度普利尤单抗治疗重度哮喘的快速卫生技术评估Δ

王华玉[1]*，董士超[1]，孙　伟[2]，王　莹[1#]（1.天津医科大学第二医院药学部，天津　300211；2.天津医科大学第二医院呼吸内科，天津　300211）

中图分类号　R974+.3；R562.2+5；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）06-0648-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.02

摘　要　目的　采用快速卫生技术评估（HTA）的方法，评价度普利尤单抗治疗重度哮喘的有效性、安全性和经济性，为临床治疗提供循证依据。**方法**　检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方和维普网等数据库及HTA机构官网，收集度普利尤单抗治疗重度哮喘的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。筛选文献、提取数据并评估文献质量后，对文献结果进行描述性分析。**结果**　共纳入15篇文献，包括9篇系统评价/Meta分析和6篇药物经济学研究。有效性方面，度普利尤单抗显著优于安慰剂。与其他生物制剂比较，在12岁及以上的重度哮喘患者中，对于嗜酸性粒细胞（EOS）≥300个/μL的人群，度普利尤单抗改善第1秒用力呼气容积（FEV_1）的作用排第1位，优于特泽鲁单抗、贝那利珠单抗和美泊利珠单抗；减少哮喘急性发作的作用排第2位，仅次于特泽鲁单抗；而改善哮喘控制问卷评分的作用排名比较靠后，仅优于贝那利珠单抗。对于150个/μL≤EOS＜300个/μL的人群，度普利尤单抗对哮喘急性发作的改善情况优于美泊利珠单抗，而对FEV_1的改善作用弱于贝那利珠单抗和美泊利珠单抗。安全性方面，度普利尤单抗与安慰剂及其他生物制剂的不良事件和严重不良事件发生率的差异无统计学意义，但其注射部位反应的发生率显著高于安慰剂。经济性方面，各国研究结果不一致，尚缺乏我国的研究数据。**结论**　度普利尤单抗用于重度哮喘具有良好的有效性和安全性，经济性有待基于我国医疗环境进一步研究。

关键词　度普利尤单抗；重度哮喘；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性

Dupilumab for the treatment of severe asthma: a rapid health technology assessment

WANG Huayu[1], DONG Shichao[1], SUN Wei[2], WANG Ying[1] (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Dept. of Respiratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of dupilumab in the treatment of severe asthma with rapid health technology assessment (HTA), and to provide evidence-based evidence for clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP database, and other related websites of HTA. HTA reports, systematic review/meta-analysis, and economic studies of dupilumab in the treatment of severe asthma were collected. Researchers independently identified literature, extracted data, and assessed the quality of included studies. Qualitative description was performed. **RESULTS** A total of 15 pieces of literature were included, involving 9 systematic reviews/meta-analyses and 6 economic studies. In terms of effectiveness, dupilumab was significantly better than placebo. Compared with other biological drugs, in the patients with severe asthma aged 12 years and above, for those with eosinophil (EOS) ≥300 cells/μL, dupilumab ranked first in improving forced expiratory volume in one second (FEV_1), outperforming tezepelumab, benralizumab, and mepolizumab. It ranked second in reducing acute exacerbations, surpassed only by tezepelumab, while its effect on improving asthma control questionnaire score was relatively lower, being better only than benralizumab. For those with 150 cells/μL ≤EOS＜300 cells/μL, dupilumab was superior to mepolizumab in reducing asthma exacerbation, while the effect on FEV_1 was weaker than benralizumab and mepolizumab. In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of adverse events and serious adverse events between dupilumab and placebo or other biological drugs, while the incidence of injection site reactions of dupilumab was significantly higher than placebo. In terms of cost-effectiveness, the research results of different countries were not consistent, and there was a lack of research data from China. **CONCLUSIONS** Dupilumab is an effective and safe choice in the treatment of severe asthma, and its cost-effectiveness requires further research based on China's medical environment to be determined.

KEYWORDS　dupilumab; severe asthma; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; cost-effectiveness

Δ **基金项目** 四川省自然科学基金项目（No.2023NSFSC0526）；天津医科大学第二医院青年科研基金项目（No.2023ydey30）

* **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：wanghuayu001@126.com

\# **通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：13702116521@163.com

支气管哮喘（简称“哮喘”）是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病[1]。一项在我国2010年2月至2012年8月进行的大型流行病学调查结果显示，14岁及以上青少年和成人哮喘患病率为1.24%[2]，其中重度

