

[文章编号] 1007-7669 (2025) 04-0289-11

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.09

美泊利珠单抗治疗嗜酸性粒细胞性哮喘快速卫生技术评估

胡曦丹^{1a}, 向耀宇^{1b}, 白志玲^{1a}, 晏远智^{1a}, 徐媛², 张敏^{1a}, 吴晖^{1a}

(1. 昆明医科大学第一附属医院 a. 临床药学中心, b. 运动医学科, 云南 昆明 650032; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008)

[关键词] 美泊利珠单抗; 快速卫生技术评估; 嗜酸性粒细胞性哮喘; 药品遴选

[摘要] 目的 评估美泊利珠单抗治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的有效性、安全性和经济性, 为医疗机构遴选药品及临床合理用药提供循证依据。方法 系统检索中英文文献及临床试验, 纳入美泊利珠单抗对比安慰剂或其他药物治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的卫生技术评估 (HTA) 报告、系统综述/Meta 分析及药物经济学研究。按照纳入与排除标准筛选文献, 评价文献质量, 提取数据并对文献结果做汇总分析。结果 共纳入 1 篇 HTA 报告, 11 篇系统综述/Meta 分析和 4 篇药物经济学研究。结果显示, 美泊利珠单抗与其他抗 IL-5/IL-4 及抗 IgE 单抗在有效性和安全性方面无显著差异, 可显著降低哮喘急性发作次数、痰/血中嗜酸性粒细胞计数, 明显减少口服糖皮质激素用量及抢救药的使用, 在一定程度上改善肺功能, 控制哮喘症状, 改善患者生活质量, 但并未达到临床显著改善最小值。在经济性方面, 目前由于价格原因, 美泊利珠单抗与标准治疗及其他单抗类药物相比, 经济性结论并不统一。结论 美泊利珠单抗治疗嗜酸性粒细胞性哮喘具有与同类单抗相当的有效性和安全性, 但因价格原因, 暂不具备明确的经济性优势, 因此还有待在我国人群中开展相关药物经济学研究。

[中图分类号] R974

[文献标志码] A

Rapid health technology assessment of mepolizumab in treatment of eosinophilic asthma

HU Xi-dan^{1a}, XIANG Yao-yu^{1b}, BAI Zhi-ling^{1a}, YAN Yuan-zhi^{1a}, XU Yuan², ZHANG Min^{1a}, WU Hui^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy, b. Department of Sports Medicine, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming YUNNAN 650032, China; 2. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing JIANGSU 210008, China)

[KEY WORDS] mepolizumab; rapid health technology assessment; eosinophilic asthma; drug selection

[ABSTRACT] AIM To evaluate the effectiveness, safety and economy of mepolizumab so as to provide evidence-based references for selection and clinical rational usage of drugs. METHODS Chinese and English literature and clinical trials were systematically retrieved, including health technology assessment (HTA) reports, systematic reviews/meta-analysis and pharmacoeconomic studies on mepolizumab versus placebo or other drugs for eosinophilic asthma. The literature was screened according to inclusion and exclusion criteria, the quality of the literature and extract data were evaluated, and a summary analysis was conducted. RESULTS A total of 1 HTA report, 11 systematic reviews/meta-analyses and 4 pharmacoeconomic studies were included. The results showed that mepolizumab had the same efficacy and safety as other

[收稿日期] 2023-08-27 [接受日期] 2025-03-04

[基金项目] 云南省科技厅基础研究专项青年项目 (202201AU070075)

[作者简介] 胡曦丹, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事呼吸临床药学、循证药学及药品综合评价研究, E-mail: huxidan@ydy.cn

[通讯作者] 张敏, E-mail: 414546078@qq.com

IL-5/IL-4 and IgE antagonism, with no difference in safety compared to placebo. Meanwhile, it could significantly reduce asthma exacerbation and eosinophil counts in sputum or blood, significantly reduce the use of oral glucocorticoids and rescue drugs, improve lung function to a certain extent, and subsequently control asthma symptoms, and improve patients' quality of life. However, it did not meet the minimum of clinical significant improvement. In terms of economy, due to the current price, the conclusions on economics were not consistent. CONCLUSION Mepolizumab in the treatment of eosinophilic asthma has the same efficacy, safety and economy as other monoclonal antibodies, but due to the current price, it does not have a clear economic advantage over standard treatment. As a result, further economic research on the Chinese population needs to be carried out.

支气管哮喘为呼吸道慢性疾病,近年来其患病率在全球范围内逐年上升^[1]。按我国 2015 年人口推算,20 岁以上人群中哮喘患者约为 4 570 万^[2]。特应性哮喘约占哮喘患者的 50%,且严重哮喘患者占较高比例^[3]。过量的 Th2 淋巴细胞及其分泌的白细胞介素(interleukin, IL)-4 和 IL-5 被认为与特应性哮喘有关^[4]。IL-5 是最具嗜酸性粒细胞选择性和有效激活性的细胞因子之一,在哮喘发作中扮演重要角色^[5]。基于以上理论,治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘(severe eosinophilic asthma, SEA)的针对 IL-5 的靶向药物已研发上市,其中美泊利珠单抗(mepolizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)和本瑞利珠单抗(benralizumab)已被批准用于 SEA 的附加治疗,并收录入我国支气管哮喘防治指南^[1]、全球哮喘防治倡议(GINA)2022^[6]、欧洲呼吸学会成人哮喘诊断指南^[7]及日本成人哮喘指南^[8]的推荐。美泊利珠单抗为我国近期上市的抗 IL-5 单抗,价格相对昂贵,在我国使用的有效性、安全性和经济性有待深入研究。本研究采用快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)对美泊利珠单抗治疗 SEA 进行综合评价,以期快速有效地利用现有循证证据得出相对全面的评价结论,为医疗机构遴选药品及临床合理用药提供参考。

资料与方法

文献检索策略 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase 等英文数据库和中国知网、万方、维普等中文数据库,同时检索 NHS EED、INAHTA、AHQR 和 CADTH 等卫生技术评估数据库。检索词:(1)英文数据库系统综述/Meta 分析的检索式为(mepolizumab) AND (asthma) AND (eosinophil*) AND (system review OR meta analysis),药物经济学的检索式为(Nucala OR mepolizumab) AND (cost OR economi*),HTA 的检索式为“mepolizumab”。(2)中文数据库的检索式为(“美泊利单抗”OR“美泊利珠单抗”OR“新可来”)AND [(系统综述 OR 荟萃分析 OR Meta 分析)OR(成本 OR

