

# 广东省复合吸入制剂临床快速综合评价专家共识

(广东省药学会 2023 年 3 月 21 日发布)

## 一、药品临床综合评价背景

慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 和支气管哮喘 (哮喘) 是临床上最常见的慢性气道疾病, 2017 年全球患病率分别达 3.9% 和 3.6%, 并呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。在我国, 成人 COPD 发病率为 8.6%, 患病人数约 1 亿<sup>[2]</sup>, 哮喘成人发病率为 4.2%, 患病人数达 4570 万人<sup>[3]</sup>。慢性气道疾病成为继心血管疾病和肿瘤之后全球第三大致死性疾病, 给社会、家庭和个人带来了巨大的负担。

吸入制剂是一类药械组合制剂, 此类制剂将药物以溶液、粉末或者混悬液的形式装载在特殊的吸入装置中, 由使用者通过口腔吸入后达到肺部产生局部作用。其最大的优点就是可以在肺部快速吸收, 避免首关消除。吸入制剂已成为临床指南推荐用于治疗哮喘和 COPD 的首选给药途径。然而, 吸入制剂的医疗效果不仅依赖药物本身, 还与吸入装置息息相关<sup>[4]</sup>。就吸入制剂装置内药物而言, 临床吸入制剂分为单药和复合吸入制剂, 其中复合制剂按照作用机制主要分为三类, 分别是吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS)+长效 $\beta_2$ 受体激动剂 (long-acting beta2-agonist, LABA) 复合制剂; LABA+长效抗胆碱能药物 (long-acting antimuscarinic antagonist, LAMA) 复合制剂, 也称双支气管舒张剂; 以及 LABA+LAMA+ICS 即三联复合制剂。不同作用机制的复合制剂满足不同的临床适应证。

目前, 吸入装置可分为干粉吸入剂、气雾剂、喷雾剂和吸入溶液等。吸入装置的差异又导致药物剂量的限制、药物在肺部的沉积率和效果、以及药物副作用等方面的不同。另外, 吸入装置操作的难易程度, 会显著影响患者依从性; 装置操作不当或不一致也会显著影响药物在肺部的沉积率; 患者群体在年龄、呼吸系统状态和训练方面间的差异也会极大影响治疗效果<sup>[5]</sup>。

由于复合吸入制剂的药物机制的多样性和吸入装置的复杂性, 目前尚

未见对其开展药品临床综合评价的报道，且缺乏统一标准。为此，广东省药学会组织临床及药学专家特制定本复合吸入制剂临床快速综合评价专家共识，以帮助临床医生和药师全面评价该类药物的特点，达到合理指导用药的效果。鉴于中国已上市的原研 ICS+LABA 复合制剂、双支气管舒张剂和三联复合制剂各项研究数据比较完整，本共识分别以这三类作为评价代表，作为评价方法学的案例展现，旨在为各医疗机构后续开展复合吸入制剂临床快速综合评价提供依据。

## 二、药品临床快速综合评价的方法及资料来源

本共识参考 2020 年《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》，以下简称《快速指南》<sup>[6]</sup>，采用百分制量化评估，制定药品评价与遴选的量化评分（详见表 1），从药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等五个维度对复合吸入制剂进行综合评价，以期为医院决策者遴选药物和临床合理使用药物提供科学依据。此外，经专家组多次讨论，本共识在《快速指南》的基础上对部分评分指标进行了细化及修改，使评分内容更满足临床应用需求。

为保证药品信息的真实、公正、客观，本共识的数据收集来源于以下资料及平台：（1）药学特性、安全性通过检索药品国内外说明书、药品注册资料、国家药品监督管理局网站、中英文数据库（PubMed、Micromedex、UpToDate、CNKI 等）获得。（2）药品有效性通过查阅药智数据、医脉通、MCDEX 等指南检索工具获得。（3）药品价格通过查询“广东省药品电子交易平台”挂网价格获得。（4）国家医保和基本药物情况通过《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022 年）》<sup>[7]</sup>及《国家基本药物目录（2018 年）》<sup>[8]</sup>获得。（5）药品的市场信息及生产企业的信息通过查阅美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）、日本药品与医疗器械管理局（PMDA）及国家药品监督管理局（NMPA）网站发布的药品信息、2021 年全球 TOP50 制药企业排行榜<sup>[9]</sup>和工信部 2021 年度中国医药工业百强榜<sup>[10]</sup>获得。

## 三、药品临床快速综合评价指标和细则

### （一）药学特性（24 分）

主要从药品的适应证（3 分）、药理作用（3 分）、体内过程（3 分）、药

剂学与使用方法（14分）、一致性评价（1分）共5个方面考察待评价药品药学特性，考虑到吸入装置自身特性差异、患者能否正确操作吸入装置和治疗依从性是吸入治疗的重要影响因素，因此在药剂学与使用方法部分从《快速指南》的6分增加到14分；由于此次评价的药品均为原研/参比药品，此项得分均无差异，一致性评价从5分降为1分。这部分总分从20分增加到24分。

对《快速指南》中药剂学与使用方法部分的“给药频次适宜”这一指标进行分值调整。由于服药次数影响患者的依从性，依从性不佳导致药物未到达目标剂量，会造成对疾病的控制效果不佳。因此，本共识增大给药频次适宜所占的评分权重。具体为：给药频次每日1次（2分），给药频次每日2次（1分）。

将《快速指南》中“使用方便”这一指标细化为药物递送效率高（3分）、装置易正确操作（3分）、装置有无计数指示（2分）这三个条目，从而突出不同装置特性对吸入治疗的影响差异。

## （二）有效性（24分）

重点考察待评价药品在临床指南、专家共识等相关权威专业资料中给出的推荐级别。国家卫生行政部门颁布的诊疗规范具有法律效应，但是更新慢、发布滞后，且本共识遴选评价的药品有的近三年才上市，临床以参考指南和专家共识为主，因此此部分评分删去了快速指南中在诊疗规范推荐的得分，只评价临床指南和专家共识中的证据级别，以符合复合吸入制剂在临床应用的实际特点。由于药品有效性是循证证据的重要指标，它可帮助决策者有效公平地分配卫生保健和其他医疗资源，促进医疗服务公平性，获得财政保护和更好的健康结局，因此此部分总分从《快速指南》推荐的20分增加到24分。

## （三）安全性（20分）

重点考察待评价药品在临床应用的安全属性，主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文（CTCAE-V5.0）分级（7分）、特殊人群（7分）、药物相互作用（3分）和其他（3分）共4个方面进行考察。

## （四）经济性（14分）

本共识只纳入原研/参比制剂作为评价对象，使用“所评价药品日均治疗

费用（百分位）”作为经济性评价标准。由于药品经济性受医保政策影响较大，价格存在动态调整，且具有经济性优势的药品评分较高可能会掩盖其 在其他四个属性中的劣势，经专家组多次讨论后，本共识降低了经济性的 权重，由《快速指南》中的 20 分降为 14 分，并设置每区间分数差异为 1 分。

### （五）其他属性（18 分）

考察待评价药品国家医保、国家基本药物目录的收录情况，贮藏条件， 药品效期，全球使用情况，生产企业状况共 6 个方面的属性。其中，国家 医保目录每年更新调整、不同地区医保政策不同，本属性受政策影响较大， 因此得分由 5 分调整为 3 分，设置每区间分数差异为 0.5 分。

经专家组多次讨论，本共识在《快速指南》的基础上进行了细化及修 改，使评分内容更满足临床应用需求。修改意见是基于德尔菲法问卷调研 36 位药学专家的意见并进行投票产生（专家权威系数为 0.831， $\geq 0.70$  表示 权威度高），并计算每个条目评分的  $\bar{x}$ （均值）、 $s$  值（标准差）、 $CV$  值（变 异系数）， $R$  值（不重要百分比）等。最终，5 条修改意见达成共识（ $x \geq 3.6$  分， $CV < 0.25$ ， $R < 50\%$ ）。医疗机构药品临床快速综合评价量化记录表见 表 1。

表 1 医疗机构药品临床快速综合评价量化记录表

指标体系及权重系数	细则（指标信息和数据来源）
<b>一、药学特性（24）</b>	
适应证（3）	3 临床必需，首选 2 临床需要，次选 1 可选药品较多
药理作用（3）	3 临床疗效确切，作用机制明确 2 临床疗效确切，作用机制尚不十分明确 1 临床疗效一般，作用机制不明确
体内过程（3）	3 体内过程明确，药动学参数完整 2 体内过程基本明确，药动学参数不完整 1 体内过程尚不明确，无药动学相关研究

药理学和使用方法 (14)	1 主要成分及辅料明确
	2 剂型适宜
	1 给药剂量便于掌握
	2 给药频次适宜
	3 药物递送效率高
	3 装置易正确操作
	2 装置其他特性 (便携、读数指示等)
一致性评价 (1)	1 原研药品/参比药品
	0.5 通过一致性评价的仿制药品
	0 非原研或未通过一致性评价药品
二、有效性 (24)	
	24 国际权威诊疗指南
	20 国内指南 I 级推荐(A 级证据 20,B 级证据 19,C 级证据 18,其他 17)
	16 国内指南 II 级及以下推荐(A 级证据 16,B 级证据 15,C 级证据 14,其他 13)
	12 专家共识推荐
	8 以上无推荐
三、安全性 (20)	
不良反应分级或 CTCAE 分级 (7)	7 症状轻微, 无需治疗或 CTC1 级
	6 症状较轻, 需要干预或 CTC2 级
	5 症状明显, 需要干预或 CTC3 级
	4 症状严重, 危及生命或 CTC4-5 级, 发生率<0.1%
	3 症状严重, 危及生命或 CTC4-5 级, 发生率(0.1%~1%)
	2 症状严重, 危及生命或 CTC4-5 级, 发生率(>1%~10%)
	1 症状严重, 危及生命或 CTC4-5 级, 发生率>10%
特殊人群 (7) (可多选)	2 儿童可用
	1 老人可用
	1 孕妇可用

