evaluation; drug selection

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是一种气流受限的慢性气道炎症性疾病。根据2025年全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA),重度哮喘是指在使用高剂量吸入糖皮质激素-长效 β_2 受体激动剂(inhaled corticosteroid-long acting β_2 adrenergic agonist, ICS-LABA)治疗并去除其他相关因素后仍未得到控制,或当高剂量药物治疗减量时出现哮喘急性发作^[1]。最常见的重度哮喘类型为重度嗜酸性粒细胞性哮喘(severe eosinophilic asthma, SEA),临床表现为气道及外周血嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)异常浸润,即血EOS $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ 、痰EOS $\geq 2\%$ 或呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) $\geq 20 \text{ ppb}$ 这3种情况中任意一种^[1]。研究显示,目前我国哮喘成人患者超394万,重度哮喘占比约7.1%(其中约76.8%为SEA)^[2]。SEA患者与非重度哮喘患者相比,急性发作的风险升高了88%,哮喘相关死亡风险升高了60%;而传统高剂量ICS-LABA对SEA患者的有效控制率不足30%,导致其临床预后及生活质量均较差^[3]。

国内外已上市的生物靶向药物,如奥马珠单抗、美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗、度普利尤单抗和特泽利尤单抗,可通过靶向抑制EOS活化关键通路,实现炎症精准调控,为SEA的治疗带来了新希望。但这些药物在分子结构、药理作用、药动学、给药频次等方面存在一些差异,导致其疗效、不良反应、患者耐受性等各不相同,临床需谨慎选择^[3]。鉴于此,本研究基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》(以下简称“《指南》”)^[4],对上述5种生物靶向药物的有效性、安全性、药学特性、经济性及其他属性进行综合评价,以期为医疗机构遴选及合理使用该类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 评价药物

评价药物为目前我国及欧美均已上市的治疗SEA的5种生物靶向药物:奥马珠单抗(omalizumab)、美泊利珠单抗(mepolizumab)、本瑞利珠单抗(benralizumab)、度普利尤单抗(dupilumab)、特泽利尤单抗(tezepelumab)。

1.2 信息收集

药品的适应证、药理作用、药代药动学、药剂学、使用方法、贮藏条件、有效期等基本信息主要来自药品说明书,部分取自药品注册资料。有效性和安全性的评价依据主要通过PubMed、Embase、中国知网、万方等数据库检索国家卫生行政机构、权威学会/组织制定的最新诊疗规范、指南或临床试验数据。药品价格来自河北省医疗保障局医药集中采购网。医保属性评价依据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2025年)》。

基本药物属性评价依据《国家基本药物目录(2018年版)》。全球使用情况数据来自药智网(<https://www.yaozh.com/>)和各国药品管理部门网站。企业信誉度主要来源于2025年Pharmaceutical Executive发布的世界销量排前50名的制药企业榜单和我国工业和信息化部2025年发布的医药工业百强榜单。

1.3 分析评价

1.3.1 治疗SEA的5种生物靶向药物的初级评价

初级评价小组由2名评价药品的临床药师(主管及以上职称、从事药品遴选评价工作2年及以上)和1名质控员(临床药学专业、副高及以上职称、从事药品遴选评价工作2年及以上、非本次药品初级评价及复核评价成员)组成。3人均来自河北省人民医院(以下简称“我院”)。2名临床药师“背对背”分别收集全部药品信息作为评价证据,根据《指南》评分细则,对纳入评价的药品从有效性、安全性、药学特性、经济性及其他属性5个维度共20个评价项目分别量化评分,最终将5个维度得分相加,得到该药品评价结果。因《指南》未对“临床疗效”“不良反应”两项制定具体的量化评分方法,故我院药学部以《指南》为依据,融合加权法、秩次评分法构建量化评分方案,并邀请河北省内6家“三甲”医院中具有副高及以上职称的相关专家22名(包括临床医学专家4名、临床药学专家12名、循证药学专家2名、医院质量管理专家2名、药物经济学专家1名、统计学专家1名),开展两轮德尔菲法专家函询与一致性检验,最终评分方法经我院药事管理委员会专家组投票论证后正式确定。具体内容如下:(1)临床疗效项下,主、次要疗效指标得分为相应项下各指标得分之和,即疗效指标得分=主要疗效指标得分+次要疗效指标得分=(主要疗效指标1得分+主要疗效指标2得分+……+主要疗效指标 n 得分)+(次要疗效指标1得分+次要疗效指标2得分+……+次要疗效指标 n 得分)。各项主要疗效指标得分=5/主要疗效指标个数 $\times [1-(\text{疗效由优及劣排序号}-1) \times (1/\text{评价药品个数})]$;各项次要疗效指标得分=3/次要疗效指标个数 $\times [1-(\text{疗效由优及劣排序号}-1) \times (1/\text{评价药品个数})]$ 。(2)不良反应项下中度不良反应、重度不良反应指标得分,以1种典型或常见的中度或重度不良反应的平均发生率赋分,评分细则详见表1。发生率类似时,可取发生率的平均值按评分细则酌情增减得分。(3)经济性指标项下,依照《指南》^[4],同通用名药品得分=药品最低(日均/每疗程/每年)治疗费用/评价药品(日均/每疗程/每年)治疗费用 $\times 3$,本研究使用各药首年治疗费用的比较结果进行赋分。当同通用名药品比较的生产厂家 >2 家时,列举最高治疗费用品种、最低治疗费用品种及本次评价品种即可。主适应证可替代药品得分=药品最