经济 OR 费用)]。检索时间是自建库至 2023 年 6 月,语种限中文和英文。

纳入、排除标准 按照 PICOS 原则设计纳入、排除标准。纳入标准:(1)研究对象为年龄 ≥ 12 岁患者,符合 GINA 2022 及我国支气管哮喘诊断标准,且嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.15 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,或者在前 1 年的某一时间 $\geq 0.30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。(2)干预措施是在基础治疗方式上加用美泊利珠单抗,给药方式不限。(3)对照措施是安慰剂或哮喘标准药物治疗。(4)结局指标包括有效性结局指标、安全性结局指标和经济性结局指标。有效性结局指标包括第一秒用力呼气容积值(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)及其较基线变化情况,嗜酸性粒细胞在血或痰液中占比的改变量,圣乔治呼吸问卷(St. George's respiratory questionnaire, SGRQ)评分,哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)评分及哮喘生活质量问卷(asthma quality of life questionnaire, AQLQ)评分。安全性结局指标包括哮喘发作率(即每年发作次数)或因哮喘发作致再次入院率/入住急诊病房率等相关指标,口服糖皮质激素及急救药物使用情况。不良事件(adverse events, AEs)、严重不良事件(serious adverse events, SAEs)、因心血管相关 SAEs 及任意原因导致的停药。经济性评价指标包括增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),质量调整生命年(quality-adjusted life-year, QALY),增量成本-效用比(incremental cost-utility ratio, ICUR)。(5)研究类型(S)为系统综述/Meta 分析、药物经济学研究或 HTA 报告。

排除标准:(1)研究对象混杂非嗜酸性粒细胞性哮喘患者,或混杂其他类型哮喘但未进行嗜酸性粒细胞性哮喘亚组分析;(2)重复发表文献;(3)研究类型不符的文献;(4)无法获取全文或详细数据的文献。**文献筛选** 由两名工作 5 年以上并具有中级职称的研究者分别完成文献筛选和数据提取,然后交叉核对。如有分歧,则由两人讨论或咨询具有高级职称且从事临床综合评价研究的第三人决定。

数据提取 预先设计表格, 对文献提取如下内容: 第一作者、发表年份、研究设计类型、研究时间、纳入研究数、患者人数、研究对象、研究角度、干预措施、对照措施及结局指标等。

方法学质量评价 采用评估系统性综述的偏倚风险评价工具 2.0 版 (AMSTAR 2.0) 评价系统综述 /Meta 分析的方法学质量, 按照卫生经济学评价综合报告规范 2022 版 (CHEERS 2022) 清单中的 28 个条目对纳入的文献进行质量评价^[9], 采用 HTA Checklist 评价纳入 HTA 报告的质量。

证据合成及分析 对纳入的系统综述 /Meta 分析、药物经济学评价及 HTA 报告进行二次研究, 对纳入研究的研究目的、研究方法、研究结果和主要结论进行描述性评价和分析。

结 果

文献检索结果 通过检索、筛选后, 最终得到 16 篇文献, 其中纳入系统综述 /Meta 分析 11 篇^[10-20], 经济学研究 4 篇^[21-24], HTA 报告 1 篇^[25]。文献筛选流程图 1, 文献的基本特征见表 1~表 3。

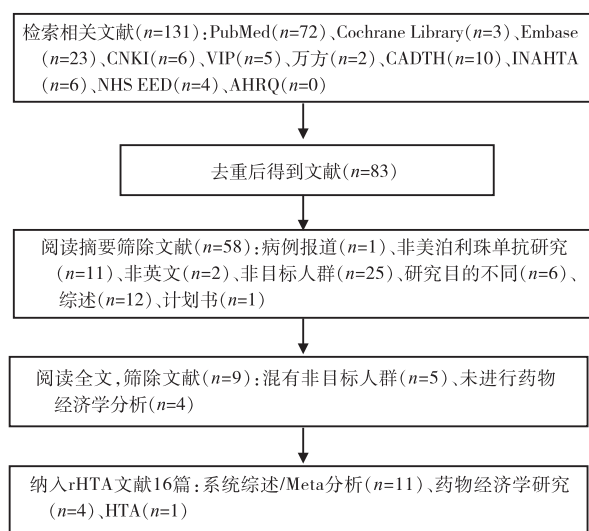


图 1 文献筛选流程图 rHTA: 快速卫生技术评估

文献质量 纳入的系统综述 /Meta 分析、经济学研究的质量评价见表 4、表 5。文献总体质量良好, CADTH 发布的 HTA 报告^[25]的方法学质量较好。有效性与安全性系统综述 /Meta 分析中, 三项研究^[10,14,16]设计均为事后分析, 因其主要依据临床试验结果, 在数据收集完毕后, 根据数据本身特点额外设定分组, 过程中势必会存在一些问题。如只纳入阳性结果导致选择偏倚, 测量误差及可靠的结局指标选择存在混杂偏倚等^[26], 故在方法学的质量上存在缺陷。药物经济学部分, 由于所有研究均未给出研究方案设计及获得途径,

故条目 4 都不得分; 同时因未邀请患者或其他利益方参与设计研究方案, 未讨论利益方参与对结果的影响, 故条目 25 均不得分。同时, 由于 CHEERS 2022 更新, 增加了个体分布因素的影响, 相对于较早的 2017 年的研究^[23]未考虑分布性效应, 故条目 19 未得分。

有效性评价结果 有效性方面纳入 11 项系统综述 /Meta 分析^[10-20]及 1 项 HTA 报告^[25], 其中 12 项研究主要集中于评价美泊利珠单抗相较于安慰剂或其他抗 IL-5/IL-4 及抗 IgE 治疗药物。而 HTA 有效性验证方面, 系统综述纳入的 2 项研究 MENSA 和 SIRIUS 在 11 项系统综述 /Meta 分析中已纳入分析, 故以系统综述 /Meta 分析结果呈现为主。有效性评价结果见表 6。