哮喘占7.1%[3]。在儿童哮喘患者中，约5%为重度哮喘[4]。全球哮喘防治创议（Global Initiative for Asthma，GINA）常规每年更新，对重度哮喘的定义也在变化。2020版GINA对重度哮喘的定义为即使经过第4级或第5级治疗仍不能达到控制的哮喘；2021版GINA对重度哮喘的定义做了调整，并延续至今，定义为在排除患者依从性、药物吸入技术等影响哮喘控制因素的基础上，规律使用高剂量吸入性糖皮质激素和长效β_2受体激动剂治疗3个月或以上仍无法控制的哮喘，或在上述治疗降级后失去控制的哮喘[5]。我国《支气管哮喘防治指南（2020年版）》对重度哮喘的定义与2020版GINA一致，而《重度哮喘诊断与处理中国专家共识（2024）》则与2024版GINA一致[6]。

虽然重度哮喘患者占比不高，但治疗棘手，疾病负担也较重，其相关医疗成本占哮喘患者总医疗成本的60%以上[7]。近年来，已有一些用于重度哮喘的生物制剂被研发上市，包括抗免疫球蛋白E（immunoglobulin E，IgE）单克隆抗体（奥马珠单抗）、抗白细胞介素5（interleukin 5，IL-5）单克隆抗体（美泊利珠单抗）、抗IL-5受体单克隆抗体（贝那利珠单抗）、抗IL-4受体单克隆抗体（度普利尤单抗）、抗胸腺基质淋巴细胞生成素（thymus stromal lymphopoietin，TSLP）单克隆抗体（特泽鲁单抗）等[8]。其中，度普利尤单抗能特异性地作用于IL-4受体的α亚基，抑制IL-4和IL-13的信号传导，阻断2型炎症发展，从而改善患者的肺功能，降低哮喘急性发作风险，提高生活质量[9]。2021年10月，度普利尤单抗被美国FDA批准用于6岁及以上儿童和成人哮喘患者的附加维持治疗；2023年11月，其获得我国国家药品监督管理局批准，用于12岁及以上青少年和成人哮喘患者的附加维持治疗。

鉴于度普利尤单抗上市时间较短，临床应用经验有限，价格也较高，且尚无对其进行综合评估的研究，本文采用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）的方法，评价度普利尤单抗治疗重度哮喘的有效性、安全性和经济性，以期为临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

文献纳入标准包括：（1）研究对象为符合GINA指南重度哮喘标准的患者，种族、性别和年龄等不限。（2）干预措施为包含度普利尤单抗的治疗方案，剂量和疗程不限。（3）对照措施为安慰剂、常规标准治疗（standard of care，SoC）或包含其他生物制剂的治疗方案，剂量和疗程不限。（4）结局指标包括有效性指标、安全性指标和经济性指标。其中，有效性指标包括但不限于哮喘急性发作率、第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV_1）、哮喘控制问卷（Asthma Control Questionnaire，ACQ）评分、哮喘生活质量问卷（Asthma Quality of Life Questionnaire，AQLQ）评分等；安全性指标主要包括不良事件（adverse event，AE）发生率、严重不良事件（serious adverse event，SAE）发生率等；经济性指标主要包括成本、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）、增量成本-效用比（incremental cost-utility ratio，ICUR）等。（5）研究类型包括既往发表的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

文献排除标准包括：（1）会议摘要、海报等类型的文献；（2）无法获取全文的文献；（3）重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索常用的中英文数据库和HTA机构的官方网站，包括PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方和维普网等数据库，以及国际卫生技术评估机构协作网（International Network of Agencies for Health Technology Assessment，INAHTA）、国际卫生技术评估协会（International Society for Technology Assessment in Health Care，ISTAHC）、加拿大药物和卫生技术局（the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health，CADTH）和英国国家卫生服务部卫生经济评价数据库（the UK National Health Service Economic Evaluation Database，NHS EED）等HTA网站。同时检索纳入研究的参考文献作为补充。其中，在PubMed中，以“dupilumab AND asthma AND（systematic review OR meta-analysis OR cost OR economic）”为检索式进行检索；在Cochrane Library、INAHTA、ISTAHC、CADTH和NHS EED中直接以“dupilumab”进行检索；在中文文献数据库中以“度普利尤单抗 AND 哮喘 AND（系统评价 OR meta分析 OR荟萃分析 OR成本 OR经济 OR费用）”为主题词进行检索。检索时限均从建库至2024年7月31日。语种仅限中、英文。