	1 哺乳期妇女可用
	1 肝功能异常可用
	1 肾功能异常可用
药物相互作用所致不良 反应 (3)	3 轻中度: 一般无需调整用药剂量 2 重度: 需要调整剂量 1 禁忌: 禁止在同一时段使用
其他 (3) (可多选)	1 不良反应均为可逆性 1 无致畸、致癌 1 无特别用药警示
四、经济性 (14)	
所评价药品日均治疗费 用 (百分位数)	14 最低 P20% 13 P20%~40%区间 12 P40%~60%区间 11 P60%~80%区间 10 P80%~100%区间
五、其他属性 (18)	
国家医保 (3)	3 国家医保甲类,且没有支付限制条件 2.5 国家医保甲类,有支付限制条件 2 国家医保乙类/国家谈判药品,且没有支付限制条件 1.5 国家医保乙类/国家谈判药品,有支付限制条件 1 不在国家医保目录
基本药物 (3)	3 在《国家基本药物目录》,没有△要求 2 在《国家基本药物目录》,有△要求 1 不在《国家基本药物目录》
贮藏条件 (3)	3 常温贮藏 2.5 常温贮藏,避光或遮光 2 阴凉贮藏 1.5 阴凉贮藏,避光或遮光 1 冷藏/冷冻贮藏

药品有效期 (3)	3	>36 个月
	2	24~36 个月
	1	<24 个月
全球使用情况 (3)	3	美国、欧洲、日本均已上市
	2	美国或欧洲或日本上市
	1	美国、欧洲、日本均未上市
生产企业状况 (3)	3	生产企业为世界销量前 50 制药企业 (美国制药经理人)
	2	生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜
	1	其他企业

注：“△”号表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价

#### 四、ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价

##### (一) 药学特性评分

评价范围：此部分评价的药品是已在国内外广泛上市的 ICS+LABA 复合制剂：沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂、布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂、倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂，本次评价只纳入原研/参比制剂作为评价对象。具体品种情况见表 2。

表 2 关于 ICS+LABA 复合制剂国内现有原研/参比制剂品种

中文商品名	英文商品名	中文通用名	英文通用名	装置	生产厂家
舒利迭气雾剂	Seretide/ Advair	沙美特罗替卡松气雾剂	Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Aerosol	传统 pMDI	葛兰素 史克
舒利迭粉吸入剂	Seretide /Advair	沙美特罗替卡松粉吸入剂	Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for Inhalation	DPI	葛兰素 史克

信必可都保	Symbicort Turbuhaler	布地奈德福 莫特罗吸入 粉雾剂	Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation	DPI	阿斯利 康
启尔畅	Foster	倍氯米松福 莫特罗吸入 气雾剂	Beclometasone Dipropionate and Formoterol Inhalation Aerosol	传统 pMDI	凯西

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂

### 1. 适应证评分

根据药品说明书，沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂 50 µg/100 µg、50 µg/250 µg 规格、布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 80 µg/4.5 µg 规格、倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂的适应证为哮喘。沙美特罗替卡松粉吸入剂 50 µg/500 µg 规格、布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 160 µg/4.5 µg 和 320 µg/9.0 µg 规格的适应证为哮喘和 COPD。

2022 版全球哮喘防治倡议、全球哮喘管理和预防策略（Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2022）<sup>[11]</sup>推荐：ICS-福莫特罗为哮喘治疗的首选控制及缓解药物。因此，布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂为哮喘临床首选；虽然沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 COPD 适应证已获批，但根据国际权威诊疗指南慢性阻塞性肺疾病全球倡议（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD）2023<sup>[12]</sup>，无论是 COPD 的初始药物治疗还是随访期药物治疗，均取消了对 ICS+LABA 推荐，因此 ICS+LABA 非 COPD 临床首选，综上，布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂为哮喘临床首选得 3 分，其余两药均得 2 分。

### 2. 药理作用评分

4 个药品临床疗效确切，作用机制明确，均得 3 分。

### 3. 体内过程评分

参考药品说明书，布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂、倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂体内过程明确，药动学参数完整为 3 分；沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂说明书未能完整描述体内过程，药动学参数不完整得 2 分。

#### 4. 药剂学与使用方法评分

沙美特罗替卡松气雾剂、布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂、倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂主要成分及辅料成分明确，得 1 分；沙美特罗替卡松粉吸入剂缺少辅料成分信息，得 0.5 分。4 个药品均为吸入制剂、每日 2 次，每次 1 吸/揆。剂型适宜，均得 2 分。剂量便于掌握，均得 1 分。给药频次均得 1 分。

常见吸入装置的特性包括三个方面，药物递送效率、装置操作和便携、读数指示等特性。根据《稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识》<sup>[13]</sup>提供的数据，见表 3。

表 3 常见吸入装置药物递送特性比较

特性	传统 pMDI	共悬浮技术 pMDI	pMDI+储雾罐	DPI	SMI
<b>药物递送</b>					
肺部沉积率 (%)	9~20	38~48	10~44	10~28	45~52
微细颗粒含量 (%)	26~44	61~69	同 pMDI	7~35	66~75
口咽部沉积率 (%)	71~82	52~61	4~31	50~80	15~24
气溶胶持续时间 (s)	0.15~0.36	同 pMDI	-	-	1.5
气溶胶运行速度 (m/s)	5.1~8.4	同 pMDI	-	-	0.8
剂量重复性好	√	√	√	×	√

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂，SMI 为软雾吸入剂

药物递送效率包括肺部沉积率 (%)、微细颗粒含量 (%)、口咽部沉积率 (%)、气溶胶持续时间 (s) 等。高肺部沉积率有助于吸入更多的药物，软雾吸入剂 (soft mist inhaler, SMI) 优于共悬浮压力定量装置 (pressurized metered dose inhaler, pMDI) 优于干粉吸入剂 (dry powder inhaler, DPI)。

药物颗粒大小是影响肺部沉积率的重要因素。一般认为理想的药物颗粒粒径为 2~5  $\mu\text{m}$ ，SMI 释放的软雾中约 66%~75% 为微细颗粒 ( $\leq 5.8 \mu\text{m}$ )，共悬浮技术 pMDI 装置释放的气溶胶有 61%~69% 为微细颗粒 (1~5  $\mu\text{m}$ )，而传统 pMDI 仅为 26%~44%，同样也可以得出此项下 SMI 优于共悬浮 pMDI 优于 DPI；口咽部沉积率低，可减少药物在口咽部的损耗；COPD 患者中老年患者居多，气溶胶持续时间长有利于患者协同吸入。因此，综合来看，吸入装置的药物递送速率比较：SMI > 共悬浮技术 pMDI > DPI/pMDI。因此我们定义：在药物递送效率方面，SMI 可得 3 分，共悬浮 pMDI 得 2 分，其余得 1 分。在 ICS+LABA 复合制剂中，沙美特罗替卡松气雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂为传统 pMDI 吸入装置，沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂为 DPI 吸入装置。4 个药品均得 1 分。

吸入装置在操作性方面的重要特性包括吸气流速低、手口协同要求低、吸气同步驱动和无需摇匀，根据《稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识》<sup>[13]</sup>提供的数据，见表 4。

表 4 常见吸入装置操作特性比较

特性	传统 pMDI	共悬浮技术 pMDI	pMDI+ 储雾罐	DPI	SMI
<b>装置操作</b>					
吸气流速 (L/min)	10~30	10~30	10~30	20~60	10~30
手口协同要求低	×	×	√	√	√
吸气同步驱动	×	×	×	√	×
无需摇匀	×	×	×	√	√

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂，SMI 为软雾吸入剂

吸气流速综合以上四个特性，吸入装置的可操作性如下：DPI/SMI > pMDI + 储雾罐 > 传统、共悬浮技术 pMDI。考虑到 pMDI 均可以加储雾罐，因此 DPI/SMI > pMDI。定义 DPI 和 SMI 得 3 分，pMDI 得 2 分。沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂均得 3 分，沙美特罗替卡松气雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂均得 2 分。

吸入装置的其他特性包括不受湿度影响、无抛射剂、有计数器、便于

携带这几个方面<sup>[13]</sup>，根据表 5：

表 5 常见吸入其他操作特性比较

特性	传统 pMDI	共悬浮技术 pMDI	pMDI+ 储雾罐	DPI	SMI
其他特性					
不受湿度影响	√	√	√	×	√
无抛射剂	×	×	×	√	√
便于携带	√	√	×	√	√
有计数器	×	√	×	√	√

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂，SMI 为软雾吸入剂

综合比较得出：SMI > pMDI/DPI > pMDI + 储雾罐。因此，此特性 4 个药品均得 1 分。

### 5. 一致性评价评分

4 个药品均为原研药品/参比制剂得 1 分。具体打分情况见表 6。

表 6 ICS+LABA 复合制剂药学特性评分

药学特性 (24 分)	评 分 标 准	沙美特罗替卡松 气雾剂	沙美特罗替 卡松粉吸入 剂	布地奈德福莫特 罗吸入粉雾剂	倍氯米松 福莫特罗 吸入气雾 剂
		舒利迭气雾剂	舒利迭粉吸 入剂	信必可都保	启尔畅
		60 揿/瓶	60 泡/盒	60 吸/支	120 揿/瓶
		25μg/125μg (沙 美特罗/丙酸氟 替卡松)	50μg/100μg 50μg/250μg 50μg/500μg	80μg/4.5μg 160μg/45μg 320μg/9.0 μg	100μg/ 6μg (丙 酸倍氯米 松/富马酸 福莫特罗)