1 哮喘急性发作再次入院率 / 入住急诊病房率 汇总分析 10 项系统综述 /Meta 分析和 1 项 HTA 报告^[25], 结果发现, 一般情况下, 相较于安慰剂组, 美泊利珠单抗与其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物一样, 均可减少哮喘急性发作率及哮喘发作所致再次入院率 / 入住急诊病房率 50% 以上, 但其以 250 mg 剂量给药仍存在一定争议。美泊利珠单抗剂量为 250 mg 时, 相较于安慰剂组, 哮喘急性发作率的并无显著差异, 相对危险度 (RR) = 0.62, 95%CI (-1.3, 0.30)。相较于瑞利珠单抗、本瑞利珠单抗、度普利尤单抗和奥马珠单抗, 无论患者的嗜酸性粒细胞计数基线情况如何, 美泊利珠单抗在降低哮喘急性发作率、再次入院率 / 入住急诊病房率方面无显著差异。

2 实验室指标变化 (1) 肺功能: 以 FEV₁ 用药前后数值或相较基线的改变量为观察指标, 7 篇系统综述 /Meta 分析^[11, 12, 14, 15, 18-20]结果显示, 与安慰剂相比, 美泊利珠单抗可一定程度增加 FEV₁, 对血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 人群改善程度均值差 (MD) = 150 mL, 95%CI (66, 220); 美泊利珠单抗与瑞利珠单抗、本瑞利珠单抗和度普利尤单抗相比, 在改善 FEV₁ 方面均无显著差异。但也有研究^[12]显示, 美泊利珠单抗与安慰剂及其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物对改善 FEV₁ 的效果并无差异。另有研究^[18, 19]认为, 由于现有证据限制, 以美泊利珠单抗治疗的患者即使 FEV₁ 有变化, 也未达到有意义的临床有效改善量。(2) 血 / 痰嗜酸性粒细胞计数: 3 篇系统综述 /Meta 分析^[14, 18, 19]结果提及用药前后血 / 痰嗜酸性粒细胞计数及相较基线的改变量。一项研究^[18]结果表明, 美泊利珠单抗较安慰剂可明显降低痰嗜酸性粒细胞计数, MD = -6.37, 95%CI (-9.68, -3.06); 3 项研究^[14, 18, 19]结果显示, 美泊利珠单抗较安慰剂可显著降低血嗜酸性粒细胞计数。

表 1 系统综述 /Meta 分析文献的基本特征

作者及年份	纳入原始研究个数 / 患者总例数	被评估药品研究个数 / 患者总例数	研究对象	干预措施	对照措施	分析类型	有效性结局指标	安全性结局指标
LUGOGO 2021 ^[10]	3/1 428	3/1 428	年龄 ≥ 12 岁, 患有严重嗜酸性粒细胞性哮喘	美泊利珠单抗 75 mg iv 或 100 mg sc q4w	安慰剂 + 标准治疗	直接比较	①	
AKENROYE 2022 ^[11]	8/6 461	3/1 748	年龄 ≥ 12 岁, 严重哮喘, 亚组患者血嗜酸性粒细胞计数 > 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 100 mg, 75 mg iv q4w	安慰剂	直接比较	①②③	⑩
	8/6 461	3/1 748	年龄 ≥ 12 岁, 患有严重哮喘, 亚组患者血嗜酸性粒细胞计数 > 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 100 mg, 75 mg iv q4w	度普利尤单抗 30 mg sc q2w, 本瑞利珠单抗 30 mg sc q8w	间接比较	①②③	
CABON 2017 ^[12]	10/3 421	3/1 878	哮喘患者, 血嗜酸性粒细胞计数 > 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 75 mg iv q4w	安慰剂	直接比较	①②③	⑩ ⑪
	10/3 421	3/1 878	哮喘患者, 血嗜酸性粒细胞计数 > 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 100 mg, 75 mg iv q4w	瑞利珠单抗 3 mg · kg ⁻¹ iv q4w, 本瑞利珠单抗 2 mg, 20 mg, 100 mg sc q8w	间接比较	①②③	⑩ ⑪
RAMONELL 2020 ^[13]	9/3 089	2/936	年龄 ≥ 12 岁, 嗜酸性粒细胞性哮喘患者 (血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 0.25 × 10 ⁹ · L ⁻¹)	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	安慰剂	直接比较	①	
	9/3 089	2/936	年龄 ≥ 12 岁, 嗜酸性粒细胞性哮喘患者 (血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 0.25 × 10 ⁹ · L ⁻¹)	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	瑞利珠单抗 3 mg · kg ⁻¹ iv q4w, 度普利尤单抗 30 mg sc q2w, 本瑞利珠单抗 30 mg sc q8w	间接比较	①	
HUMBERT 2019 ^[14]	2/1 136	2/1 136	年龄 ≥ 12 岁重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者 (血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹ 或筛选时 ≥ 0.15 × 10 ⁹ · L ⁻¹)	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	安慰剂	直接比较	①②③ ④⑤⑥	
HENRIKSEN 2018 ^[15]	8/3 201	4/1 244	年龄 ≥ 18 岁, 严重嗜酸性哮喘患者	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	标准护理 + 安慰剂治疗	直接比较	①②③ ⑦⑧	⑩ ⑬
	8/3 201	4/1 244	年龄 ≥ 18 岁, 严重嗜酸性哮喘患者	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w 联合标准护理	标准护理 + 瑞利珠单抗 3 mg · kg ⁻¹ iv q4w	间接比较	①③④ ② / ⑧	⑩ ⑬
ALBERS 2021 ^[16]	2/936	2/936	年龄 ≥ 12 岁, 严重哮喘, 亚组患者血嗜酸性粒细胞计数 > 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹)	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	安慰剂	直接比较	④⑦	
YANCEY 2017 ^[17]	4/1 388	4/1 388	严重嗜酸性粒细胞性哮喘患者, 至少治疗 24 周, 至少使用 6 次药物	美泊利珠单抗 75 mg iv 或 100 mg sc q4w	安慰剂	直接比较	⑤	
FARNE 2017 ^[18]	4/1 809	4/1 809	诊断为哮喘的成人和儿童, 亚组为嗜酸性粒细胞性哮喘	美泊利珠单抗 75 mg iv 或 100 mg sc q4w	安慰剂	直接比较	②③④ ⑤⑥⑧	⑩ ⑬
江训盛 2018 ^[19]	9/2 273	9/2 273	年龄 ≥ 12 岁哮喘患者, 血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 0.15 × 10 ⁹ · L ⁻¹ , 或者在前 1 年 ≥ 0.3 × 10 ⁹ · L ⁻¹	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 2.5 mg · kg ⁻¹ 或 10 mg · kg ⁻¹ iv, 联合哮喘常规治疗	安慰剂 + 哮喘常规治疗	直接比较	①②③ ⑤⑥	⑩ ⑪ ⑫
AGACHE 2020 ^[20]	19/10 572	3/1 226	血嗜酸性粒细胞占比 ≥ 1% 或血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 0.15 × 10 ⁹ · L ⁻¹ , 或 FeNO ≥ 20 ppb	美泊利珠单抗 750 mg, 250 mg, 100 mg iv, 75 mg sc q4w	标准护理 / 安慰剂治疗	直接比较	①②③ ④⑦⑧ ⑨	⑪ ⑫