低(日均/每疗程/每年)治疗费用/评价药品(日均/每疗程/每年)治疗费用×7,本研究使用5种生物靶向药物治疗我国成年男性SEA的首年治疗费用的比较结果进行赋分。

表1 不良反应评分细则

指标(得分)	评分细则
中度不良反应(总分为4分)	以1种典型或常见中度不良反应平均发生率赋分
□4分发生率<0.1%	0.001% 4.0分、>0.001%~0.003% 3.9分、>0.003%~0.005% 3.8分、>0.005%~0.007% 3.7分、>0.007%~0.009% 3.6分、>0.009%~0.01% 3.5分、>0.01%~0.03% 3.4分、>0.03%~0.05% 3.3分、>0.05%~0.07% 3.2分、>0.07%~<0.1% 3.1分
□3分发生率≥0.1%~<1%	0.1% 3.0分、>0.1%~0.2% 2.9分、>0.2%~0.3% 2.8分、>0.3%~0.4% 2.7分、>0.4%~0.5% 2.6分、>0.5%~0.6% 2.5分、>0.6%~0.7% 2.4分、>0.7%~0.8% 2.3分、>0.8%~0.9% 2.2分、>0.9%~<1% 2.1分
□2分发生率≥1%~<10%	1% 2.0分、>1%~2% 1.9分、>2%~3% 1.8分、>3%~4% 1.7分、>4%~5% 1.6分、>5%~6% 1.5分、>6%~7% 1.4分、>7%~8% 1.3分、>8%~9% 1.2分、>9%~<10% 1.1分
□1分发生率≥10%	10% 1.0分、>10%~20% 0.9分、>20%~30% 0.8分、>30%~40% 0.7分、>40%~50% 0.6分、>50%~60% 0.5分、>60%~70% 0.4分、>70%~80% 0.3分、>80%~90% 0.2分、>90%~100% 0.1分
□0分不能提供不良反应/发生率数据	
重度不良反应(总分为5分)	以1种典型或常见的重度不良反应的平均发生率赋分
□5分发生率<0.01%	0.001% 5.0分、>0.001%~0.003% 4.9分、>0.003%~0.005% 4.8分、>0.005%~0.007% 4.7分、>0.007%~<0.01% 4.6分
□4分发生率≥0.01%~<0.1%	0.01% 4.5分、>0.01%~0.03% 4.4分、>0.03%~0.05% 4.3分、>0.05%~0.07% 4.2分、>0.07%~<0.1% 4.1分
□3分发生率≥0.1%~<1%	0.1% 3.0分、>0.1%~0.2% 2.9分、>0.2%~0.3% 2.8分、>0.3%~0.4% 2.7分、>0.4%~0.5% 2.6分、>0.5%~0.6% 2.5分、>0.6%~0.7% 2.4分、>0.7%~0.8% 2.3分、>0.8%~0.9% 2.2分、>0.9%~<1% 2.1分
□2分发生率≥1%~<10%	1% 2.0分、>1%~2% 1.9分、>2%~3% 1.8分、>3%~4% 1.7分、>4%~5% 1.6分、>5%~6% 1.5分、>6%~7% 1.4分、>7%~8% 1.3分、>8%~9% 1.2分、>9%~<10% 1.1分
□1分发生率≥10%	10% 1.0分、>10%~20% 0.9分、>20%~30% 0.8分、>30%~40% 0.7分、>40%~50% 0.6分、>50%~60% 0.5分、>60%~70% 0.4分、>70%~80% 0.3分、>80%~90% 0.2分、>90%~100% 0.1分
□0分不能提供不良反应/发生率数据	