1.3 文献筛选和数据提取

由2位研究者独立筛选文献并提取数据。文献筛选分为剔重、初筛和复筛。提取的数据包括纳入研究的基本特征和研究结果。其中，HTA报告的基本特征包括评估机构、国家、时间、患者人群、干预与对照措施等；系统评价/Meta分析的基本特征包括第一作者及发表年份、研究方法、患者人群、干预与对照措施、纳入原始研究个数、纳入原始研究患者总数和结局指标等；药物经济学研究的基本特征包括第一作者及发表年份、国家、研究方法、研究模型、研究角度、研究时限、患者人群、干预与对照措施等。任一环节出现分歧，均通过讨论或与第3位研究者协商解决。

1.4 纳入文献质量评价

对纳入的HTA研究采用INAHTA制定的HTA清单（2007版）[10]进行文献质量评价，该清单包括14个具体条目，对每个条目，完全符合计1分，不符合或部分符合计

0分；总分10～14分为高质量，6～9分为中等质量，0～5分为低质量。对纳入的系统评价/Meta分析采用系统评价方法学质量评价工具（A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews，AMSTAR）量表（2007版）[11]进行文献质量评价，该量表包括11个具体条目，对每个条目，回答是计1分，否、不清楚或不适用均计0分；总分9～11分为高质量，5～8分为中等质量，0～4分为低质量[12]。对纳入的药物经济学研究采用卫生经济学评价报告标准2022版（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022，CHEERS 2022）量表[13]进行文献质量评价，该量表包括28个具体条目，对每个条目，完全符合计1分，部分符合计0.5分，不符合或不适用计0分；总分≥23.8分（即≥满分的85%）为优秀，19.6分≤总分＜23.8分（即满分的70%～＜85%）为良好，15.4分≤总分＜19.6分（即满分的55%～＜70%）为合格，总分＜15.4分（即＜满分的55%）为不合格[14]。

1.5 数据分析

汇总纳入研究的结果，并进行描述性分析。若某一结局指标被多篇文献报道，则根据文献质量、发表时间、纳入原始研究个数和纳入原始研究患者总数等，选取最佳数据进行描述性分析[15]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得文献139篇，剔重后获得文献131篇，阅读文题和摘要进行初筛，获得文献17篇，阅读全文进行复筛，排除无相关结果的文献2篇，最终纳入文献15篇，包括系统评价/Meta分析9篇[16－24]（中文2篇，英文7篇），药物经济学研究6篇[25－30]（均为英文），无HTA报告。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入的系统评价/Meta分析和药物经济学研究的基本特征及质量评价结果见表1、表2。15篇文献的患者人群均为诊断哮喘1年及以上，且接受了中、高剂量吸入性糖皮质激素联合1种或2种其他控制药物、联合或不联合口服糖皮质激素治疗3个月及以上但仍未控制的重度哮喘患者。其中1篇文献[16]仅纳入嗜酸性粒细胞（eosinophil，EOS）≥300个/μL的人群，而其他文献未对EOS值进行限定；但是不同文献纳入人群的年龄有所差异：文献[25－26]纳入的是成人重度哮喘患者，文献[16，19－20，22－24，27－29]为12岁及以上的重度哮喘患者，文献[17－18，21]为6岁及以上的重度哮喘患者，文献[30]为6～11岁的儿童重度哮喘患者。对9篇系统评价/Meta分析采用AMSTAR量表评价文献质量，结果显示，纳入研究的质量较好，除Ando等[22]的研究为中等质量外，其余8篇均为高质量，主要缺陷是未提供排除文献清单。对6篇药物经济学研究采用CHEERS 2022量表进行质量评价，结果显示，纳入研究的质量较高，均为优秀，主要缺陷是未制定卫生经济分析计划、未描述患者和其他受研究影响人群参与研究的方法以及患者和其他相关人群参与研究的影响。具体的质量评价条目和结果可扫描本文首页的二维码查看。

2.3 有效性评价结果

2.3.1 12岁及以上的重度哮喘患者

共有6篇文献[16，19－20，22－24]报道了该患者人群的有效性，其中2篇[23－24]是与安慰剂直接比较，其余4篇[16，19－20，22]通过网状Meta分析，对不同生物制剂进行了比较。

6篇文献均报道了哮喘急性发作率的改善情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著降低患者的哮喘急性发作率，差异有统计学意义[危险度（RR）＝0.73，95% 置信区间（CI）（0.67，0.79），P＜0.000 01][23]。不同生物制剂间的比较结果显示，对于EOS≥300个/μL的患者，在减少急性发作率方面，特泽鲁单抗最优，累积排序概率曲线下面积（surface under the cumulative ran-