适	临床必需，首选	3			3	3
应	临床需要，次选	2	2	2		
证	可选药品较多	1				
药	临床疗效确切，作	3	3	3	3	3
理	用机制明确					
作	临床疗效确切，作	2				
用	用机制尚不十分明确					
	临床疗效一般，作	1				
	用机制不明确					
体	体内过程明确，药	3			3	3
内	动力学参数完整					
过	体内过程基本明	2	2	2		
程	确，药动学参数不					
	完整					
	体内过程尚不明	1				
	确，无药动学相关					
	研究					
药	主要成分及辅料	1	1	0.5	1	1
剂	明确					
学	剂型适宜	2	2	2	2	2
和	给药剂量便于掌	1	1	1	1	1
使	握					
用	给药频次适宜	2	1	1	1	1
方	药物递送效率高	3	1	1	1	1
法	装置易正确操作	3	2	3	3	2
	装置其他特性（便	2	1	1	1	1
	携、读数指示等）					
一	原研药品/参比药	1	1	1	1	1

致 品				
性 通过一致性评价	0.			
评 的仿制药品	5			
价 非原研或未通过	0			
一致性评价药品				
药学特性评分	17	17.5	20	19

## (二) 有效性评分

### 1. 证据等级

国际权威诊疗指南、哮喘防治金标准，GINA 2022<sup>[11]</sup>推荐 ICS+福莫特罗为 12 岁以上青少年和成人哮喘首选缓解药物，因此布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂均得 24 分。支气管哮喘防治指南（2020 年版）<sup>[14]</sup>指出 ICS+LABA 具有协同的抗炎和平喘作用，可获得相当于或优于加倍剂量 ICS 的疗效，并可增加患者的依从性、减少大剂量 ICS 的不良反应，尤其适合于中至重度慢性持续哮喘患者的长期治疗（证据等级 A），因此沙美特罗替卡松气雾剂和沙美特罗替卡松粉吸入剂均得 20 分。具体打分情况见表 7。

表 7 ICS+LABA 复合制剂有效性评分

权威资料	国际权威诊疗指南	评分标准			
		沙美特罗替卡松气雾剂	沙美特罗替卡松粉吸入剂	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂	倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂
推荐	国际权威诊疗指南	24		24	24
	国内指南 I 级推荐 (A 级证据 20, B 级证据 19, C 级证据	20	20	20	

18,其他 17)				
国内指南 II 级及以 下推荐(A 级证据 16,B 级证据 15,C 级证据 14,其他 13)	16			
专家共识推荐	12			
以上均无推荐	8			
有效性评分	20	20	24	24

### (三) 安全性评分

#### 1. 不良反应分级或 CTCAE 分级评分

此类药品常见不良反应主要表现为口腔和咽喉念珠菌病等（参考说明书）。4 个 ICS+LABA 复合制剂的不良反应症状较轻，属于不良反应事件评价标准（CTCAE）1 级，无需临床干预，得分均为 7 分。

#### 2. 特殊人群评分

表 8 特殊人群用药打分规则

特殊人群	细则	评分标准
儿童（2 分）	可用	2
	经验有限、无临床资料	1
	无证据，有潜在不良影响或不可用	0
妊娠（1 分）	可用	1
	获益大于风险可用	0.8
	慎用，妊娠 C 级或缺乏证据	0.5
	不可用、避免使用	0
哺乳期妇女 （1 分）	可用	1
	获益大于风险，才可用	0.8
	慎用，妊娠 C 级	0.5
	不可用、避免使用	0
肝、肾功能异常	不用调整剂量	1

(1分)	轻中度损伤可用；重度损伤，缺乏证据	0.8
	中重度慎用或尚未研究或证据不足	0.5
	不可用	0

### (1) 儿童

沙美特罗替卡松气雾剂规定了12岁以上青少年的用法，没有规定儿童用法，不得分；沙美特罗替卡松粉吸入剂，4-12岁儿童可用，得2分；80 $\mu$ g/4.5 $\mu$ g规格的布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂6-12岁儿童可用，160 $\mu$ g/4.5 $\mu$ g和320 $\mu$ g/9 $\mu$ g规格，不推荐儿童使用，故得1分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂，不建议18岁以下使用，不得分。

### (2) 老年人群

4个药品在老年人群中使用时，无需调整剂量，均得1分。

### (3) 孕妇

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂、倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂的说明书中均指出：孕妇使用数据有限，在预期获益超过潜在风险的情况下，才可使用本品治疗，故得0.8分。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂，美国说明书明确指出该药为妊娠分级为C级，得0.5分。

### (4) 哺乳期妇女

哺乳期妇女仅在预期受益大于潜在风险时考虑使用本品，故4个药均得0.8分。

### (5) 肝功能异常人群

沙美特罗替卡松气雾剂和沙美特罗替卡松粉吸入剂，尚无有关在肝脏受损的患者中使用本品的数据。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂说明书指出：福莫特罗主要通过肝脏代谢清除，故严重肝硬化患者的药物暴露量估计会增加。此4个药均得0.5分。

### (6) 肾功能异常人群

沙美特罗替卡松气雾剂和沙美特罗替卡松粉吸入剂均无需对肾功能受损患者调整剂量，故得1分；布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂，尚无肾损伤患者使用该药的资料，得0.5分。

## 3. 药物相互作用所致不良反应评分

参考药品说明书。沙美特罗替卡松气雾剂和沙美特罗替卡松粉吸入剂应避免与利托那韦合用，得1分；布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂与CYP3A4的强抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮和HIV蛋白酶抑制剂）会显著增加布地奈德的血药浓度，应避免合并使用，得1分。倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂没有明确应避免使用的药物，得3分。

#### 4. 其他评分

4个药品的不良反应均可逆，得1分。药品说明书中的动物实验数据显示大剂量使用时有致畸、致癌的可能，故均得0.5分。参考国家药监局不良反应中心向外发布的药物警戒信息：加拿大和欧盟对沙美特罗替卡松和布地奈德福莫特罗有黑框警示<sup>[15-19]</sup>，得0分，倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂没有黑框警示，得1分。具体打分情况见表9。

表9 ICS+LABA 复合制剂安全性评分

安全性 (20分)	沙美特罗 沙美特 布地奈德 倍氯米松			
	评分 标准	替卡松气 雾剂	罗替卡 松粉吸 入剂	福莫特罗福莫特罗 吸入粉雾吸入气雾 剂 剂
症状轻微，无需治疗或CTC1级	7	7	7	7
症状较轻，需要干预或CTC2级	6			
不良反应分级或CTCAE分级				
症状明显，需要干预或CTC3级	5			
症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率<0.1%	4			
症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率0.1%-1%	3			
症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率>1%-10%	2			

	症状严重, 危及生命或CIC4-5级, 发生率>10%	1				
特殊人群 (可多选)	儿童可用	2	0	2	1	0
	老人可用	1	1	1	1	1
	孕妇可用	1	0.8	0.8	0.5	0.8
	哺乳期妇女可用	1	0.8	0.8	0.8	0.8
	肝功能异常可用	1	0.5	0.5	0.5	0.5
	肾功能异常可用	1	1	1	0.5	0.5
药物相互作用所致不良反应	轻度: 一般无需调整用药剂量	3				3
	重度: 需要调整剂量	2				
	禁忌: 禁止在同一时段使用	1	1	1	1	
其他 (可多选)	不良反应均为可逆性	1	1	1	1	1
	无致畸、致癌	1	0.5	0.5	0.5	0.5
	无特别用药警示	1	0	0	0	1
	安全性评分		13.6	15.6	13.8	16.1

#### (四) 经济性评分

由于经济性评分受政策影响最大, 且具有经济性优势的药品评分较高可能会掩盖其其他四个属性中的劣势, 因此经济性权重不宜太高, 故将经济性最高分定为 14 分, 所评价药品按照日均治疗费用的百分位设置 5 个区间, 每个区间相差 1 分。因各 ICS+LABA 复合制剂规格不同, 故对 4 个 ICS+LABA 以指南中“中等强度”疗效对应药品日均剂量及说明书日均治疗哮喘剂量为参考, 标定同等药效的药物日均使用量, 4 个 ICS+LABA 标定后治疗日剂量分别为: 沙美特罗替卡松气雾剂 100 $\mu$ g/500  $\mu$ g, 沙美特罗替卡松粉吸入剂 100  $\mu$ g/500  $\mu$ g, 布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 640  $\mu$ g/18  $\mu$ g, 倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂 200  $\mu$ g/12  $\mu$ g。价格均以原研药评价, 根据广东省药品电子交易平台挂网价格计入, 取值保留小数点后两位, 沙美特罗替卡松气雾剂 5.10 元/日, 沙美特罗替卡松粉吸入剂 6.43 元/日, 布地奈德

福莫特罗吸入粉雾剂 9.79 元/日，倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂 7.37 元/日。价格由低到高排列，取百分位数，沙美特罗替卡松气雾剂最低，为 P40%~60% 区间，得 12 分；沙美特罗替卡松粉吸入剂为 P60%~80% 区间，得 11 分；布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂为 P80%~100% 区间，得 10 分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂为 P60%~80% 区间，得 11 分。

注：沙美特罗替卡松气雾剂，按照 25 μg/125 μg，60 揆/瓶，每盒价格 76.56 元，2 揆/次，2 次/日计算；沙美特罗替卡松粉吸入剂，有 3 个规格，按照中等规格 50 μg/250 μg，60 吸/盒，每盒价格 193 元，1 吸/次，2 次/日计算；布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂，有 3 个规格，按照规格 320 μg/9 μg，60 吸/支，每盒价格 293.76 元，按照说明书要求按需使用，中等强度 1 吸/次，2 次/日计算；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂 100 μg/6 μg，120 揆/瓶，每盒价格 221.61 元，2 揆/次，2 次/日计算。具体打分情况见表 10。