初级评价的质控由质控员执行。质控原则如下：(1)流程质控——遴选评价的5个维度共20个评价项目的材料完整,2名临床药师的“背对背”评价流程规范；(2)证据质控——各项指标评价证据来源真实、权威性可靠、引用准确,证据与评价指标关联性强；(3)评分质控——评分公式应用准确,评分标准执行一致,评分计算结果准确无误；(4)时效质控——初级评价结果组内公示及时,且2名临床药师在各自初评结果完成后1天内进行公示。

1.3.2 治疗SEA的5种生物靶向药物的复核评价

复核评价小组由药学部主任、副主任及全体临床药师(可包括初评药师)组成,小组成员不少于3名。复核评价小组成员对5个维度共20个评价项目的初级评价得分逐项进行审核、讨论及修订,给出最终得分。讨论及修订标准为：(1)每项指标评分中2个初评药师的循证依据一致时,若2个初评得分偏差≤50%,则该项指标复

评分数=2个初评得分的平均数；若2个初评得分偏差>50%,则各位复评专家现场不记名打分,该项指标复评分数=所有复评专家评分的平均数；(2)每项指标评分中2个初评药师的循证依据不一致时,复评专家现场讨论以不记名投票方式,采用“少数服从多数”原则确定循证依据,并据此循证依据进行现场不记名打分,该项指标复评分数=所有复评专家评分的平均数。(3)加和各项指标复评得分,得到该药品的最终得分。

复核评价小组根据评价药品的最终得分给出遴选推荐意见。药品最终遴选推荐原则为：(1)基于《指南》及本次评价结果共同决定。(2)遴选推荐标准——Ⅰ档,≥80分,强推荐；Ⅱ档,70~79分,可推荐；Ⅲ档,60~69分,弱推荐；N档,<60分,不推荐。(3)医疗机构药品品种选择受限时,上述每档(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、N档)中,类似药(主适应证及作用机制基本相同)优先遴选高分品种。

2 评价结果

2.1 有效性

2.1.1 适应证

目前,生物靶向药物主要用于重度哮喘的附加治疗,包括规范使用中高剂量ICS-LABA并针对共患疾病和环境因素等进行处理后仍未得到控制,或者治疗降级时出现加重的重度2型炎症型哮喘患者。这些患者属高危人群,哮喘控制欠佳可能危及生命,故疾病严重程度均得2分。但各生物靶向药物适用人群却不完全相同：特泽利尤单抗适用于重度2型炎症型哮喘(包括EOS性哮喘、中性粒细胞性哮喘及混合粒细胞性哮喘)及重度非2型炎症型哮喘(包括寡粒细胞性哮喘、激素抵抗性哮喘)的患者,适用人群最广,属临床需要,但并非SEA治疗首选,得3分；奥马珠单抗作为SEA伴免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)升高的过敏性哮喘患者,尤其是合并过敏性鼻炎患者的首选治疗药物,得4分；目前抗白细胞介素5(interleukin-5,IL-5)、抗IL-5Ra及抗IL-4Ra类药物是SEA生物靶向治疗的首选药物,其中美泊利珠单抗及本瑞利珠单抗尤其适用于SEA伴糖皮质激素依赖型患者或奥马珠单抗(或度普利尤单抗)治疗失败的患者,且美泊利珠单抗还可用于SEA合并EOS肉芽肿的患者,故美泊利珠单抗得4.8分、本瑞利珠单抗得4.5分；度普利尤单抗尤其适用于SEA伴糖皮质激素依赖型或肺功能受损的患者,也可作为补救治疗用于奥马珠单抗治疗无效的SEA患者,而且其还是SEA合并重度慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)或特发性皮炎患者的首选药物,得5分。