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	研究方法	患者人群	干预措施vs对照措施	纳入原始研究个数	纳入原始研究患者总数	结局指标	AMSTAR评分
Nopsopon 2023[16]	网状Meta分析	12岁及以上、EOS≥300个/μL的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 贝那利珠单抗、美泊利珠单抗、特泽鲁单抗	10	9 201	①②③	9
阮俊文 2023[17]	Meta分析	6岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 安慰剂	11	3 759	①②③④⑤⑥	9
蔡宇良 2023[18]	Meta分析	6岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 安慰剂	8	2 633	①②④⑤⑥	9
Akenroye 2022[19]	网状Meta分析	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 贝那利珠单抗、美泊利珠单抗	8	6 461	①②③⑥	10
Ando 2022[20]	网状Meta分析	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 贝那利珠单抗、美泊利珠单抗、特泽鲁单抗	8	5 524	①②③④⑤	10
Zaazouee 2022[21]	Meta分析	6岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 安慰剂	13	4 482	②③⑤⑥	9
Ando 2020[22]	网状Meta分析	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 贝那利珠单抗	3	2 640	①②④⑤⑥	8
Xiong 2019[23]	Meta分析	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 安慰剂	5	3 369	①②③④⑤	10
Zayed 2019[24]	Meta分析	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs 安慰剂	4	2 992	①②⑤⑥	9

①哮喘急性发作率；②FEV_1；③ACQ评分；④AQLQ评分；⑤AE发生率；⑥SAE发生率。

表2 纳入的药物经济学研究的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	国家	研究方法	研究模型	研究角度	研究时限	患者人群	干预措施vs对照措施	CHEERS 2022评分
Ali 2024[25]	哥伦比亚	成本-效果分析	马尔可夫模型	医疗保健系统	5年	成人重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs贝那利珠单抗、美泊利珠单抗、奥马珠单抗（300、450、600 mg）	25.0
Mareque 2023[26]	西班牙	成本-效果分析	马尔可夫模型	卫生系统	5年	成人重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs贝那利珠单抗、美泊利珠单抗	27.0
Xu 2023[27]	美国	最小成本分析	最小成本模型	第三方支付者	4年	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs贝那利珠单抗、美泊利珠单抗	24.0
Tohda 2022[28]	日本	成本-效果分析	马尔可夫模型	医保支付者	终身	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗 vs贝那利珠单抗、美泊利珠单抗、奥马珠单抗	25.0
Buendia 2022[29]	哥伦比亚	成本-效用分析	马尔可夫模型	全社会	终身	12岁及以上的重度哮喘患者	度普利尤单抗+SoC vs SoC	24.0
Buendia 2022[30]	哥伦比亚	成本-效用分析	马尔可夫模型	全社会	6年	6～11岁儿童重度哮喘患者	度普利尤单抗+SoC vs SoC	24.0

king，SUCRA）为0.862，排第1或第2的概率为89%；其次为度普利尤单抗，SUCRA为0.785，排名最佳的概率为38%；美泊利珠单抗和贝那利珠单抗的SUCRA分别为0.598和0.255，排名最佳的概率分别为6%和＜1%[16]。对于150个/μL≤EOS＜300个/μL的患者，Akenroye等[19]对SUCRA值进行的排序结果显示，减少哮喘急性发作率的排序依次为贝那利珠单抗、度普利尤单抗和美泊利珠单抗，而药物两两间比较差异均无统计学意义；而Ando等[22]的研究结果则显示，在减少哮喘急性发作率方面，度普利尤单抗优于贝那利珠单抗，差异有统计学意义[RR＝0.51，95%CI（0.29，0.92），P＝0.02]。

6篇文献均报道了FEV_1的改善情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著改善患者的FEV_1，差异有统计学意义[标准化均数差（SMD）＝4.29，95%CI（2.78，5.81），P＜0.000 01][23]。在生物制剂中，对于EOS≥300个/μL的患者，度普利尤单抗改善FEV_1的作用最优，SUCRA为0.905，排第1或第2的概率为95%；特泽鲁单抗、贝那利珠单抗和美泊利珠单抗的SUCRA分别为0.815、0.492和0.288，排名最佳的概率分别为34%、2%和＜1%[16]。对于150个/μL≤EOS＜300个/μL的患者，SUCRA值排序依次为贝那利珠单抗、美泊利珠单抗和度普利尤单抗[19]。

有4篇文献[16,19-20,23]报道了ACQ评分情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可使ACQ评分显著降低，差异有统计学意义[SMD＝－4.39，95%CI（－7.30，－2.60），P＜0.000 1][23]。在生物制剂中，美泊利珠单抗改善ACQ评分的作用最优，SUCRA为0.945，其后依次为特泽鲁单抗、贝那利珠单抗和度普利尤单抗，SUCRA分别为0.743、0.520和0.289[20]；对于EOS≥300个/μL的患者，排序略有不同，美泊利珠单抗仍为最优，SUCRA为0.774，其后依次为特泽鲁单抗、度普利尤单抗和贝那利珠单抗，SUCRA分别为0.729、0.682和0.314[16]。