①:哮喘年发作率 (次·年⁻¹), ②:圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分, ③:FEV₁ 值及其较基线的改变量, ④:哮喘控制问卷 (ACQ) 评分, ⑤:哮喘发作再次入院率 / 入住急诊病房率 (次·年⁻¹), ⑥:血 / 痰嗜酸性粒细胞计数, ⑦:口服 / 吸入糖皮质激素 (停用占比、平均日剂量减少率、剂量减少率), ⑧:哮喘生活质量问卷 (AQLQ) 评分, ⑨:抢救药使用情况, ⑩:严重不良事件, ⑪:不良事件, ⑫:心血管不良事件, ⑬:失访率

表 2 药物经济学研究文献的基本特征

作者及年份	国家/地区	研究方法	研究视角	模型	时间范围	研究对象	干预组	对照组	意愿支付阈值
MAREQUE 2023 ^[21]	西班牙	成本-效用分析, 成本-效果分析	卫生系统	马尔科夫模型	5 年	严重不受控制的嗜酸性粒细胞性哮喘	本瑞利珠单抗 vs. 美泊利珠单抗 vs. 度普利尤单抗	本瑞利珠单抗 vs. 美泊利珠单抗 vs. 度普利尤单抗	3 万欧元·QALY ⁻¹
TAN 2022 ^[22]	新加坡	成本-效用分析, 成本-效果分析	卫生系统	马尔科夫模型	全生命周期	严重嗜酸性粒细胞性哮喘	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w 联合标准护理	标准护理	由于新加坡没有明确的成本-效果阈值, 故使用成本-效果可接受度曲线 (CEAC) 来表征意愿支付范围
WHITTINGTON 2017 ^[23]	美国	成本-效用分析, 成本-效果分析	支付方	马尔科夫模型	全生命周期	严重嗜酸性粒细胞性哮喘	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w+ 标准护理	标准护理	5 万美元, 10 万美元或 15 万美元·QALY ⁻¹
GONZALEZ-BARCALA 2021 ^[24]	西班牙	成本-效用分析, 成本-效果分析	卫生系统	马尔科夫模型	5 年	严重嗜酸性粒细胞性哮喘	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w 联合标准护理	其他抗 IL-5 单抗 抗类药物	3 万欧元·QALY ⁻¹

QALY: 质量调整生命年

表 3 卫生技术评估文献的基本特征

作者及年份	国家	研究类型	研究个数/总人数	研究对象	干预措施	对照措施	药物经济学				结局指标		
							研究方法	研究角度	时间范围	模型	有效性	安全性	时间范围
CADTH 2015 ^[25]	加拿大	RCT	2/711	成年重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者 (血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.15 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或过去 1 年 $\geq 0.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), 高剂量吸入性糖皮质激素治疗后症状未控制, 需加用控制剂, 以及在过去 1 年内 ≥ 2 次发作或对口服糖皮质激素依赖)	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w+ 高剂量吸入性糖皮质激素及哮喘控制剂	LABA, LABA+LAMA, LABA+白三烯受体拮抗剂, 白三烯受体拮抗剂, 奥马珠单抗长期给予口服糖皮质激素, 合并使用吸入性糖皮质激素, 急性发作的急救药物 (如 SABA、SAMA)	成本-效用分析, 成本-效果分析	卫生系统	全生命周期	马尔科夫模型	①②③④⑤⑥	⑦⑧⑨	24-32 周

①: 哮喘年发作率 (次·年⁻¹), ②: 圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分, ③: FEV₁ 值及其较基线的改变量, ④: 哮喘控制问卷 (ACQ) 评分, ⑤: 哮喘发作再次入院率/入住急诊病房率 (次·年⁻¹), ⑥: 口服/吸入糖皮质激素 (停用占比、平均日剂量减少率、剂量减少率), ⑦: 严重不良事件, ⑧: 不良事件, ⑨: 失访率, RCT: 随机对照试验, LABA: 长效 β_2 受体激动剂, LAMA: 长效 M 受体拮抗剂, SABA: 短效 β_2 受体激动剂, SAMA: 短效 M 受体拮抗剂

表 4 系统综述/Meta 分析文献质量评价

纳入研究	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
LUGOGO 2021 ^[10]	√	部分是	√	√	√	√	√	√	×	×	√	×	×	√	×	√	极低
AKENROYE 2022 ^[11]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	高
CABON 2017 ^[12]	√	√	√	部分是	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	高
RAMONELL 2020 ^[13]	√	√	√	部分是	√	×	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	中
HUMBERT 2019 ^[14]	√	√	√	√	×	×	√	√	×	√	√	×	×	√	×	√	极低
HENRIKSEN 2018 ^[15]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	高
ALBERS 2022 ^[16]	√	×	√	√	×	×	√	√	×	√	√	×	×	√	×	√	极低
YANCEY 2017 ^[17]	√	√	√	√	×	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	中
FARNE 2017 ^[18]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	高
江训盛 2018 ^[19]	√	×	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	高*
AGACHE 2020 ^[20]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	高

*: 虽然该研究在条目 2 未得分, 但考虑到发表周期和时效性, 我国很多系统综述/Meta 分析并无注册或计划书, 但其方法学质量达到要求, 故根据实际情况, 将该研究质量评价为“高质量”