2.1.2 指南推荐

随着生物靶向药物的研发使用及循证药学证据的积累,生物靶向治疗在哮喘治疗指南中的地位逐渐提高。2025年GINA及各国哮喘指南已明确将不同作用

机制的生物靶向药物列为重度哮喘的有效附加治疗方案,并给予A类证据强推荐,强调使用时需根据各种药物作用机制特点、患者2型炎症特点及共病情况等选择合适的生物靶向药物作为最终附加治疗方案^[1-4]。具体建议为:(1)中重度过敏性哮喘患者无论是否合并其他过敏性疾病,若血IgE为300~1 500 U/mL,或经常规治疗哮喘控制欠佳,均首选奥马珠单抗治疗(I A推荐);(2)2型炎症型哮喘(包括SEA患者),可优先选择抗IL-5、抗IL-5Ra及抗IL-4Ra类药物作为哮喘控制欠佳的治疗药物(I A推荐);(3)重度哮喘患者不论分型,控制欠佳者均可选择抗胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)类药物作为终极治疗方案(I B推荐)。此外,国内外指南还基于现有循证药理学证据对生物靶向药物轮换治疗方案给出了相关建议:(1)同时符合抗嗜酸性粒细胞和抗IgE类药物使用标准的患者,优先推荐使用抗IgE类药物;若抗IgE类药物疗效不佳,可转换为抗IL-5或抗IL-5Ra或抗IL-4Ra类药物治疗(I A推荐)。(2)对抗IL-5或抗IL-5R类药物治疗反应不佳的重度哮喘患者或SEA患者,可转换为抗IL-4Rα类药物治疗(I B推荐)。(3)对于抗IgE、抗IL-5、抗IL-5Ra或抗IL-4Ra类药物疗效均不佳的患者,可转换为抗TSLP类药物治疗(I D推荐)。

因此,美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗、度普利尤单抗作为SEA治疗的优先选择药物,均为A类证据强推荐,且度普利尤单抗可作为美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗或奥马珠单抗治疗无效时的轮换治疗药物,故度普利尤单抗得10分,美泊利珠单抗及本瑞利珠单抗均得9.5分。奥马珠单抗为中重度过敏性哮喘(包括部分SEA)患者首选治疗药物,A类证据强推荐,得9.1分;特泽利尤单抗不作为SEA患者首选药物,用于所有重症难治性哮喘的最终治疗(I B推荐),得9分。

2.1.3 临床疗效

SEA患者使用各类生物靶向药物治疗后,在年急性发作率、肺功能、口服糖皮质激素(oral corticosteroids, OCS)用量、EOS计数、生活质量等方面获益。目前,尚无各类生物靶向药物疗效比较的“头对头”研究,但Ⅲ期临床试验数据^[5-10]及现有研究结果显示:(1)主要疗效指标改善情况——①在改善SEA年急性发作率方面,降幅由高到低依次是本瑞利珠单抗(70%~74%)>特泽利尤单抗(71%)>美泊利珠单抗(65%)>度普利尤单抗(47%~60%)>奥马珠单抗(40%~50%);②在改善肺功能方面,提升第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)幅度依次为本瑞利珠单抗>特泽利尤单抗>度普利尤单抗>美泊利珠单抗>奥马珠单抗;③在减少OCS用量方面,可停用OCS患者占比依次为本瑞利珠单抗(66.88%)>度普利尤单抗

(58%)>美泊利珠单抗(52%)>奥马珠单抗(50%)>特泽利尤单抗(未显示出获益)^[5-13]。Bourdin等^[11]将美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗和度普利尤单抗的现有真实世界研究数据进行倾向性评分匹配后分析,间接比较了三者治疗SEA的效果,结果显示三者在降低年急性发作率、减少OCS用量方面无明显差异。(2)次要疗效指标改善情况:奥马珠单抗可使EOS计数及FeNO水平同步下降;美泊利珠单抗降低EOS最显著(85.6%)^[6,10],但对FeNO改善不明显;本瑞利珠单抗可显著降低慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的FeNO水平^[10]。5种生物靶向药物在控制患者哮喘症状和提高患者生活质量方面无明显差异^[10]。限于篇幅,5种生物靶向药物的临床疗效比较结果请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附表1。