有3篇文献[20,22-23]报道了AQLQ评分情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可使AQLQ评分显著上升，差异有统计学意义[SMD＝4.39，95%CI（1.44，7.34），P＝0.004][23]。在生物制剂中，特泽鲁单抗、贝那利珠单抗和度普利尤单抗改善AQLQ评分的SUCRA分别为0.939、0.543和0.516[20]。

2.3.2　6岁及以上的重度哮喘患者

共有3篇文献[17-18,21]报道了该患者人群的有效性，均为与安慰剂进行直接比较的Meta分析。其中，有2篇文献[17-18]报道了哮喘急性发作率的改善情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著降低哮喘急性发作率，差异有统计学意义[RR＝0.48，95%CI（0.40，0.57），P＜0.01][17]。3篇文献均报道了FEV_1的改善情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著改善患者的FEV_1，差异有统计学意义[均数差（MD）＝0.51，95%CI（0.31，0.71），P＜0.01][17]。有2篇文献[17,21]报道了ACQ评分情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可使ACQ评分显著降低，差异有统计学意义[MD＝－0.32，95%CI（－0.43，－0.21），P＜0.01][17]。有2篇文献[17-18]报道了AQLQ评分情况。结果显示，与安慰剂相比，度普利尤单抗可使AQLQ评分显著上升，差异有统计学意义[MD＝0.32，95%CI（0.20，0.44），P＜0.01][17]。

2.4　安全性评价结果

2.4.1　12岁及以上的重度哮喘患者

共有5篇文献[19-20,22-24]报道了该患者人群的安全性。其中，有4篇[20,22-24]报道了AE发生率情况，有3篇[19,22,24]报道了SAE发生率情况。结果显示，度普利尤单抗与安慰剂的AE和SAE发生率差异均无统计学意义，比较值分别为[RR＝1.00，95%CI（0.96，1.04），P＝0.748][23]和[RR＝1.05，95%CI（0.80，1.38），P＝0.76][24]。对于常见的AE，两组在流感、上呼吸道感染或支气管炎发生率等方面差异无统计学意义，但是，度普利尤单抗的注射部位反应发生率更高，差异有统计学意义[RR＝1.91，95%CI（1.41，2.59），P＜0.000 1][24]。度普利尤单抗与贝那利珠单抗之间的AE和SAE的发生率差异均无统计学意义，比较值分别为[OR＝1.023，95%CI（0.668，1.526），P＝0.96]和[OR＝1.319，95%CI（0.768，2.265），P＝ 0.32][22]。生物制剂的安全性排序依次为美泊利珠单抗、特泽鲁单抗、度普利尤单抗和贝那利珠单抗，SUCRA分别为0.684、0.665、0.577和0.487，但各组间差异无统计学意义[20]。

2.4.2　6岁及以上的重度哮喘患者

共有3篇文献[17-18,21]报道了该患者人群的AE和SAE发生率情况。结果显示，度普利尤单抗与安慰剂的AE和SAE发生率差异均无统计学意义，比较值分别为[RR＝0.98，95%CI（0.95，1.02），P＝0.44]和[RR＝1.01，95%CI（0.76，1.35），P＝0.93][21]。对于常见的AE，两组在流感、上呼吸道感染或支气管炎发生率等方面的差异无统计学意义，但是，度普利尤单抗的注射部位反应发生率更高，差异有统计学意义[RR＝1.73，95%CI（1.37，2.19），P＜0.000 1][21]。

2.5　经济性评价结果

纳入的6篇药物经济学研究[25-30]从不同国家的不同角度出发，评估了度普利尤单抗与其他生物制剂或安慰剂相比，在不同年龄重度哮喘患者中的经济性，各研究结果不完全一致。

对于成人重度哮喘患者，共纳入2篇药物经济学文献[25-26]。Ali等[25]从哥伦比亚医疗保健系统角度进行了研究，结果显示，与美泊利珠单抗、贝那利珠单抗和奥马珠单抗（450、600 mg）相比，度普利尤单抗可获得更多的质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs），而付出的总成本更低，具有经济性；而与奥马珠单抗（300

mg）相比，度普利尤单抗不具有经济性，其ICER为200 653美元/QALY，高于3倍哥伦比亚人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）的意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值。Mareque等[26]从西班牙卫生系统角度进行了研究，结果显示，贝那利珠单抗、美泊利珠单抗、度普利尤单抗可分别获得52.21、51.39、51.30 QALYs，总成本分别为56 093.77、59 280.45、62 991.76欧元，与贝那利珠单抗和美泊利珠单抗相比，度普利尤单抗不具有经济性。