续表 6

作者及年份	研究类型	干预组	对照组	有效性指标	对应的效应量
HUMBERT 2019 ^[14]	post-hoc Meta	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	安慰剂	1. 每年哮喘发作率 2. 发作再次入院率/ 入住急诊病房 3. SGRQ 评分 4. ACQ 评分较基线 改变量 5. 嗜酸性粒细胞 计数 Log 较基线 改变量 6. 吸入扩张剂后 FEV ₁ 改变量	1. 奥马珠单抗 RR=0.43, 95%CI (0.28, 0.66); 非奥马珠单抗 RR=0.45, 95%CI (0.36, 0.58) 2. 奥马珠单抗 RR=0.32, 95%CI (0.10, 0.98); 非奥马珠单抗 RR=0.42, 95%CI (0.20, 0.88) 3. 奥马珠单抗 MD=1.51, 95%CI (0.84, 2.70); 非奥马珠单抗 MD=2.44, 95%CI (1.75, 3.40) 4. 奥马珠单抗 MD=-0.23, 95%CI (-0.48, 0.02); 非奥马珠单抗 MD=-0.48, 95%CI (-0.63, -0.33) 5. 奥马珠单抗 MD=0.18, 95%CI (0.15, 0.22); 非奥马珠单抗 MD=0.20, 95%CI (0.17, 0.23) 6. 奥马珠单抗 MD=114, 95%CI (3, 225); 非奥马珠单抗 MD=107, 95%CI (42, 172)
HENRIKSEN 2018 ^[15]	NMA	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	安慰剂 + 标准护理	1. 每年急性发作率 2. 口服糖皮质激素 (1) 停用口服糖 皮质激素率, (2) 口服糖皮质激素 剂量减少 ≥ 50% 率 3. FEV ₁ 改变量 4. ACQ 评分 5. AQLQ 评分	1. RR=0.47, 95%CI (0.40, 0.56) 2. (1) RD=1.61, 95%CI (1.07, 2.41); (2) RD=1.91, 95%CI (0.69, 5.30) 3. MD=99.11, 95%CI (52.8, 145.41) 4. MD=-0.34, 95%CI (-0.50, -0.19) 5. MD=0.33, 95%CI (0.11, 0.55)
ALBERS 2021 ^[16]	post-hoc Meta	美泊利珠单抗 100 mg sc q4w	标准护理 + 瑞利珠 单抗 3 mg · kg ⁻¹ 联合标准护 理 iv q4w	1. 每年急性发作率 2. FEV ₁ 改变量 3. ACQ 评分 4. AQLQ/SGRQ 评分	1. ARR=-0.04, 95%CI (-0.73, 0.47) 2. MD=-26.52, 95%CI (-93.87, 40.83) 3. MD=-0.08, 95%CI (-0.25, 0.09) 4. SMD=0.03, 95%CI (-0.22, 0.28)
YANCEY 2017 ^[17]	Meta	美泊利珠单抗 75 mg iv 或 100 mg sc q4w	安慰剂	急性加重再次入院 率和 / 或入住急 诊病房率	RR=0.49, 95%CI (0.33, 0.73)
FARNE 2017 ^[18]	SR	美泊利珠单抗 75 mg iv 或 100 mg sc q4w	安慰剂	1. 重症哮喘发作再 次入院率和 / 或 入住急诊病房率 2. 吸入支气管扩张 剂后 FEV ₁ 值 3. ACQ 评分 4. SGRQ 评分 5. AQLQ 评分 6. 嗜酸性粒细胞 计数	1. 皮下: RR=0.36, 95%CI (0.20, 0.66); 静注: RR=0.36, 95%CI (0.20, 0.66) 2. 皮下: MD=0.11, 95%CI (0.06, 0.17); 静注: MD=0.08, 95%CI (0.02, 0.15) 3. 皮下: MD=-0.42, 95%CI (-0.56, -0.28); 静注: MD=-0.11, 95%CI (-0.32, 0.09) 4. 皮下: MD=-7.40, 95%CI (-9.50, -5.29); 静注: MD=-6.4, 95%CI (-9.65, -3.15) 5. 皮下: MD=0.21, 95%CI (-0.06, 0.47) 6. 皮下: MD=-170.0, 95%CI (-228.00, -110.00)
江训盛 2018 ^[19]	Meta	美泊利珠单抗 750、250 mg, 2.5 或 10 mg · kg ⁻¹ iv 联合哮 喘常规治疗	安慰剂 + 哮喘常规 治疗	1. 血 / 痰嗜酸性粒细 胞计数 2. FEV ₁ 改变量 3. 哮喘急性发作率 4. 再次入院率和 / 或 入住急诊病房率 5. ACQ 评分	1. MD=-0.22, 95%CI (-0.29, -0.15); MD=-6.37, 95%CI (-9.68, -3.06) 2. MD=0.10, 95%CI (0.08, 0.11) 3. RR=0.67, 95%CI (0.53, 0.85) 4. RR=0.58, 95%CI (0.40, 0.82) 5. MD=-0.23, 95%CI (-0.33, -0.12)
AGACHE 2020 ^[20]	SR	美泊利珠单抗 750、250、 100 mg iv, 75 mg sc q4w	标准护理或安慰剂	1. 哮喘急性发作 2. 哮喘控制: ACQ 评分 3. SGRQ/AQLQ 评分 改变量 4. FEV ₁ 改变量 5. 口服糖皮质激素 减量情况 (降至 ≤ 5 mg · d ⁻¹) 6. 抢救药物使用情况	1. RR=0.49, 95%CI (0.38, 0.66) 2. MD=-0.43, 95%CI (-0.56, -0.31) 3. MD=-7.14, 95%CI (-9.07, -5.21) 4. MD=110.9 mL, 95%CI (58.91, 162.89) 5. RR=1.71, 95%CI (1.11, 2.55) 6. MD=-0.1 剂 · d ⁻¹ , 95%CI (-0.35, 0.15)

NMA: 网状 Meta 分析, SR: 系统综述, FEV₁: 第一秒用力呼气容积, SGRQ: 圣乔治呼吸问卷, ACQ: 哮喘控制问卷, AQLQ: 哮喘生活质量问卷, RR: 相对危险度, MD: 试验组均值与对照组均值的差值, SMD: 试验组均值与对照组均值的差值除以平均标准差, ARR: 绝对危险度降低率