目前,虽然生物靶向治疗是SEA的对因治疗策略,但由于SEA发病机制复杂,导致生物靶向治疗在临床应用中仍存在治疗无应答情况。据报道,奥马珠单抗治疗SEA的无应答率约为36%^[5,12],美泊利珠单抗约为17.9%^[6,12],本瑞利珠单抗及度普利尤单抗约为13%^[10,12],特泽利尤单抗无应答率最低(<5%)^[9,12]。因此,基于不同作用机制原理,在使用生物靶向药物时可采用轮换治疗策略,以提升SEA治疗的有效率。Chapman等^[13]研究显示,使用奥马珠单抗控制欠佳的SEA患者,在更换为美泊利珠单抗治疗后,64%的患者哮喘恶化率降低,且其改善程度与基线状态无关。Jackson等^[14]开展的真实世界研究表明,既往奥马珠单抗或美泊利珠单抗治疗欠佳的SEA患者,转换为本瑞利珠单抗治疗后,总体急性发作率降低了81%,且53%的患者可不再需要OCS维持治疗。还有报道显示,对美泊利珠单抗或本瑞利珠单抗治疗反应不佳的重度SEA患者,在更换为度普利尤单抗治疗后,其哮喘症状和肺功能均得到明显改善^[15-16]。

综上所述,临床疗效的评价结果为:奥马珠单抗4.77分,美泊利珠单抗6.35分,本瑞利珠单抗9.05分,度普利尤7.16分,特泽利尤单抗6.67分。

2.2 安全性

2.2.1 不良反应

Ⅲ期临床试验数据及Meta分析结果显示,5种生物靶向药物的耐受性均良好,总体不良事件发生率与安慰剂或标准治疗药物相当^[14,17]。大多数常见不良反应(如头痛、腹痛、上呼吸道感染等)为轻度且可耐受,一般无需治疗。中度不良反应发生率较高的为注射部位反应(皮疹、红肿、瘙痒、硬结),一般无需停药,对症治疗即可,其发生率^[14,17]及评分依次为:本瑞利珠单抗2%~3%,得1.85分;奥马珠单抗2%~4%,得1.80分;度普利尤单抗2%~5%,得1.75分;美泊利珠单抗3%~4%,得1.74分;特泽利尤单抗2%~5%,得1.70分。重度不良反

应主要为过敏性休克,一旦发生可危及生命,需及时救治并终止用药,其发生率^[14,17]及评分依次为:美泊利珠单抗0%,得5分;特泽利尤单抗0.08%,得3.30分;奥马珠单抗0.1%,得3分;度普利尤单抗0.15%,得2.95分;本瑞利珠单抗1%,得2分。

2.2.2 特殊人群

(1)儿童用药:奥马珠单抗、度普利尤单抗可用于6岁及以上儿童和成人,得1分;美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗及特泽利尤单抗可用于12岁及以上儿童和成人,得0.5分。

(2)老年人用药:临床试验及Meta分析结果显示,5种生物靶向药物在65岁及以上老年人中的安全性及有效性与青壮年患者比较无差异^[10,17],老年人可用该类药物且无需调整剂量,故5种药物在该项均得1分。

(3)妊娠及哺乳期妇女用药:目前尚无妊娠期妇女用药后的相关风险数据,但鉴于药物在妊娠中晚期可透过胎盘转移,对胎儿可能存在潜在风险,建议权衡利弊后使用,故5种药物在该项均得0.3分。目前也未见生物制剂分泌至人乳汁的报道,但动物实验显示5种生物靶向药物的乳汁浓度均低于血浆浓度^[9,10],哺乳期可权衡利弊后使用,故5种药物在该项均得0.5分。

(4)肝/肾功能不全患者用药:美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗的说明书提示,基于现有数据,肝/肾功能不全患者无需调整剂量,故二者在该两项均得4分;奥马珠单抗、度普利尤单抗、特泽利尤单抗未做相关研究,鉴于其主要由网状内皮系统清除,受肝/肾功能影响较小,需谨慎使用,故三者在该两项均得3.5分。

2.2.3 药物相互作用

奥马珠单抗、特泽利尤单抗可能影响抗蠕虫及其他抗寄生虫药物的疗效,不建议联合使用,故二者在该项均得1分;其余3种生物靶向药物无需特殊处理的不良药物相互作用,均得3分。

2.2.4 其他

在生殖毒性、致畸、致癌方面,5种生物靶向药物均未见相关报道,各项均得1分。在“黑框”警示方面,奥马珠单抗有关于严重过敏反应的用药警示,得0分;其余4种生物靶向药物无药物警示,均得1分。

2.3 药学特性

2.3.1 药理作用

研究发现,SEA患者会发生气道上皮损伤,产生大量IL-25、IL-33和TSLP,这些因子进一步使IL-4、IL-5、IL-13等辅助性T淋巴细胞2型细胞因子的表达水平提高,最终导致气道炎症^[18]。5种生物靶向药物的作用机制均较为明确,各有不同的创新性。特泽利尤单抗作用于TSLP,后者位于炎症级联反应最上游,可广泛抑制多种下游炎症通路,包括2型炎症反应及非2型炎症反应