对于12岁及以上的重度哮喘患者，共纳入3篇经济学文献[27-29]。Xu等[27]从美国第三方支付者角度进行了研究，结果显示，贝那利珠单抗使用2年和4年期间每位患者的总医疗成本分别为41 904、77 697美元，度普利尤单抗分别为50 197、97 223美元，美泊利珠单抗则分别为53 408、105 599美元。因此，与贝那利珠单抗相比，度普利尤单抗成本更高，不具有经济性；但与美泊利珠单抗相比，度普利尤单抗更经济。Tohda等[28]从日本医保支付者角度进行了研究，结果显示，与贝那利珠单抗相比，度普利尤单抗可使每位患者多获得0.17 QALY，而总费用减少2 316 832日元；与美泊利珠单抗相比，度普利尤单抗可使每位患者多获得0.61 QALY，虽然总费用增加619 179日元，但ICER为1 010 921日元/QALY，低于5 000 000日元/QALY的WTP阈值；与奥马珠单抗相比，度普利尤单抗可使每位患者多获得0.44 QALY，但治疗总费用增加4 714 658日元，ICER为10 802 368日元/QALY，明显高于WTP阈值。因此，与贝那利珠单抗和美泊利珠单抗相比，度普利尤单抗更经济；但与奥马珠单抗相比，度普利尤单抗不具有经济性。Buendía等[29]从哥伦比亚全社会角度进行了研究，结果显示，度普利尤单抗+SoC组与SoC组的成本分别为平均每位患者5 719美元和1 214美元，健康获益分别为4.06和3.97 QALYs。因此，度普利尤单抗的ICER为50 160美元/QALY，高于19 000美元/QALY的WTP阈值，不具有经济性。

对于6～11岁儿童重度哮喘患者，共纳入1篇药物经济学研究[30]。该研究从哥伦比亚全社会角度评估了在SoC基础上，增加度普利尤单抗治疗的经济性。结果显示，度普利尤单抗+SoC组与SoC组每位患者每周期的总贴现成本平均值分别为379和19美元，健康获益分别为0.85和0.84 QALY。因此，度普利尤单抗的ICER为24 660美元/QALY，高于5 180美元/QALY的WTP阈值，不具有经济性。

3 讨论

近年来，已有多个用于治疗哮喘的生物制剂获批上市，其中，在我国已上市的有奥马珠单抗、美泊利珠单抗和度普利尤单抗，贝那利珠单抗和特泽鲁单抗分别于2017年和2021年在美国上市，但尚未在我国获批上市。为了使评估结果更全面，本文未限定对照组生物制剂的品种。国内外指南[1,5]和专家共识[6]推荐，生物制剂可作为附加治疗用于经第4级治疗仍不能控制的重度哮喘。对于度普利尤单抗，2024版GINA推荐其用于6岁及以上的重度嗜酸性粒细胞性/2型哮喘或需要口服糖皮质激素维持治疗的哮喘患者（A级证据）[5]。欧洲呼吸学会/美国胸科学会推荐其作为成人重度嗜酸性粒细胞性哮喘和重度糖皮质激素依赖性哮喘患者的附加疗法（有条件的推荐）[31]。我国《支气管哮喘防治指南（2020年版）》推荐其用于EOS≥150个/μL或呼出气一氧化氮＞25 μg/L的重度哮喘患者（C级证据）[1]。目前，我国尚未批准其用于6～11岁的哮喘患者，但为了使评估结果更全面，本文未对纳入患者的年龄进行限定。

FEV_1是肺通气功能指标，可反映气道阻塞的严重程度，阻塞程度越重，其值越低；ACQ评分可用于评价哮喘控制情况，得分越低表明过去1周内哮喘控制更好；AQLQ是哮喘生活质量评分量表，得分越高表明过去2周内哮喘控制更好[32]。从结果可以看出，有效性方面，各研究结果基本一致。对于12岁及以上的重度哮喘患者，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著降低患者的哮喘急性发作率和ACQ评分、显著提升患者的FEV_1和AQLQ评分。对于EOS≥300个/μL的人群，度普利尤单抗改善FEV_1的作用排第1，优于特泽鲁单抗、贝那利珠单抗和美泊利珠单抗；其减少哮喘急性发作率的作用排第2，不如特泽鲁单抗；其改善ACQ评分的作用排名比较靠后，仅优于贝那利珠单抗。对于150个/μL≤EOS＜300个/μL的人群，在哮喘急性发作率方面，度普利尤单抗优于美泊利珠单抗，而与贝那利珠单抗相比，文献[19,22]结果不一致，考虑主要原因是Ando等[22]的研究年份相对较早，纳入的原始研究数较少，文献质量也较低，因此，结果可能存在偏倚；在FEV_1方面，度普利尤单抗的作用弱于贝那利珠单抗和美泊利珠单抗。对于6岁及以上的重度哮喘患者，与安慰剂相比，度普利尤单抗可显著降低患者的哮喘急性发作率和ACQ评分、显著提升患者的FEV_1和AQLQ评分。