表 10 ICS+LABA 复合制剂经济性评分

经济性 (14 分)	评分标准	沙美特罗替卡松气雾剂	沙美特罗替卡松粉吸入剂	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂	倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂
		最低 P20%		14	
所评价药品日均治疗费用 (百分位)	P20%~40% 区间		13		
	P40%~60% 区间	12	12		
	P60%~80% 区间	11	11		11
	P80%~100% 区间			10	
经济性评分		12	11	10	11

## (五) 其他属性

### 1. 国家医保评分

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂、布地奈德福莫特

罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂都属于国家医保乙类药品，且无支付限制条件，均得 2 分。

## 2. 基本药物评分

布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂在《国家基本药品目录》且没有△要求，得 3 分；其他 3 种 ICS+LABA 类药物均不在《国家基本药品目录》，得 1 分。

## 3. 贮藏条件评分

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂需要不超过 30℃的环境下密闭保存，均得 3 分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂在分发给患者前需要在 2~8℃贮存（不超过 18 个月），在分发给患者后需在 25℃以下贮存（不超过 3 个月），对贮藏温度有较高的要求，考虑到前期低温冷藏，仅可得 1 分。

## 4. 药品有效期评分

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂的有效期限均为 24 个月，均得 2 分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂有效期为 21 个月，得 1 分。

## 5. 全球使用情况评分

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂均已在美国、欧洲和日本上市，得 3 分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂在欧洲上市，尚未在美国和日本上市，得 2 分。

## 6. 生产企业状况评分

沙美特罗替卡松气雾剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂的生产企业均为世界销量前 50 制药企业（美国制药经理人），得 3 分；倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂的生产企业为其他，得 1 分。具体打分情况见表 11。

表 11 ICS+LABA 复合制剂其他属性评分

		评 分 标 准	沙美特 罗替卡 松气雾 剂	沙美特 罗替卡 松粉吸 入剂	布地奈 德福莫 特罗吸 入粉雾 剂	倍氯米 松福莫 特罗吸 入气雾 剂
其他属性 (18 分)	国家医保 国家医保甲类, 且没有支付限制条件	3				
	国家医保甲类, 有支付限制条件	2.5				
	国家医保乙类/国家谈判药品, 且没有支付限制条件	2	2	2	2	2
	国家医保乙类/国家谈判药品, 有支付限制条件	1.5				
	不在国家医保目录	1				
基本药物	在《国家基本药物目录》, 没有△要求	3			3	
	在《国家基本药物目录》, 有△要求	2				
	不在《国家基本药物目录》	1	1	1		1
贮藏条件	常温贮藏	3	3	3	3	3
	常温贮藏, 避光或遮光	2.5				
	阴凉贮藏	2				
	阴凉贮藏, 避光或遮光	1.5				
	冷藏/冷冻贮藏	1				
药品有效	>36 个月	3				

期	24~36个月	2	2	2	2
	<24个月	1			1
全球使用情况	美国、欧洲、日本均已上市	3	3	3	3
	美国或欧洲或日本上市	2			2
	美国、欧洲、日本均未上市	1			
生产企业状况	生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人）	3	3	3	3
	生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜	2			
	其他企业	1			1
其他属性得分		14	14	16	10

本共识评价的药品为在国内广泛上市的4个原研ICS+LABA复合制剂，各维度评价结果见表12。

表12 ICS+LABA复合制剂评价得分结果

评价维度	沙美特罗替卡松气雾剂	沙美特罗替卡松粉吸入剂	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂	倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂
药学特性	17	17.5	20	19
有效性	20	20	24	24
安全性	13.6	15.6	13.8	16.1
经济性	12	11	10	11
其他属性	14	14	16	10

## 五、双支气管舒张剂临床快速综合评价

评价范围：本部分评价的药品是已在国内外广泛上市的双支气管舒张剂吸入制剂（LABA+LAMA）：茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂、乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂、格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂，本次评价只纳入原研/参比制剂作为评价对象。具体品种情况见表 13。

表 13 关于双支气管舒张剂国内现有原研/参比制剂品种

中文商品名	英文商品名	中文通用名	英文通用名	装置	生产厂家
杰润	Ultibro	茛达特罗 格隆溴铵 吸入粉雾剂	Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Powder for Inhalation	DPI	诺华制药
思合华	Spiolto Respimat	噻托溴铵 奥达特罗 吸入喷雾剂	Tiotropium Bromide and Olodaterol Hydrochloride Inhalation Spray	SMI	勃林格 殷格翰
欧乐欣	Anoro	乌美溴铵 维兰特罗 吸入粉雾剂	Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate Powder for Inhalation	DPI	葛兰素 史克
百沃平 令畅	Bevespi Aerosphere	格隆溴铵 福莫特罗 吸入气雾剂	Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol	共悬浮 pMDI	阿斯利 康

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂，SMI 为软雾吸入剂

### （五）药学特性评分

#### 1. 适应证评分

4 个药品的适应证均为 COPD，临床广泛使用，为临床必需，均得 3 分。

## 2. 药理作用评分

4 个药品临床疗效确切，作用机制明确，均得 3 分。

## 3. 体内过程评分

4 个药品体内过程明确，吸收、分布、代谢、消除的药动学参数完整，均得 3 分。

## 4. 药剂学与使用方法评分

4 个药品主要成分及辅料成分明确，均得 1 分。茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂每日 1 次、每次 1 吸，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂每日 1 次、每次 2 喷，3 个药品给药频次适宜，均得 2 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂每日 2 次、每次 2 吸，给药频次较多，得 1 分。4 个药品均为吸入制剂，剂型适宜及剂量便于掌握，均得 3 分。

茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂为 DPI 吸入装置，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂为 SMI 吸入制剂，格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂为共悬浮技术 pMDI 吸入装置。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4. 药剂学与使用方法评分中对吸入装置的药物递送速率比较： $SMI > \text{共悬浮技术 pMDI} > \text{DPI/pMDI}$ ，分别赋 3 分，2 分和 1 分。茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂装置为 DPI，均得 1 分；噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂是 SMI 装置，得 3 分，格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂装置为共悬浮技术 pMDI，得 2 分。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4. 药剂学与使用方法评分中对吸入装置的可操作性比较： $\text{DPI/SMI} > \text{pMDI}$ 。DPI 和 SMI 得 3 分，pMDI 得 2 分。格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂属于 pMDI 得 2 分，其余 3 个药品均得 3 分。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4. 药剂学与使用方法评分中对吸入装置的其他特性（便携、读数指示、环保）比较： $SMI > \text{pMDI/DPI}$ ，分别赋 2 分，1 分。因此噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂得 2 分，其余 3 个药品均得 1 分。

## 5. 一致性评价评分

4 个药品均为原研药品/参比制剂得 1 分。

具体打分情况见表 14。

表 14 双支气管舒张剂药学特性评分

药学特性 (24 分)	评分标准	茛达特罗格隆溴	噻托溴铵奥	乌美溴铵维	格隆溴铵
		铵吸入粉雾剂	达特罗吸入	兰特罗吸入	福莫特罗
		杰润	思合华	欧乐欣	百沃平令
		30 粒/盒	60 喷/瓶	30 吸/盒	120 揆/罐
		110 $\mu$ g/50 $\mu$ g	2.5 $\mu$ g/2.5 $\mu$ g	62.5 $\mu$ g/25 $\mu$ g	7.2 $\mu$ g/5 $\mu$ g
		(马来酸茛达特	(噻托铵/奥	(乌美溴铵/	(格隆铵/
		罗/格隆溴铵)	达特罗)	三苯乙酸维	富马酸福
				兰特罗)	莫特罗)
适应证	临床必需, 首选	3	3	3	3
	临床需要, 次选	2			
	可选药品较多	1			
药理学作用	临床疗效确切, 作用机制明确	3	3	3	3
	临床疗效确切, 作用机制尚不十分明确	2			
	临床疗效一般, 作用机制不明确	1			
体内过程	体内过程明确, 药动学参数完整	3	3	3	3

程	体内过程基本明确,药动学参数不完整	2				
	体内过程尚不明确,无药动学相关研究	1				
药	主要成分及辅料明确	1	1	1	1	1
剂	剂型适宜	2	2	2	2	2
学	给药剂量便于掌握	1	1	1	1	1
和	给药频次适宜	2	2	2	2	1
使	药物递送效率高	3	1	3	1	2
用	装置易正确操作	3	3	3	3	2
方	装置其他特性(便携、读数指示等)	2	1	2	1	1
法						
(						
可						
多						
选)						
一	原研药品/参比药品	1	1	1	1	1
致	通过一致性评价的仿制药品	0.5				
性	非原研或未通过一致性评价药品	0				
评						
价						
	药学特性评分		21	24	21	20

## （二）有效性评分

### 1. 证据等级

在以往的稳定期 COPD 综合管理策略中，国际权威诊疗指南 GOLD 在 2011 年提出了 ABCD 综合评估方案，建议根据患者症状和急性加重风险来进行个体化评估。后来基于对人群和医院就诊的 COPD 患者研究数据，发现高风险、症状少的 C 组患者比例较少，因此 GOLD 2023<sup>[12]</sup>将原有的 C、D 组合并为 E 组，明确 E 组评估与呼吸困难和 CAT 症状评分无关，对于既往 1 年中发生  $\geq 2$  次中度急性加重和（或） $\geq 1$  次住院的高风险人群共同归为 E 组统一管理。在初始药物治疗中，对于 B 组患者，LABA+LAMA 是唯一推荐；对于 E 组患者，推荐 LABA+LAMA 和 LABA+LAMA+ICS 三联复合制剂。

在随访期药物治疗中，对于持续呼吸困难或长效支气管扩张剂单药治疗疗效不佳、急性加重的患者，建议同时使用 LABA+LAMA，但 GOLD 2023<sup>[12]</sup>相较于 GOLD 之前的版本，不再推荐呼吸困难患者使用 LABA+ICS 和 LABA+LAMA+ICS 三联治疗。对于使用 LABA+LAMA 治疗后症状无改善的患者，建议更换吸入装置或使用其他成分的双支气管舒张剂。