通路,得5分。度普利尤单抗的作用靶点为IL-4Ra,其可阻断IL-4及IL-13双信号通路,对EOS型炎症实现广谱抑制,得4.8分。美泊利珠单抗的作用靶点为IL-5,本瑞利珠单抗的作用靶点是IL-5Ra,两者均作用于IL-5通路,但本瑞利珠单抗还可通过抑制自然杀伤细胞活性直接清除EOS,故本瑞利珠单抗得4.8分,美泊利珠单抗得4.7分。奥马珠单抗的作用靶点为IgE,其可阻断肥大细胞与嗜碱性粒细胞活化,下调高亲和力IgE受体表达,主要抑制IgE介导的EOS炎症,对非IgE介导的EOS型炎症效果有限,故得4.5分。

2.3.2 体内过程

5种生物靶向药物均为人源性单克隆抗体,根据药品说明书及I期临床试验数据^[3,6-7,9-10],其药代动力学参数较为完整,体内过程明确,主要差别体现在:(1)在生物利用度方面,美泊利珠单抗(80%)>特泽利尤单抗(77%)>度普利尤单抗(61%~64%)>奥马珠单抗(62%)>本瑞利珠单抗(59%);(2)在消除半衰期方面,特泽利尤单抗(26 d)=奥马珠单抗(26 d)>美泊利珠单抗(16~22 d)>度普利尤单抗(12~19 d)>本瑞利珠单抗(15.5 d)。5种生物靶向药物的体内消除半衰期越长,药效越持久,患者用药依从性就越好,故特泽利尤单抗、奥马珠单抗在该项均得5分,美泊利珠单抗、度普利尤单抗均得4.9分,本瑞利珠单抗得4.8分。

2.3.3 药剂学与使用方法

5种生物靶向药物的主、辅料明确,均得1分;规格与包装适宜,方便临床使用,均得1分;剂型均为皮下注射剂,均得0.5分。在给药剂量方面,美泊利珠单抗、特泽利尤单抗为全疗程固定剂量,均得2分;奥马珠单抗需根据患者IgE水平及体重调整用量,得1.5分;本瑞利珠单抗、度普利尤单抗需根据患者体重制定剂量,得1分。在给药频次方面,奥马珠单抗需根据患者治疗前血IgE水平及体重决定给药频次,每2周或每4周给药1次,得1.8分;度普利尤单抗在体重≥30 kg患者中每2周给药1次,在体重<30 kg患者中每4周给药1次,得1.9分;美泊利珠单抗、特泽利尤单抗每4周给药1次,均得2分;本瑞利珠单抗前3剂每4周给药1次(强化),之后每8周给药1次(维持),得2分。5种生物靶向药物均需在特定时间给药,均得1分;患者经专业医务人员教授合格后均可自行使用,均得2分。

2.3.4 贮藏条件及药品有效期

5种生物靶向药物均需在2~8℃冷藏保存,均得1分。奥马珠单抗无需避光保存,得1分;其余4种生物靶向药物均需避光保存,均得0分。奥马珠单抗的有效期为18个月,得1分;其余4种生物靶向药物的有效期均为36个月,均得2分。

2.4 经济性

(1)同通用名药品的经济性:根据“1.3.1”项下公式计算得分,奥马珠单抗得2.4分;其余4种生物靶向药物都是单一品种,均得3分。(2)主适应证可替代药品的经济性:根据“1.3.1”项下公式计算得分[其中奥马珠单抗根据患者治疗期间的IgE水平计算年治疗费用,其余4种生物靶向药物按我国成年男性平均体重(70 kg)计算年治疗费用],结果详见表2。

2.5 其他属性

本部分主要评价药品的政策属性,包括:(1)国家医保情况——奥马珠单抗、美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗及度普利尤单抗均为国家医保乙类有支付限制条件的药品,均得1.5分;特泽利尤单抗为非医保药品,得0分。(2)国家基本药物及集中带量采购情况——5种生物靶向药物均为非基本药物、非集中带量采购药品,均得0分。(3)原研/仿制情况——5种生物靶向药物均为原研药品,均得1分。(4)生产企业情况——5种生物靶向药物的生产企业均为世界前50强企业,均得1分。(5)全球使用情况——5种生物靶向药物在中国及欧洲、美国、日本均有售,均得1分。