安全性方面，各研究结果一致。无论对12岁及以上还是对6岁及以上的重度哮喘患者，度普利尤单抗与安慰剂及其他生物制剂的AE和SAE发生率的差异均无统计学意义。但是，度普利尤单抗注射部位反应的发生率显著高于安慰剂。除注射部位反应外，其最常见的AE还包括鼻咽炎和支气管炎等，而最常见的SAE为严重哮喘发作和肺炎[33]。

经济性方面，尚缺乏我国的研究数据。哥伦比亚的研究发现，在SoC基础上，增加度普利尤单抗作为附加治疗不具有经济性。而度普利尤单抗与其他生物制剂相比较的经济性，各研究结果不一致。本课题组考虑主要是因为每个国家的经济状况不同，WTP阈值高低不等、药品定价也因地而异，而且研究角度、研究年份、具

体对照药物及文献质量高低等也略有差异所造成的。

综上所述，度普利尤单抗对于重度哮喘具有良好的有效性和安全性，经济性有待基于我国医疗环境进一步研究。同时，本文也存在一定的局限性：首先，本文为rHTA，对数据仅作描述性分析，而且由于缺乏头对头研究的直接证据，与其他生物制剂比较的数据均来源于网状Meta分析，因此，研究结果可能具有一定的局限性；其次，该药在我国获批时间尚短，临床应用经验有限，因此仍需进一步观察其在真实世界的疗效和安全性；最后，纳入的经济学研究均为国外的研究，其研究结果对我国的参考价值有限，可能无法反映药物在我国的经济性，提示相关学者应尽快开展基于我国医疗环境的药物经济学研究。

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 Thoracic Society. Guidelines for bronchial asthma prevention and management：2020 edition[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2020，43(12)：1023-1048.

[2] LIN J T，WANG W Y，CHEN P，et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China：the CARE study[J]. Respir Med，2018，137：48-54.

[3] 王文雅，林江涛，周新，等. 我国＞14岁重症哮喘患者的临床特征和患病危险因素[J]. 中华医学杂志，2020，100(14)：1106-1111.
WANG W Y，LIN J T，ZHOU X，et al. A survey on clinical characteristics and risk factors of severe asthma in China[J]. Natl Med J China，2020，100(14)：1106-1111.

[4] BUSH A，FITZPATRICK A M，SAGLANI S，et al. Difficult-to-treat asthma management in school-age children[J]. J Allergy Clin Immunol Pract，2022，10(2)：359-375.

[5] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL].(2024-05-22)[2024-08-31]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.

[6] Chronic Airway Disease Professional Committee of China Medical Education Association，China Asthma Alliance. China expert consensus on diagnosis and treatment of severe asthma：2024[J]. Natl Med J China，2024，104(20)：1759-1789.

[7] ISRAEL E，REDDEL H K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults[J]. N Engl J Med，2017，377(10)：965-976.

[8] 袁胜芳，宋宁，王布，等. 成人重度支气管哮喘生物靶向治疗研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(4)：376-379.
YUAN S F，SONG N，WANG B，et al. Research progress of biological target therapy for adult severe bronchial asthma[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2020，43(4)：376-379.

[9] LE FLOC'H A，ALLINNE J，NAGASHIMA K，et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab，an IL-4Rα antibody，is required to broadly inhibit type 2 inflammation[J]. Allergy，2020，75(5)：1188-1204.

[10] 嵇承栋，朱琳懿，万悦竹，等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读[J]. 中国循证医学杂志，2016，16(3)：369-372.
JI C D，ZHU L Y，WAN Y Z，et al. An introduction of reporting checklist of health technology assessment developed by the International Network of Agencies for Health Technology Assessment[J]. Chin J Evid Based Med，2016，16(3)：369-372.