中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组发布的慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 修订版）<sup>[20]</sup>中，指出 COPD 初始治疗方案推荐，B 组 COPD 患者若 CAT  $> 20$  分，推荐起始使用 LAMA+LABA 联合治疗；D 组 COPD 患者根据情况可选择 LAMA 或 LAMA+LABA 或 ICS+LABA 或 ICS+LAMA+LABA，若 CAT  $> 20$  分，则推荐首选双支气管舒张剂联合治疗。

ATS 临床实践指南指出对于呼吸困难和运动不耐受的患者，相较于 LAMA 或 LABA，更推荐初始治疗使用 LABA+LAMA<sup>[21]</sup>。

4 个药品均得 24 分。具体打分情况见表 15。

表 15 双支气管舒张剂药理学特性评分

		茛达特罗 吸入粉雾 剂	噻托溴铵 吸入喷雾 剂	噻托溴铵 吸入喷雾 剂	格隆溴铵 吸入气雾 剂
有效性 (24 分)					
权威资料	国际权威诊疗指南	24	24	24	24
推荐	国内指南 I 级推荐(A 级证据 20,B 级证据 19,C 级证据 18,其他 17)	20			
	国内指南 II 级及以下推荐(A 级证据 16,B 级证据 15,C 级证据 14,其他 13)	16			
	专家共识推荐	12			
	以上均无推荐	8			
有效性评分		24	24	24	24

### (三) 安全性评分

#### 1. 不良反应分级或 CTCAE 分级评分

茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂最常见的不良反应是上呼吸道感染；乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂常见引起鼻咽炎，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂引起的不良反应有鼻咽炎，但不明确。格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂常见不良反应主要表现为焦虑、头痛、头晕、口干、恶心、尿路感染等（参考说明书）。这 4 个双支气管舒张剂不良反应症状较轻，属于不良反应事件评价标准（CTCAE）1 级，无需临床干预，得分均为 7 分。

#### 2. 特殊人群评分

##### (1) 儿童

尚无茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂和

格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂在 18 岁以下儿童和青少年中用于 COPD 适应证的研究资料，均得 1 分；乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂不适用于儿童，不得分。

### **(2) 老年人群**

4 个药品在老年人群中使用时均无需调整剂量，得 1 分。

### **(3) 孕妇**

茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂，说明书指出，只有在患者预期受益超过对胎儿的潜在风险时，才可在妊娠期间应用本品，得 0.8 分；孕妇应避免使用噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂，故得 0 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂妊娠分级为 C 级，得 0.5 分。

### **(4) 哺乳期妇女**

茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂，哺乳期妇女仅在预期受益大于潜在风险时考虑使用本品，故这 3 个药均得 0.8 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂，哺乳期妇女慎用，得 0.5 分。

### **(5) 肝功能异常人群**

茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂在轻中度肝损患者中可用，在重度肝损中缺乏数据，均得 0.8 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂未开展肝功能异常人群的研究，富马酸福莫特罗经肝代谢清除，肝损会导致蓄积，密切监测肝病患者，得 0.5 分。

### **(6) 肾功能异常人群**

茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂在轻中度肝损患者中可用、无需调整剂量，在重度肝损中缺乏数据，得 0.8 分；噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂在肾功能异常患者中使用均无需调整剂量，得 1 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂对肾功能异常人群未开展研究，对于重度肾功能损害（肌肝清除率 $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）或需要透析的终末期肾病患者，只有当预期获益超过潜在风险，才可以考虑使用本品，得 0.8 分。

## **3. 药物相互作用所致不良反应评分**

参考药品说明书，此类药物不得用于未使用 ICS 的哮喘患者，除此之

外，没有报道药物相互作用所致不良反应，均得 3 分。

#### 4. 其他评分

4 个药品的不良反应均可逆，得 1 分；药品说明书中的动物实验数据显示大剂量使用时有致畸、致癌的可能，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂的非临床研究中，认为仅在充分超过最大人体暴露下观察到了致畸致癌效应，提示对临床使用无影响，故均得 0.5 分；均无黑框警示，得 1 分。具体打分情况见表 16。

表 16 双支气管舒张剂药理学特性评分

安全性 (20 分)	评分 标准	茚达特罗格隆 溴铵吸入粉雾 剂	噻托溴铵 奥达特罗 吸入喷雾 剂	乌美溴 铵维兰 特罗吸 入粉雾 剂	格隆 溴铵 福莫 特罗 吸入 气雾 剂
症状轻微，无需治疗 或 CTC1 级	7	7	7	7	7
症状较轻，需要干预 或 CTC2 级	6				
症状明显，需要干预 或 CTC3 级	5				
症状严重，危及生命或 CTC45 级，发生率<0.1%	4				
症状严重，危及生命或 CTC45 级，发生率0.1%~1%	3				
症状严重，危及生命或 CTC45 级，发生率> 1%~10%	2				
症状严重，危及生命或	1				

CTC4-5级, 发生率>10%						
	儿童可用	2	1	1	0	1
特殊人群	老人可用	1	1	1	1	1
	孕妇可用	1	0.8	0	0.8	0.5
(可多选)	哺乳期妇女可用	1	0.8	0.8	0.8	0.5
	肝功能异常可用	1	0.8	0.8	0.8	0.5
	肾功能异常可用	1	0.8	1	1	0.8
药物相互作用所致不良反应	轻中度：一般无需调整用药剂量	3	3	3	3	3
	重度：需要调整剂量	2				
	禁忌：禁止在同一时段使用	1				
	其他					
(可多选)	不良反应均为可逆性	1	1	1	1	1
	无致畸、致癌	1	0.5	0.5	0.5	0.5
	无特别用药警示	1	1	1	1	1
安全性评分			17.7	17.1	16.9	16.8

#### (四) 经济性评分

所评价药品价格均根据广东省药品电子交易平台挂网价格计入，取值保留小数点后两位，双支气管舒张剂属于哮喘控制药物，每日固定剂量给药，见前面药剂学和使用方法评分的给药剂量。茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂，每盒价格 229.50 元，治疗费用 7.65 元/日，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂每盒价格 722.92 元，治疗费用为 24.10 元/日，乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂每盒价格 219 元，治疗费用为 7.30 元/日，格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂每盒价格 192 元，治疗费用为 6.40 元/日。价格由低到高排列，取百分位数，茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂、格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂均为 P20%~40%区间，得 13 分；噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂为 P80%~100%，得 10 分。经济性评分具体打分情况见表 17。

表 17 双支气管舒张剂经济性评分

经济性 (14 分)	评分标准	茛达特罗	噻托溴	乌美	格隆溴
		吸入粉雾剂	铵奥达特罗吸入喷雾剂	溴铵特罗吸入粉雾剂	铵福莫特罗吸入气雾剂
最低 P20%	14				
P20%~40%区间	13	13		13	13
P40%~60%区间	12				
P60%~80%区间	11				
P80%~100%区间	10		10		
经济性评分		13	10	13	13

### (五) 其他属性评分

#### 1. 国家医保评分

噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂不在国家医保目录，得 1 分。另三个药均属于国家医保目录中的协议期内谈判药品，其中，茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂限中重度 COPD，得 1.5 分；格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂限 COPD，也得 1.5 分。

#### 2. 基本药物评分

所评价 4 个双支气管舒张剂药物均不在国家基本药物目录，得 1 分。

#### 3. 贮藏条件评分

所评价 4 个双支气管舒张剂药物均在室温保存，无需冷藏冷冻，得 3 分。

#### 4. 药品有效期评分

茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂、格隆

溴铵福莫特罗吸入气雾剂的有效期均为 24 个月，得 2 分；噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂有效期为 36 个月，也得 2 分。

### 5. 全球使用情况评分

所评价 4 个双支气管舒张剂药物均已在美国、欧洲和日本上市，得 3 分。

### 6. 生产企业状况评分

所评价 4 个双支气管舒张剂药物的生产企业均为世界销量前 50 制药企业，得 3 分。具体打分情况见表 18。

表 18 双支气管舒张剂其他属性评分

其他属性（18 分）		评分标准	茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂	噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂	乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂	格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂
国家医保	国家医保甲类,且没有支付限制条件	3				
	国家医保甲类,有支付限制条件	2.5				
	国家医保乙类/国家谈判药品,且没有支付限制条件	2				
	国家医保乙类/国家谈判药品,有支付限制条件	1.5	1.5		1.5	1.5
	不在国家医保目录	1		1		
基本药物	在《国家基本药物目录》，没有△要求	3				
	在《国家基本药物目录》，有△要求	2				
	不在《国家基本药物目录》	1	1	1	1	1

贮藏条件	常温贮藏	3	3	3	3	3
	常温贮藏，避光或遮光	2.5				
	阴凉贮藏	2				
	阴凉贮藏，避光或遮光	1.5				
	冷藏/冷冻贮藏	1				
药品有效期	>36个月	3				
	24~36个月	2	2	2	2	2
	<24个月	1				
全球使用情况	美国、欧洲、日本均已上市	3	3	3	3	3
	美国或欧洲或日本上市	2				
	美国、欧洲、日本均未上市	1				
生产企业状况	生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人）	3	3	3	3	3
	生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜	2				
	其他企业	1				
	其他属性得分		13.5	13	13.5	13.5

表 19 双支气管舒张剂评价得分结果

评价维度	茛达特罗格隆 溴铵吸入粉雾 剂	噻托溴铵奥达特 罗吸入喷雾剂	乌美溴铵维 兰特罗吸入 粉雾剂	格隆溴铵福莫 特罗吸入气雾 剂
药学特性	21	24	21	20
有效性	24	24	24	24
安全性	17.7	17.1	16.9	16.8
经济性	13	10	13	13
其他属性	13.5	13	13.5	13.5