2.6 综合评价结果与推荐建议

基于《指南》中医疗机构药品遴选及临床用药决策,5种生物靶向药物的临床综合评价得分(表3)及推荐意见为:美泊利珠单抗81.29分,为强推荐品种;本瑞利珠单抗78.05分,度普利尤单抗77.84分,奥马珠单抗70.14分,均为可推荐品种;特泽利尤单抗67.77分,为弱推荐品种。

3 讨论

本研究基于《指南》首次对目前国内上市的治疗SEA的5种生物靶向药物进行量化评估,其临床综合评价得分由高到低依次为:美泊利珠单抗>本瑞利珠单抗>度普利尤单抗>奥马珠单抗>特泽利尤单抗。

既往研究结果显示,上述5种生物靶向药物在治疗SEA时的安全性及耐受性均较好,无明显差异,其主要差别体现在临床疗效、经济性及可及性方面^[13-17]。本瑞利珠单抗与美泊利珠单抗两药的优势在于可降低EOS计数和哮喘年急性发作率及全身激素用量,虽然本瑞利珠单抗的数据略优,但美泊利珠单抗更便宜、可及性更高。因此,在SEA单病治疗中,美泊利珠单抗为“强推荐”药物,本瑞利珠单抗为“可推荐”药物,医疗机构遴选品种受限需二选一时,应优先选择美泊利珠单抗。度普利尤单抗的优势在于可对SEA与COPD双病同治,且其独有的作用靶点使其可用于美泊利珠单抗、本瑞利珠单抗或奥马珠单抗无效的轮换治疗;另外,其在降低OCS用量及改善肺功能方面也具有优势,可作为SEA合并COPD患者首选的“可推荐”药物。奥马珠单抗的优势在于降低IgE水平成效显著,缺点是无效应答率高达30%,可作为IgE增高型重度哮喘患者的首选“可推荐”药物。特泽利尤单抗的优势在于适应证广泛(包括2型炎症型哮喘和非2型炎症型哮喘),且无效应答率较低,缺点是价格昂贵,因此只能作为“弱推荐”药物;当医疗机构遴选品种受限时,可暂不引进该药或将其作为临时采购品种。

本研究采用的《指南》与《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》相比,在药品核心属性评价中提高了有效性、安全性的权重;在药品适应证评价中深化了指标内涵,增加了疾病严重程度的评判;降低了贮藏条件、国家基本药物等非关键属性的权重,使综合评分在突出药品核心价值的同时,主次更加分明。此外,本研究在临床疗效、不良反应及评价结果推荐中有所创新,主要表现为:(1)在临床疗效评价方面,应用数学公式给每个疗效指标精准量化赋分,提高了可操作性及同质化程度。(2)在不良反应评价方面,细化了中度及重度不良反应的具体赋分原则及评分标准,缩小了评分的主

表2 5种生物靶向药物的经济性比较结果

药品名称	规格/(mg/支)	单价/(元/支)	用法用量	用药数量/(支/年)	治疗费用/(元/年)	同通用名药品得分/分	主适应证可替代药品得分/分
奥马珠单抗注射液	150	986(最高)	0.5~4支/次,每2周1次	12~96(中位数39)	38 454	2.40	5.47
注射用奥马珠单抗	150	788(最低)	0.5~4支/次,每2周1次	12~96(中位数39)	30 732	3.00	6.85
美泊利珠单抗注射液	100	2 506	1支/次,每4周1次	12	30 072	3.00	7.00
本瑞利珠单抗注射液	30	5 348	前3次:1支/次,每4周1次;维持治疗:1支/次,每8周1次	7.5	40 110	3.00	5.25
度普利尤单抗注射液	300	1 508	首次:2支;维持治疗:1支/次,每2周1次	25	37 700	3.00	5.58
特泽利尤单抗注射液	210	13 533.40	1支/次,每4周1次	12	162 400.80	3.00	1.30

注:同通用名药品的生产厂家>2家时,只需列举最高年治疗费用品种、最低年治疗费用品种及本次评价品种的价格,但奥马珠单抗年治疗费用最高品种和本次评价品种是同一个,因此本表只列举了其2个品种。