3 哮喘症状控制 以 ACQ 为评估工具, 8 项系统综述 /Meta 分析^[11,12,14-16,18-20]对 ACQ-5 结果进行报道, 与安慰剂相比的 7 项研究表明, 美泊利珠单抗皮下给药, 在嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 及非奥马珠单抗适应证人群中, 可改善哮喘症状, 使 ACQ 评分小幅下降, 但相较于其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物无统计学意义。有研究^[12]显示, 美泊利珠单抗与安慰剂及其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物在改善 ACQ 方面并无显著差异, 另有研究^[18]认为美泊利珠单抗对 ACQ 的改善, 皮下给药 MD=0.42, 95%CI (0.28, 0.56), 静脉给药 MD=0.11, 95%CI (0.09, 0.32), 未达到临床显效的标准 (即以 ACQ 改善 ≥ 0.5 分为最低临床有效值)。

4 生活质量评估 4 项系统综述 /Meta 分析^[14,15,18,20]提供了生活质量评价结果, 主要使用 SGRQ 和 AQLQ 评价患者生活质量。其中 4 项^[14,15,18,20]以 SGRQ 评分衡量生活质量的研究显示, 相较于安慰剂组, 美泊利珠单抗可一定程度降低 SGRQ 评分, 且与瑞利珠单抗相比无显著差异。2 项系统综述 /Meta 分析^[15,18]报道了 AQLQ 评分, 但结论并不一致。FARNE 等^[18]在系统综述中分析发现, 相较于安慰剂, 静脉给予美泊利珠单抗对于患者的 AQLQ 评分改善无显著意义, MD=0.21, 95%CI (-0.06, 0.47)。而另一项研究^[15]则表明, 美泊利珠单抗可改善患者的生活质量, MD=0.33, 95%CI (0.11, 0.55)。

5 口服糖皮质激素及急救药物使用 3 项系统综述 /Meta 分析^[15,16,20]研究口服糖皮质激素和 / 或急救药物使用情况, 结果发现与安慰剂组相比, 使用美泊利珠单抗组可明显减少甚至停用口服糖皮质激素, 停用口服糖皮质激素 RD=1.61, 95%CI (1.07, 2.41)。但在另一项研究^[15]中, MD=-0.11, 95%CI (-0.39, 0.16), 两组并无统计学差异。一项研究^[20]报道了急救药物使用情况, 相较于安慰剂组, 美泊利珠单抗可降低抢救药的使用, 但差异并无显著意义, MD=-0.1 剂 $\cdot d^{-1}$, 95%CI (-0.35, 0.15)。

安全性方面 安全性指标主要包括严重不良事件、不良事件、心血管相关不良事件及失访的发生率, 6 项系统综述 /Meta 分析^[11,12,15,18-20]及 1 项 HTA^[25]报道了相关结果。4 项研究均表明, 相较于安慰剂组, 美泊利珠单抗无论是皮下给药还是静脉给药均可显著降低不良事件发生率。一项研究^[19]报道了美泊利珠单抗可降低心血管不良事件发生率。对于严重不良事件的发生率, 除 1 项研究^[11]表明美泊利珠单抗可降低其发生率 [RR=0.67, 95%CI (0.48, 0.92)], 其余 5 项研究^[12,15,18-20]均认为, 美泊利珠单抗与安慰剂及其他

抗 IL-5/IL-4 治疗药物相比均无显著差异。HTA 报告^[25]也表明, 美泊利珠单抗组哮喘相关不良事件发生率低于安慰剂组, 与抗 IL-5/IL-4 治疗药物组相当。

经济性方面 4 项药物经济学研究及 1 项 HTA 探究了美泊利珠单抗的经济性。新加坡 2022 年的研究^[22]结果显示, 相较于基础治疗, 美泊利珠单抗组 ICUR 为 238 195 美元 $\cdot QALY^{-1}$; 对美国人群 2017 年的研究^[23]表明, 接受美泊利珠单抗治疗可降低哮喘急性发作, ICER 为 24 626 美元, 可增加 1.53QALY, ICUR 为 386 000 美元 $\cdot QALY^{-1}$; 西班牙 2021 年的研究^[24]表明, 美泊利珠单抗无论是成本还是 QALY 均优于本瑞利珠单抗和瑞利珠单抗, 美泊利珠单抗以 5 年为时间限度的成本为 47 706.59 欧元, 本瑞利珠单抗为 50 880.06 欧元, 瑞利珠单抗为 55 512.79 欧元; 美泊利珠单抗的 QALY 为 3.406, 本瑞利珠单抗为 3.330, 瑞利珠单抗为 3.298。进一步将人群分为 ≥ 65 岁组和 ≥ 95 岁组, 在支付阈值为 2 万欧元 $\cdot QALY^{-1}$ 和 3 万欧元 $\cdot QALY^{-1}$ 时, 美泊利珠单抗在 ICUR 方面有绝对优势。另一项研究^[21]结果则显示, 以 5 年为时间限度, 本瑞利珠单抗相较于美泊利珠单抗和度普利尤单抗, 避免发作 ICER 分别节省 1 737.53 欧元和 3 076.84 欧元, 本瑞利珠单抗因低成本及高 QALY, 相较于美泊利珠单抗更具经济性。HTA 报告^[25]显示, 与基础治疗相比, 美泊利珠单抗组 ICUR 为 143 778 美元 $\cdot QALY^{-1}$, 避免发作 ICER 为 22 540 美元, 同时与奥马珠单抗相比, 美泊利珠单抗因更高的 QALY 和更低的成本而更具优势。单因素敏感性分析、情景分析及基于蒙特卡洛模拟的概率敏感性分析结果均显示, 美泊利珠单抗的价格、降低发作改善的效用及时间维度是对 ICER/ICUR 影响较大的不确定性变量。情景分析发现, 在高发病率人群中, 美泊利珠单抗的 ICUR 为 169 602 美元 $\cdot QALY^{-1}$, 在新加坡暂不具经济优势^[22]; 在西班牙意愿支付值为 3 万欧元 $\cdot QALY^{-1}$ 时, 本瑞利珠单抗较美泊利珠单抗更具经济优势^[21]; 在美国若要实现 15 万美元 $\cdot QALY^{-1}$ 的成本效用, 美泊利珠单抗至少需要降价 60%^[23]。由于以上研究均来自国外, 为进一步探究美泊利珠单抗的经济性, 未来还需要开展基于中国实际情况的药物经济学研究。