## 六、三联复合制剂临床快速综合评价

### (一) 药学特性评分

评价范围：本共识评价的药品是已在国内外广泛上市的三联复合吸入制剂（LABA+LAMA+ICS）：布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂，本次评价只纳入原研/参比制剂作为评价对象。具体品种情况见表 20。

表 20 三联复合制剂国内现有原研/参比制剂品种

中文商品名	英文商品名	中文通用名	英文通用名	装置	生产厂家
倍择瑞	Breztri	布地格福吸入气雾剂	Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol	共悬浮 pMDI	阿斯利康
全再乐	Trelegy Ellipta	氟替美维吸入粉雾剂	Fluticasone Furoate, Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate Powder for Inhalation	DPI	葛兰素史克

注：pMDI 为加压定量吸入剂，DPI 为干粉吸入剂

#### 1. 适应证评分

两药均用于治疗 COPD，为临床广泛使用，均得 3 分。

#### 2. 药理作用评分

两药临床疗效确切，作用机制明确，均得 3 分。

#### 3. 体内过程评分

两药体内过程明确，吸收、分布、代谢、消除的药动力学参数完整，均得 3 分。

#### 4. 药剂学与使用方法评分

两药主要成分及辅料成分明确，均得 1 分。氟替美维吸入粉雾剂每日 1

次、每次1吸，给药频次适宜，得2分；布地格福吸入气雾剂每日2次、每次2吸，给药频次较多，得1分。两药均为吸入制剂，剂型适宜及剂量便于掌握，均得3分。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4.药剂学与使用方法评分中对吸入装置的药物递送速率比较：SMI > 共悬浮技术 pMDI > DPI/pMDI，分别赋3分，2分和1分。在三联复合制剂中，布地格福吸入气雾剂为共悬浮技术 pMDI 吸入装置得2分，氟替美维吸入粉雾剂装置为 DPI，得1分。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4.药剂学与使用方法评分中对吸入装置的可操作性比较：DPI/SMI > pMDI。DPI 和 SMI 得3分，pMDI 得2分。氟替美维吸入粉雾剂得3分，布地格福吸入气雾剂得2分。

根据前文 ICS+LABA 复合制剂临床快速综合评价 4.药剂学与使用方法评分中对吸入装置的其他特性（便携、读数指示、环保）比较：SMI > pMDI/DPI，pMDI、DPI 赋1分。两药均为1分。

### 5. 一致性评价评分

4个药品均为原研药品/参比制剂，得1分。具体打分情况见表21。

表 21 三联复合制剂药学特性评分

药学特性（24分）		评分	布地格福吸入气雾剂	氟替美维吸入粉雾剂
		标准		
			倍择瑞	全再乐
			120 揿/瓶、56 揿/瓶，	30 吸/盒
			160μg/7.2μg/4.8μg	100μg/62.5μg/25μg
			（布地奈德/格隆铵/富	（糠酸氟替卡松/乌美
			马酸福莫特罗）	溴铵/三苯乙酸维兰特
				罗）
适应证	临床必需，首选	3	3	3
	临床需要，次选	2		
	可选药品较多	1		
药理作	临床疗效确切，作用	3	3	3

用	机制明确			
	临床疗效确切，作用	2		
	机制尚不十分明确			
	临床疗效一般，作用	1		
	机制不明确			
体内过 程	体内过程明确，药动	3	3	3
	学参数完整			
	体内过程基本明确，	2		
	药动学参数不完整			
	体内过程尚不明确，	1		
	无药动学相关研究			
药剂学 和使 用方 法 (可 多 选)	主要成分及辅料明确	1	1	1
	剂型适宜	2	2	2
	给药剂量便于掌握	1	1	1
	给药频次适宜	2	1	2
	药物递送效率高	3	2	1
	装置易正确操作	3	2	3
	装置其他特性(便携、 读数指示等)	2	1	1
一致 性 评 价	原研药品/参比药品	1	1	1
	通过一致性评价的仿 制药品	0.5		
	非原研或未通过一致 性评价药品	0		
药学特性评分			20	21

## (二) 有效性评分

### 1. 证据等级

GOLD 2023<sup>[12]</sup>指出在 COPD 初始药物治疗中，E 组患者推荐使用

LABA+LAMA 和 LABA+LAMA+ICS 三联药物，同时指出嗜酸性粒细胞（Eosinophils, EOS） $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  的患者，可考虑将三联治疗作为首选治疗方案。

在随访期药物治疗中，对于使用单支扩剂治疗后仍发生急性加重的患者，建议升级为 LABA+LAMA，若患者血 EOS  $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$ ，则直接启用三联药物治疗。对于 LABA+LAMA 治疗后仍发生急性加重的患者，若患者 EOS  $\geq 100$  个/ $\mu\text{L}$  可考虑三联药物治疗。

中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组发布的慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 修订版）<sup>[20]</sup>指出：COPD 稳定期初始治疗方案中，推荐 D 组 COPD 患者：根据患者的情况选择 LAMA 或 LAMA+LABA 或 ICS+LABA 或 ICS+LAMA+LABA。若 CAT  $> 20$  分和血 EOS  $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$ ，可考虑 ICS+LAMA+LABA 三联治疗，尤其是重度或以上气流受限者。COPD 稳定期药物治疗的随访和疗程中，在以改善呼吸困难为治疗目标的随访路径中：对于使用 ICS+LABA 治疗仍存在呼吸困难或运动受限的患者，推荐升级至三联疗法 LABA+LAMA+ICS。故两药均得 24 分。

表 22 三联复合制剂有效性评分

有效性（24 分）	评分标准	布地格福吸	氟替美维吸
		入气雾剂	入粉雾剂
权威资料推荐	国际权威诊疗指南	24	24
	国内指南 I 级推荐(A 级证据 20, B 级证据 19, C 级证据 18, 其他 17)	24	24
	国内指南 II 级及以下推荐(A 级证据 16, B 级证据 15, C 级证据 14, 其他 13)	16	16
	专家共识推荐	12	12

以上均无推荐	8	
有效性评分	24	24

### (三) 安全性评分

#### 1. 不良反应分级或 CTCAE 分级评分

布地格福吸入气雾剂最常见的不良反应是口腔念珠菌病；氟替美维吸入粉雾剂常见引起鼻咽炎(7%)、头痛(5%)、上呼吸道感染(2%)。两种三联复合制剂的不良症状较轻，属于不良反应事件评价标准(CTCAE) 1级，无需临床干预，得分均为7分。

#### 2. 特殊人群评分

##### (1) 儿童

尚无布地格福吸入气雾剂在18岁以下儿童和青少年中用于COPD适应证的研究资料，得1分；氟替美维吸入粉雾剂不适用于儿童，不得分。

##### (2) 老年人群

两个药品在老年人群中使用时均无需调整剂量，得1分。

##### (3) 孕妇

在妊娠期间，仅在预期获益超过潜在风险的情况下，才可使用这两药，故均得0.8分

##### (4) 哺乳期妇女

两药说明书指出仅在对母亲的预期获益远超过对婴儿的任何潜在风险的情况下，才可考虑在哺乳期妇女中使用本品，均得0.8分。

##### (5) 肝功能异常人群

布地格福吸入气雾剂，轻中度可用无需调整剂量，重度肝损患者，受益大于潜在风险时才可用；中重度肝功能不全，慎用氟替美维吸入粉雾剂，两药均得0.8分。

##### (6) 肾功能异常人群

布地格福吸入气雾剂，轻中度可用无需调整剂量，重度肾损患者中，受益大于潜在风险时才可用，得0.8分；肾功能不全患者使用氟替美维吸入粉雾剂无需调整剂量，得1分。

### 3. 药物相互作用所致不良反应评分

参考药品说明书。布地格福吸入气雾剂说明书中提示与 CYP3A 抑制剂联合用药有可能会增加全身性副作用的风险，得 1 分；氟替美维吸入粉雾剂尚未报道药物相互作用所致不良反应，得 3 分。

### 4. 其他评分

两药的不良反应均可逆，得 1 分；药品说明书中的动物实验数据显示大剂量使用时有致畸、致癌的可能，故均得 0.5 分；均无黑框警示，得 1 分。具体打分情况见表 23。

表 23 三联复合制剂药学特性评分

安全性 (20 分)	评分标准	布地格福吸入 氟替美维吸入		
		气雾剂	粉雾剂	
不良反应分 级或 CTCAE 分级	症状轻微，无需治疗或 CTC1 级	7	7	
	症状较轻，需要干预或 CTC2 级	6		
	症状明显，需要干预或 CTC3 级	5		
	症状严重，危及生命或 CTC45 级， 发生率<0.1%	4		
	症状严重，危及生命或 CTC45 级， 发生率0.1%-1%	3		
	症状严重，危及生命或 CTC45 级， 发生率>1%-10%	2		
	症状严重，危及生命或 CTC45 级， 发生率>10%	1		
儿童可用	2	1	0	
特殊人群 (可多选)	老人可用	1	1	1
	孕妇可用	1	0.8	0.8
	哺乳期妇女可用	1	0.8	0.8

	肝功能异常可用	1	0.8	0.8
	肾功能异常可用	1	0.8	1
药物相互作用 所致不良反应	轻中度：一般无需调整用药 剂量	3		3
	重度：需要调整剂量	2		
	禁忌：禁止在同一时段使用	1	1	
其他 (可多选)	不良反应均为可逆性	1	1	1
	无致畸、致癌	1	0.5	0.5
	无特别用药警示	1	1	1
安全性评分			15.7	16.9