表3 5种生物靶向药物的临床综合评价得分

药品名称	规格/mg	厂家	单价/(元/支)	有效性(共28分)/分	安全性(共27分)/分	药学特性(共27分)/分	经济性(共10分)/分	其他属性(共8分)/分	总分(共100分)/分
奥马珠单抗注射液	150	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	986	19.87	16.60	21.30	7.87	4.50	70.14
美泊利珠单抗注射液	100	Glaxo Operations UK Ltd.	2 506	22.65	22.04	22.10	10.00	4.50	81.29
本瑞利珠单抗注射液	30	AstraZeneca AB	9 990	25.05	19.15	21.10	8.25	4.50	78.05
度普利尤单抗注射液	300	Sanofi Winthrop Industrie	1 508	24.16	19.50	21.10	8.58	4.50	77.84
特泽利尤单抗注射液	210	AstraZeneca AB	13 533.40	20.67	17.30	22.50	4.30	3.00	67.77

观差异。(3)对评价结果档次的划分与推荐办法进一步优化,在原有“不推荐”“弱推荐”“强推荐”三档基础上,增加“可推荐”档次,使档次划分更细致、推荐意见更明确;同时,打破分数排序单一维度,给出同档次“类似药”得分相近时如何取舍的评价方法,进一步增加了可操作性。

本研究虽使用了最新版药品遴选评价指南,但仍存在局限性:(1)时效局限性——本研究的评价结果并非一成不变,随着药物的迭代更新,以及疾病诊疗指南、临床疗效和安全性数据、药品价格、国家医保政策、药品获取/销售范围等循证证据或外部环境的变更,评价结果可能随之变化。(2)区域局限性——本研究使用的临床疗效评分方法仅在我院应用验证,缺乏多中心推广使用经验,今后可尝试在更多医疗机构推广使用并不断完善。此外,在经济性评价中,本研究仅基于河北省医疗保障局医药集中采购网的药品价格进行比较,可能存在价格区域性差异,后期可扩充多省份药品采购平台价格进行比较,以缩小评价偏差。(3)资源局限性——本研究中的临床疗效评价及不良反应评价均缺乏药物“头对头”的研究数据,仅根据现有临床试验数据间接比较而来,可能存在评价偏倚。基于此,该评价结果仍需各医疗机构在临床实践过程中不断验证、定时修订,以确保其科学、有效。

参考文献

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2025[EB/OL]. (2025-05-06) [2025-06-06]. <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report>.
- [2] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识:2024[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20): 1759-1789.
- [3] 郭秦星,刘婉莹,姚欣. 重症哮喘的治疗进展[J]. 中国临床研究, 2023, 36(4): 487-491.
- [4] 赵志刚,董占军,刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南:第三版[J]. 医药导报, 2026, 45(1): 1-9.
- [5] Hanania N A, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8): 804-811.
- [6] Ortega H G, Liu M C, Pavord I D, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-1207.
- [7] Lai K F, Sun D, Dai R, et al. Benralizumab efficacy and safety in severe asthma: a randomized trial in Asia[J]. Respir Med, 2024, 229: 107611.

- [8] Wechsler M E, Ford L B, Maspero J F, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(1): 11-25.
- [9] Corren J, Pham T H, Garcia Gil E, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma[J]. Allergy, 2022, 77(6): 1786-1796.
- [10] 谢佳星,赖克方. 重视嗜酸性粒细胞性重度哮喘的治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2025, 45(8): 670-680.
- [11] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: systematic review of biologics[J]. Clin Exp Allergy, 2020, 50(4): 442-452.
- [12] Basagaña M, Martínez-Rivera C, Padró C, et al. Clinical characteristics of complete responders versus non-complete responders to omalizumab, benralizumab and mepolizumab in patients with severe asthma: a long-term retrospective analysis[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2317356.
- [13] Chapman K R, Albers F C, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma[J]. Allergy, 2019, 74(9): 1716-1726.
- [14] Jackson D J, Burhan H, Menzies-Gow A, et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(6): 1534-1544.e4.
- [15] Gates J, Hearn A, Mason T, et al. Long-term effectiveness of anti-IL-4R therapy following suboptimal response to anti-IL-5/5R therapy in severe eosinophilic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2024, 12(7): 1794-1800.
- [16] Kavanagh J E, Hearn A P, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma[J]. Chest, 2021, 159(2): 496-506.
- [17] Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, et al. Comparative efficacy and safety of tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis[J]. Cells, 2022, 11(5): 819.
- [18] Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(6): 1497-1505.

(收稿日期:2026-02-12 修回日期:2026-06-15)

(本文责编:胡晓霖)