[11] 熊俊，陈日新. 系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J]. 中国循证医学杂志，2011，11(9)：1084-1089.
XIONG J，CHEN R X. An introduction to a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews/meta-analysis：AMSTAR[J]. Chin J Evid Based Med，2011，11(9)：1084-1089.

[12] 张苏贤，张天嵩. 中西医结合治疗非小细胞肺癌系统评价/Meta分析方法学质量评价[J]. 中国循证医学杂志，2016，16(10)：1231-1235.
ZHANG S X，ZHANG T S. Methodological quality assessment of systematic reviews and meta-analysis in fields of integrated Chinese-western therapy for non-small cell lung cancer[J]. Chin J Evid Based Med，2016，16(10)：1231-1235.

[13] HUSEREAU D，DRUMMOND M，AUGUSTOVSKI F，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement：updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Value Health，2022，25(1)：3-9.

[14] 徐欢欢，苏鹏丽，郭文勇，等. 近十年中成药药物经济学研究文献分析及质量评价[J]. 中国药物经济学，2023，18(11)：5-10，16.
XU H H，SU P L，GUO W Y，et al. Pharmacoeconomics research literature analysis and quality evaluation of Chinese patent medicine in recent ten years[J]. China J Pharm Econ，2023，18(11)：5-10，16.

[15] 柯义君，王威，黄灿，等. 维立西呱治疗心力衰竭有效性、安全性及经济性的快速卫生技术评估[J]. 中国药房，2024，35(15)：1818-1824.
KE Y J，WANG W，HUANG C，et al. Rapid health technology assessment of the efficacy，safety and cost-effectiveness of vericiguat in the treatment of heart failure[J]. China Pharm，2024，35(15)：1818-1824.

[16] NOPSOPON T，LASSITER G，CHEN M L，et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab，benrali-

zumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(3): 747-755.

[17] 阮俊文, 周建荣, 刘惟优, 等. 度普利尤单抗治疗支气管哮喘疗效和安全性的Meta分析[J]. 临床荟萃, 2023, 38(10): 869-877.
RUAN J W, ZHOU J R, LIU W Y, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of dupilumab on the treatment of bronchial asthma[J]. Clin Focus, 2023, 38(10): 869-877.

[18] 蔡宇良. 度普利尤单抗在治疗支气管哮喘中的疗效与安全性的Meta分析[D]. 广州: 广东医科大学, 2023.
CAI Y L. Meta-analysis of efficacy and safety of dupilumab in the treatment of bronchial asthma[D]. Guangzhou: Guangdong Medical University, 2023.

[19] 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.e12.

[20] 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.

[21] ZAAZOUEE M S, ALWARRAQI A G, MOHAMMED Y A, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 992731.

[22] ANDO K, TANAKA A, SAGARA H. Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 889.

[23] XIONG X F, ZHU M, WU H X, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 108.

[24] ZAYED Y, KHEIRI B, BANIFADEL M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Asthma, 2019, 56(10): 1110-1119.

[25] ALI A, GARCÍA E, TORRES-DUQUE C A, et al. Cost-effectiveness analysis of dupilumab versus omalizumab, mepolizumab, and benralizumab added to the standard of care in adults with severe asthma in Colombia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2024, 24(3): 361-374.

[26] 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.

[27] XU X, SCHAEFER C, SZENDE A, et al. A cost comparison of benralizumab, mepolizumab, and dupilumab in patients with severe asthma: a US third-party payer perspective[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2023, 29(11): 1193-1204.

[28] TOHDA Y, MATSUMOTO H, MIYATA M, et al. Cost-effectiveness analysis of dupilumab among patients with oral corticosteroid-dependent uncontrolled severe asthma in Japan[J]. J Asthma, 2022, 59(11): 2162-2173.

[29] BUENDÍA J A, PATIÑO D G. Cost-utility analysis of dupilumab add on therapy versus standard therapy in adolescents and adults for severe asthma in Colombia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2022, 22(4): 575-580.

[30] BUENDÍA J A, PATIÑO D G. Dupilumab in children with moderate-to-severe asthma: a cost utility analysis[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(10): 2313-2319.

[31] HOLGUIN F, CARDET J C, CHUNG K F, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline[J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1900588.

[32] 齐军, 吴倩, 李森, 等. 哮喘控制问卷与哮喘生命质量问卷在哮喘患者中的应用价值研究[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(3): 174-176.
QI J, WU Q, LI S, et al. Application value of the asthma control questionnaire and asthma quality of life questionnaire in patients with asthma[J]. Int J Respir, 2014, 34(3): 174-176.

[33] 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.

（收稿日期：2024-09-23　修回日期：2025-01-15）
（编辑：刘明伟）