#### (四) 经济性评分

所评价药品价格均根据广东省药品电子交易平台挂网价格计入，取值保留小数点后两位，布地格福吸入气雾剂（120 揆/瓶）和氟替美维吸入粉雾剂（30 吸/瓶）价格一致，均为 239 元，见前面药剂学和使用方法评分的给药剂量，计算得到日治疗费用均为 7.97 元/日，经济性评分一致，得最高分 14 分。具体打分情况见表 24。

表 24 三联复合制剂经济性评分

经济性（14 分）	评分标准	布地格福吸入气雾剂	氟替美维吸入粉雾剂
最低 P20%	14	14	14
所评价药品日均治疗费用 (百分位)	P20%~40%区间	13	
	P40%~60%区间	12	
	P60%~80%区间	11	
	P80%~100%区间	10	
经济性评分		14	14

## （五）其他属性评分

### 1. 国家医保评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂均属于国家医保目录中的协议期内谈判药品，前者限 COPD，后者限中重度 COPD，均得 1.5 分。

### 2. 基本药物评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂均不在国家基本药物目录，得 1 分。

### 3. 贮藏条件评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂在室温保存，无需冷藏冷冻，得 3 分。

### 4. 药品有效期评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂的有效期均为 24 个月，得 2 分。

### 5. 全球使用情况评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂均已在美国、欧洲和日本上市，得 3 分。

### 6. 生产企业状况评分

布地格福吸入气雾剂和氟替美维吸入粉雾剂的生产企业均为世界销量前 50 制药企业，得 3 分。具体打分情况见表 25。

表 25 三联复合制剂其他属性评分

其他属性（18分）		评分标准	布地格福吸入气雾剂	氟替美维吸入粉雾剂
国家医保	国家医保甲类，且没有支付限制条件	3		
	国家医保甲类，有支付限制条件	2.5		
	国家医保乙类/国家谈判药品，且没有支付限制条件	2		
	国家医保乙类/国家谈判药品，有	1.5	1.5	1.5

支付限制条件				
	不在国家医保目录	1		
基本药物	在《国家基本药物目录》，没有△要求	3		
	在《国家基本药物目录》，有△要求	2		
	不在《国家基本药物目录》	1	1	1
贮藏条件	常温贮藏	3	3	3
	常温贮藏，避光或遮光	2.5		
	阴凉贮藏	2		
	阴凉贮藏，避光或遮光	1.5		
	冷藏/冷冻贮藏	1		
药品有效期	>36个月	3		
	24~36个月	2	2	2
	<24个月	1		
全球使用情况	美国、欧洲、日本均已上市	3	3	3
	美国或欧洲或日本上市	2		
	美国、欧洲、日本均未上市	1		
生产企业状况	生产企业为世界销量前 50 制药企业（美国制药经理人）	3	3	3
	生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜	2		
	其他企业	1		
	其他属性得分		13.5	13.5

表 26 三联复合制剂评价得分结果

评价维度	布地格福吸入气雾剂	氟替美维吸入粉雾剂
药学特性	20	21
有效性	24	24

安全性	15.7	16.9
经济性	14	14
其他属性	13.5	13.5

## 七、临床快速综合评价应用解析

本共识基于《快速指南》的评价体系、结合复合吸入制剂的临床应用特点，建立了一套科学、客观、量化的综合评价方法，旨在为各医疗机构后续开展此类药物临床快速综合评价提供参考，为药品遴选、优化用药目录提供依据。

评价结果并非一成不变，经济性、医保政策、基药目录、以及市场信息均为动态变化的评价指标。随着药物临床研究证据不断增多、指南的不断更新、价格和医保基药目录，以及市场信息的不断变化，评价的得分可能发生变化。由于复合吸入制剂异质性较强，三类中每一类的成分、作用机制也不尽相同，因此本共识不呈现五个维度的总得分。

在药物遴选、临床合理用药方面，可参考各维度特色进行选择。为了便于应用评价结果，我们撰写了共识所涉及药品主要差异维度概要，概述所评价药品的优势与劣势，供决策者参考。

### （一）ICS+LABA 复合制剂

GINA 2022 推荐<sup>[11]</sup>：ICS-福莫特罗为哮喘治疗的首选控制及缓解药物，因此布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂和倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂在哮喘控制阶段为一线首选药物，且这两药体内过程明确，装置递送效率高，在药学特性中的得分较高。

特殊人群中的使用方面，沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂均适用于儿童，中低规格的沙美特罗替卡松粉吸入剂可供4-12岁患者使用，低规格的布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂适用于6-12岁患者。另两种ICS+LABA复合制剂不建议儿童使用。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂在美国药品说明书中，妊娠分级为C级，应权衡利弊使用，其他三个药没有明确的妊娠分级，也应在预期获益超过潜在风险的情况下使用。吸入制剂在母乳中的浓度较低，在患者预期受益超过对婴儿的任何潜在风险时，可考虑哺乳女性应用本品。肝功能异常的患者使用本类复合制剂无

需调整剂量。肾功能异常患者，推荐使用沙美特罗替卡松，无需调整剂量。倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂，没有明确应避免使用的药物，且目前在已上市国家尚无任何安全性警告、黑框警告，因此，ICS+LABA 复合制剂在安全性方面，倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂具有突出优势。

在经济性评分中，沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂，均有三种不同规格，根据不同患者哮喘严重程度、年龄不同，有不同的用量规定。根据临床经验，统一按 ICS 成人每日中等剂量作为日均剂量计算日均治疗费用：沙美特罗替卡松气雾剂价格上优势明显。

布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂属于国家基本药物，因此在其他属性得分上最具有优势。倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂在分发给患者前需要在 2~8℃ 贮存（不超过 18 个月），在分发给患者后需在 25℃ 以下贮存（不超过 3 个月），对贮藏温度要求较高。同时，《快速指南》根据生产企业是否为世界销量前 50 制药企业、在国家工业和信息化部医药工业百强榜和其他企业进行梯度打分，由于倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂的生产企业不属于这两者，且未在美国、日本上市，因此在其他属性这一项，总分最低。考虑到有些企业不是世界销量前 50 制药企业，导致此维度得分中处于劣势，但其畅销明星产品可能占据较高的市场份额，我们认为在其他属性的得分并不能完全反映其产品的优势与特性。

## （二）双支气管舒张剂

本共识评价的双支气管舒张剂均为临床首选，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂 SMI 装置兼具递送效率高、装置易正确操作、患者依从性好的优势，使得噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂在药学特性中得分最高。

GOLD 2023<sup>[12]</sup>根据新的病情评估分组，对 COPD 的初始治疗方案进行了更新，E 组患者推荐双支气管舒张剂、有条件推荐 LABA+LAMA+ICS（血 EOS  $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$ ）。ICS+LABA 在起始治疗中不再推荐。这并非在否定 ICS+LABA 在 COPD 中的治疗获益，COPD 是一个异质性的疾病，我们要强调个体化的治疗，需根据患者自身情况选择合适的药物选择，指南给出的是治疗框架和建议，因此 GOLD 2023 文中也有说明，对于已使用 ICS+LABA 的患者，如治疗效果好，可以继续维持治疗。这表明指南制定了框架，但也让临床医生根据患者个体情况调整。

在特殊人群中的使用方面，乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂不适用于儿童，其他三个药缺乏在儿童中使用的安全性和有效性的资料，故在临床中需酌情考虑儿童用量。格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂，妊娠分级为 C 级，应权衡利弊使用，其他三个药没有明确的妊娠分级，也应在预期获益超过潜在风险的情况下，才可使用。哺乳期妇女慎用格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂，其他三个药只有在患者预期受益超过对婴儿的任何潜在风险时，才可考虑哺乳女性应用本品。轻中度肝损伤患者可以使用双支气管舒张剂控制 COPD，重度肝损患者使用尚无证据，应密切监测肝功能。对于肾功能异常的患者，推荐使用噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂和乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂，使用时无需调整剂量。未使用吸入性糖皮质激素的哮喘患者均禁止使用双支气管舒张剂制剂。在安全性方面，得分差距较小（<1.00 分），可以认为四个药总体安全性相当。

此类复合制剂每日固定剂量吸入使用，格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂日均治疗费用最低，噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂最高。

在其他属性维度中，由于噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂不在国家医保目录内，因此相比另外三个药，得分略低，其他三个药此维度得分相同。

### （三）三联复合制剂

GOLD 2023<sup>[12]</sup>根据新的病情评估分组，对 COPD 的初始治疗方案进行了更新，E 组患者血 EOS  $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  推荐 LABA+LAMA+ICS。针对呼吸困难为主要表现的患者，不再推荐在单支扩剂或双支气管舒张剂剂基础上加用 ICS 以改善呼吸困难症状，而是更为强调对装置选择、使用以及患者用药的依从性。单支扩剂控制不佳的患者，如果 EOS 增高，直接加用三联以强化对急性加重风险的控制。除去氟替美维吸入粉雾剂给药剂量便于掌握（每日 1 次）这个优势，两药在药学特性得分基本相当。

在特殊人群中的使用方面，氟替美维吸入粉雾剂不适用于儿童。三联制剂在妊娠期妇女中的使用安全性数据有限，应在预期获益超过潜在风险的情况下，才可使用。吸入制剂在母乳中的浓度很低，只有在患者预期受益超过对婴儿的任何潜在风险时，才可考虑哺乳女性应用三联制剂。轻中度肝损患者无需调整剂量，中重度肝功能不全患者，需要权衡利弊使用。对于肾功能不全患者，首选氟替美维吸入粉雾剂，无需进行剂量调整。布