讨 论

本研究对纳入的 16 项研究进行汇总分析, 结果显示美泊利珠单抗在嗜酸性粒细胞性哮喘人群中, 相较安慰剂或标准治疗, 可显著降低哮喘急性发作、再入院率 / 入住急诊病房率, 一定程度地改善肺功能和

哮喘控制情况, 提高患者生活质量的同时降低口服糖皮质激素和抢救药物的使用, 与其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物具有相当的临床有效率和安全性。在东南亚及欧美地区, 美泊利珠单抗若降低价格可能会具有较好经济性, 但相对于奥马珠单抗及其他抗 IL-5/IL-4 治疗药物, 美泊利珠单抗在嗜酸性粒细胞性哮喘人群中有着明显的经济优势。由于缺乏我国的药物经济学研究数据, 美泊利珠单抗的治疗经济性还需进一步在中国人群加以探索。

IL-5 对于促进嗜酸性粒细胞分化、成熟、活化、迁移及存活有着重要作用^[27]。美泊利珠单抗作为抗 IL-5 单克隆抗体已被美国、欧洲和日本批准用于 SAE 的附加治疗^[28]。对于美泊利珠单抗的临床有效性和安全性, 近几年有多项研究在美泊利珠单抗对于哮喘急性发作、肺功能改善、症状控制及患者生活质量改善方面的结果基本一致, 均认为美泊利珠单抗可显著降低哮喘急性发作、再入院率/入住急诊病房率, 而对 FEV₁、ACQ 和 SGRQ 的改善存在差异, 但大致结论认为美泊利珠单抗可一定程度改善上述结局指标。造成差异的原因可能是由于改善程度未达到临床显著改善最小值 (即 SGRQ 改变达到 4 分, ACQ 和 AQLQ 改变达到 0.5 分), 即便 FEV₁ 等客观指标有所改善, 但患者对于症状好转的感受并不明显^[29]。对美泊利珠单抗与抗 IL-5/IL-4 治疗药物间的差异, 研究结论则较为统一, 均认为美泊利珠单抗相较于其他同类药物在有效性和安全性方面并无显著差异。药物经济学方面, 由于价格原因, 虽然美泊利珠单抗相较安慰剂或标准治疗更有效, 但国外研究均提示其成本过于昂贵。英国美泊利珠单抗技术评价指南中提及^[30], 美泊利珠单抗相较于本瑞利珠单抗和瑞利珠单抗更节省成本, 这与本次研究纳入的药物经济学研究结论基本一致。HTA 研究比较了存在患者群体重叠^[31]的美泊利珠单抗与奥马珠单抗, 发现美泊利珠单抗更有经济学优势。在经济学研究中, MAREQUE 等^[21]的研究与其他研究得出了不同的结论, 认为本瑞利珠单抗较美泊利珠单抗更具经济学优势, 究其原因可能有以下几方面: 该研究临床数据取自 1 篇匹配调整间接比较研究^[32], 仅纳入 2 项 RCT^[33], 而其他研究则纳入包括 SIRIUS^[34]、DREAM^[35]、MENZA^[36] 等 RCT, 同时因无法匹配平衡口服糖皮质激素的基础用量, 导致结果极可能混入一定偏倚。目前并无基于中国人群的药物经济学研究数据, 故有必要在我国人群开展药物经济学研究, 以确定美泊利珠单抗在我国的经济学价值。

本研究存在一定局限性。首先, 在有效性和安全

性方面, 因纳入了 post-hoc 系统综述 /Meta 分析, 引入了可能的混杂偏倚, 对结果可信度存在一定影响; 纳入的部分研究对嗜酸性粒细胞性哮喘人群的诊断标准存在一定差异, 且部分研究人群年龄设定为 ≥ 12 岁, 包括了儿童及成人, 可能会引入不可预知的偏倚。其次, 虽然美泊利珠单抗在改善患者自我感受方面效果不明显, 但对 FEV₁ 等客观指标改善方面确实有效, 客观指标较主观感受更具可信度, 选择主观指标作为参考的研究可能造成美泊利珠单抗临床效果被低估。然后, 在药物经济学方面, 由于成本测算涉及药品价格、医保信息和人力成本等因素, 受国情影响明显, 有无经济性的判断也需要综合考虑各国 GDP 等因素, 因此国外的药物经济学分析结果对于我国仅具有参考价值。最后, 由于语言仅限中文及英文, 本次研究剔除了一项 2016 年德语 HTA 报告, 可能造成一定信息偏倚。

美泊利珠单抗作为在我国上市的首个抗 IL-5 单抗, 对于我国 SAE 人群治疗有着巨大的潜力, 但价格原因限制了其广泛应用。随着该药进入 2023 医保谈判目录, 希望其价格有明显下降。本研究通过整合现有美泊利珠单抗的循证证据, 以 rHTA 形式进行报告, 为该药在我国的使用提前进行评估, 也为医疗机构遴选药品和临床合理用药提供参考依据。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (12): 1023-1048. Asthma Group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43 (12): 1023-1048.
- [2] HUANG K, YANG T, XU J, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394 (10196): 407-418.
- [3] CARUSO M, MORJARIA J, EMMA R, *et al.* Biologic agents for severe asthma patients: clinical perspectives and implications [J]. Intern Emerg Med, 2018, 13 (2): 155-176.
- [4] ROSALIA E, JAYMIN B M, VIRGINIA F, *et al.* Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience [J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, 12: 1-12.
- [5] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. Allergol Int, 2020, 69 (2): 178-186.
- [6] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. [EB/OL] . (2022-07-01) [2024-05-07] . <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main->

- Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf.
- [7] LOUIS R, SATIA I, OJANGUREN I, *et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults [J]. *Eur Respir J*, 2022, 15: 2101585.
- [8] NAKAMURA Y, JUN TB, HIROYUKI N, *et al.* Japanese guidelines for adult asthma 2020 [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (4) : 519–548.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, *et al.* CHEERS 2022 ISPOR good research practices task force. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations [J]. *BRIT MED J*, 2022, 22 (1) : 114.
- [10] LUGOGO N, LIU MC, PAVORD I, *et al.* Clinical effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma according to background therapy: a meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (9) : 3506–3509.
- [11] AKENROYE A, LASSITER G, JACKSON J W, *et al.* Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150 (5) : 1097–1105.
- [12] CABON Y, MOLINARI N, MARIN G, *et al.* Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47 (1) : 129–138.
- [13] RAMONELL PR, IFTIKHAR HI. Effect of anti-il5, anti-il5r, anti-il13 therapy on asthma exacerbations: a network meta-analysis [J]. *Lung*, 2020, 198 (1) : 95–103.
- [14] HUMBERT M, ALBERS FC, BRATTON DJ, *et al.* Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility [J]. *Respir Med*, 2019, 154: 69–75.
- [15] HENRIKSEN DP, BODTGER U, SIDENIUS K, *et al.* Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma—a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Clin Respir J*, 2018, 5 (1) : 1536097.
- [16] ALBERS FC, BRATTON DJ, GUNSOY NB, *et al.* Mepolizumab improves work productivity, activity limitation, symptoms, and rescue medication use in severe eosinophilic asthma [J]. *Clin Respir J*, 2022, 16 (3) : 252–258.
- [17] YANCEY SW, ORTEGA HG, KEENE ON, *et al.* Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 (4) : 1167–1175.
- [18] FARNE HA, WILSON A, POWELL C, *et al.* Anti-IL5 therapies for asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9 (9) : CD010834.
- [19] 江训盛, 周娜, 董必文, 等. 美泊利单抗治疗嗜酸性粒细胞性哮喘疗效与安全性的系统评价 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17 (1) : 6–14. JIANG XS, ZHOU N, DONG BW, *et al.* Effectiveness and safety of mepolizumab in treating eosinophilic asthma: a systematic review [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2018, 17 (1) : 6–14.
- [20] AGACHE I, BELTRAN J, AKDIS C, *et al.* Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75 (5) : 1023–1042.
- [21] MAREQUE M, CLIMENTE M, MARTINEZ-MORAGON E, *et al.* Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain [J]. *J Asthma*, 2023, 60 (6) : 1210–1220.
- [22] TAN LE, TAN W HG, AZIZ M IA, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of mepolizumab as add-on therapy to standard of care for severe eosinophilic asthma in Singapore [J]. *J Asthma*, 2022, 59 (1) : 189–199.
- [23] WHITTINGTON MD, MCQUEEN RB, OLLENDORF DA, *et al.* Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118 (2) : 220–225.
- [24] GONZALEZ-BARCALA FJ, MUNOZ-GALL X, MARISCAL E, *et al.* Cost-effectiveness analysis of anti-IL-5 therapies of severe eosinophilic asthma in Spain [J]. *J Med Econ*, 2021, 24 (1) : 874–882.
- [25] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common drug review pharmoeconomic review report for Nucala [EB/OL]. (2015–12–20) [2022–05–04]. <https://www.cda-amc.ca/mepolizumab>.
- [26] ELLIOTT HL. Post hoc analysis: use and dangers in perspective [J]. *J Hypertens*, 1996, 14 (Suppl 2) : S21–S25.
- [27] PATTERSON MF, BORISH L, KENNEDY JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review [J]. *J Asthma Allergy*, 2015, 3 (8) : 125–134.
- [28] GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use: US prescribing information [EB/OL]. (2019–06–06) [2023–03–08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761122s000lbl.pdf.
- [29] FARNE HA, WILSON A, MILAN S, *et al.* Anti-IL-5 therapies for asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7 (7) : CD010834.
- [30] National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma, technology appraisal guidance [TA431] : National Institute for Health and Care Excellence [EB/OL]. (2017–01–25) [2021–02–03]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA671>.
- [31] SARAH MC, GILLIAN S, NECDET BG, *et al.* Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison [J]. *Respir Med*, 2017, 123: 140–148.

- [32] BOURDIN A, HUSEREAU D, MOLINARI N, *et al.* Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52 (5): 1801393.
- [33] NAIR P, WENZEL S, RABE K, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (25): 2448–2458.
- [34] BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13): 1189–1197.
- [35] PAVORD ID, KORN S, HOWARTH P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9842): 651–659.
- [36] ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, *et al.* Investigators, mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13): 1198–1207.

[文章编号] 1007-7669 (2025) 04-0299-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.10

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药潜在不良药物相互作用处方调查及对策

汪 龙¹, 张 莉², 朱玲娜¹, 程 军¹

(1. 蚌埠市第三人民医院 药学部, 安徽 蚌埠 233099; 2. 蚌埠医科大学第二附属医院 药学部, 安徽 蚌埠 233004)

[关键词] 抗凝药; 药物相互作用; 循证医学; 细胞色素 P450 CYP3A4; P-糖蛋白

[摘要] 目的 分析非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 潜在不良药物相互作用 (pADIs), 促进合理用药。方法 利用医院信息系统抽取 2024 年 1 月 1 日至 5 月 31 日蚌埠市第三人民医院门诊 NOAC 联合用药处方, 鉴别 pADIs 并对其严重性进行分级; 利用合理用药软件制定精细化审方规则。结果 1 153 张 NOAC 联合用药处方中, 406 张处方发生 511 例次 pADIs, 包括达比加群酯 180 例次、利伐沙班 288 例次和阿哌沙班 43 例次, 联用药物涉及抗癫痫药物、抗血小板药物、含丹参/人参/银杏类中药和抗心律失常药物等。利伐沙班+苯巴比妥严重性分级为禁忌。精细化审方规则包括“处方拦截”规则 1 项、“警示信息提醒+双签确认”规则 10 项和“注意信息提醒”规则 8 项。结论 该院 NOAC 与其他药物存在 pADIs, 通过循证制定的精细化审方规则进行针对性干预, 能够防范用药风险。

[中图分类号] R969.2

[文献标志码] A

Investigation and countermeasure of potential adverse drug interactions of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

WANG Long¹, ZHANG Li², ZHU Ling-na¹, CHENG Jun¹

(1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu ANHUI 233099, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu ANHUI 233004, China)

[KEY WORDS] anticoagulants; drug interactions; evidence-based medicine; cytochrome P-450 CYP3A4; p-glycoprotein

[ABSTRACT] AIM To analyze the potential adverse drug interactions (pADIs) of non-vitamin K antagonist oral

[收稿日期] 2024-06-17 [接受日期] 2025-01-05

[基金项目] 蚌埠市科技创新指导类项目 (2024ZD0050)

[作者简介] 汪 龙, 男, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: wanglong811@126.com