地格福吸入气雾剂与 CYP3A 抑制剂联合用药有可能会增加全身性副作用的风险。在安全性方面，氟替美维吸入粉雾剂更具有优势。

两药的日治疗费用一致。在经济性和其他属性中，得分相同。

近年来，三联复合制剂陆续上市，三联药物在改善急性加重患者的肺功能上有更好的临床优势。然而，小气道功能障碍与哮喘控制不佳和临床结局较差密切相关，在临床治疗上容易被忽视。倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂，通过超细缓雾技术专利技术使得两种有效成分的中位粒径值降低到普通颗粒吸入剂药物颗粒大小的一半。超细颗粒可以有效控制气道炎症，显著改善哮喘控制。2022 年 4 月，倍氯福格吸入气雾剂在中国获批，其活性成分为丙酸倍氯米松、富马酸福莫特罗和格隆溴铵，适用于 COPD 患者的维持治疗，并于 2023 年 1 月纳入国家医保协议期内谈判药品目录<sup>[7]</sup>。倍氯福格吸入气雾剂采用了与倍氯米松福莫特罗气雾剂相同的吸入装置和技术，可以让三联药物以超细颗粒的形式更有效抵达大小气道，更深入地控制气道炎症，有利于改善患者远期结局。在后续的复合吸入制剂评价与遴选中，也应该纳入进行综合评价。

对于吸入制剂来说，理想的吸入装置应满足药物输出率、培训和使用难易度、可靠性以及储存和携带便利性上的诸多要求，与此同时，患者的吸入技术、规范操作和依从性是吸入装置规范应用的重要影响因素。

目前临床上常用的 DPI 主要有以下几类：单剂量胶囊型，如茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂；多剂量储库型，如布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂；多剂量泡眼型，又分为准纳器（沙美特罗替卡松粉吸入剂）和易纳器（氟替美维吸入粉雾剂）。真实世界数据表明，氟替美维吸入粉雾剂易纳器的肺部沉积率高于茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂的比斯海乐装置高于乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂的易纳器<sup>[22]</sup>。易纳器出现 $\geq 1$ 次关键错误的患者比例低于其他类型 DPI、pMDI 装置，且易纳器所需医护人员培训教学时间更短<sup>[23]</sup>。

但是不同 DPI 类型和共悬浮 pMDI、SMI 在递送效率（肺部沉积率）、操作易用性中的差异仍缺乏循证证据支持，因此在此共识中，我们只比较 DPI 这一大类和其他吸入剂的装置特性，没有针对不同 DPI 装置进行细分。

并非所有的吸入装置都适用于每位患者。由于装置内部构造特性不同，不同装置对患者理解能力和操作能力的要求也不一致。吸入技术的核心在

于患者能够掌握并运用正确的吸气流速和方式。真实世界的治疗依从性决定了患者能否遵医嘱、定时定量、通过正确操作吸入装置来接受吸入治疗。加强患者对装置的掌握和偏好度提高依从性，利用改善疾病控制。

患者对不同培训方式的偏好度由高到低依次为医护人员亲自演示、视频教程、使用说明书以及宣传单页，其中演示教学能够显著提高吸入技术和治疗依从性。GOLD 2023<sup>[12]</sup>建议通过实际演示吸入装置使用方法进行培训，并由患者向医师演示装置使用方法来确保患者掌握吸入技术。因此，专业呼吸科医师、临床药师，医师指导患者的吸入技术，有助于提高依从性。吸入治疗必须从装置、患者、医护人员多措并举，才能推进吸入装置的规范应用，提升稳定期慢性气道疾病吸入药物的管理水平。

鉴于国内已上市的原研复合吸入制剂各项研究数据比较完整，因此本共识选择评价原研药品。虽然国内目前以仿制药为主，但目前已通过一致性评价的国产复合吸入制剂有吸入用复方异丙托溴铵溶液、吸入用异丙托溴铵溶液和异丙托溴铵吸入气雾剂等<sup>[24-25]</sup>，国内制药企业也在给药装置、递送技术、联合用药方面开展了各项研究，国产替代化的技术突破值得期待，在未来的新药遴选中，应该纳入更多国产吸入制剂进行综合评价。

## 参考文献

- [1] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (2020). Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Respir Med*, 2020,8(6):585-596.
- [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] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018,391(10131):1706-1717.
- [4] Lee S L, Saluja B, Garcia-Arieta A, et al. Regulatory Considerations for Approval of Generic Inhalation Drug Products in the US, EU, Brazil, China, and India[J]. *AA PS J*, 2015,17(5):1285-1304.
- [5] Moon C, Smyth H, Watts A B, et al. Delivery Technologies for Orally Inhaled Products:

an Update[J]. AAPS PharmSciTech, 2019,20(3):117.

[6] 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[J]. 医药导报, 2020,39(11):1457-1465.

[7]关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)的通知[EB/OL]. 医保发(2023)5号.(2023-01-18) [http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art\\_104\\_10078.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art_104_10078.html)

[8]关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL].国卫药政发(2018)31号.(2018-10-25). [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435470.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435470.htm).

[9] 美国制药经理人.2022年全球TOP50制药企业排行榜 [EB/OL](2022-06-10). <https://www.pharmexec.com/view/2022-pharm-exec-top-50-companies>.

[10]中国医药工业信息中心.工信部2021年度中国医药工业百强榜 [EB/OL](2022-12-19). <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20221219/content-1485681.html>.

[11]Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update) [EB/OL]. [2022-05-25].<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>.

[12] Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) [EB/OL]. (2022-11-14) [2023-01-15]. <https://goldcopd.org/>.

[13]中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组, 中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(4):13.

[14]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(12):1023-1048.

[15]国家药品监督管理局,药物警戒快讯 2005年第13期(总第13期).(2005-11-03) <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20051103141100140.html>.加拿大卫生部警告长效 $\beta_2$ 激动剂增加哮喘病人死亡的风险。

[16]国家药品监督管理局,药物警戒快讯 2010年第3期(总第80期).(2010-03-18)<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20100318120001834.html>.美国对治疗哮喘的长效 $\beta$ 受体激动剂采取安全措施。

[17]国家药品监督管理局,药物警戒快讯 2010年第15期(总第92期).(2010-12-27).[https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20101227120001583\\_2.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20101227120001583_2.html).欧盟再次评估福莫特罗和沙美特罗用于哮喘的安全性。

- [18]国家药品监督管理局,药物警戒快讯 2011 年第 6 期 (总第 98 期).(2011-06-13)<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20110613120001280.html> 美国 FDA 发布长效 $\beta$ -受体激动剂安全使用的新要求。
- [19]国家药品监督管理局,药物警戒快讯 2018 年第 1 期(总第 177 期).(2018-02-07)<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20180207152001878.html> 美国将哮喘相关死亡移出含吸入性糖皮质激素和长效 $\beta$ 受体激动剂的药品说明书黑框警告。
- [20]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢阻肺工作委员会, 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021年修订版) [J].中华结核和呼吸杂志, 2021, 44 (3): 170-205.
- [21] Nici L, Mammen M J, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020,201(9):e56-e69.
- [22] Ciciliani A M, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017,12:1565-1577.
- [23] van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2017,27:17001.
- [24]陈丹丹, 陈荣昌. 吸入疗法在慢性呼吸系统疾病中的应用现状及展望[J]. 临床药物治疗杂志, 2021,19(01):1-5.
- [25]李银娟, 范荣霞, 李岩, 等. 我国吸入制剂临床试验登记现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020,36(04):447-449.

## 参考的说明书

- 沙美特罗替卡松气雾剂 (商品名: 舒利迭), 修改日期: 2017 年 5 月 26 日。
- 沙美特罗替卡松粉吸入剂 (商品名: 舒利迭), 修改日期: 2017 年 5 月 26 日。
- 布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (商品名: 信必可都保), 修改日期: 2020 年 8 月 4 日。
- 倍氯米松福莫特罗吸入气雾剂 (商品名: 启尔畅), 修改日期: 2021 年 2 月 10 日。
- 茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂 (商品名: 杰润), 修改日期: 2021 年 9 月 6 日。

噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂（商品名：思合华能倍乐），修改日期：2018年7月18日。

乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂（商品名：欧乐欣），修改日期：2021年8月13日。

格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂（商品名：百沃平令畅），修改日期：2020年5月12日。

布地格福吸入气雾剂（商品名：倍择瑞），修改日期：2020年7月31日。

氟替美维吸入粉雾剂（商品名：全再乐），修改日期：2021年8月31日。



## 起草专家组

### 顾问

郑志华	广东省药学会	主任药师
陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
伍俊妍	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师

### 执笔

谢守霞	深圳市人民医院	主任药师
古嘉瑜	深圳市人民医院	主管药师
任丽伟	深圳市人民医院	主管药师

### 医学专家（以姓氏拼音排序）：

酆孟洁	深圳市人民医院	主任医师
傅应云	深圳市人民医院	主任医师
何旗	深圳市人民医院	主治医师
冼志鸿	深圳市人民医院	主治医师
张敏	深圳市第二人民医院	主任医师
张婷	深圳市人民医院	副主任医师
张清玲	广州医科大学附属第一医院	主任医师
赵海金	南方医科大学南方医院	主任医师
詹丹婷	深圳市人民医院	主治医师
宋卫东	北京大学深圳医院	主任医师
汪艳	深圳市人民医院	副主任医师

### 药学专家（以姓氏拼音排序）：

蔡德	汕头大学附属第一医院	主任药师
蔡静月	湛江市中心人民医院	主任药师
蔡旭镇	揭阳市人民医院	主任药师
曾英彤	广东省人民医院	主任药师
常惠礼	清远市人民医院	主任药师
陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师

陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
陈吉生	广东药科大学附属第一医院	主任药师
冯昌文	肇庆市第一人民医院	副主任药师
季波	南部战区总医院	主任药师
金伟军	暨南大学附属第一医院	副主任药师
柯金华	深圳市人民医院	主管药师
赖伟华	广东省人民医院	主任药师
黎小妍	中山大学附属第六医院	主任药师
李庆南	汕头市中心医院	主任药师
李亦蕾	南方医科大学南方医院	主任药师
李玉珍	中山大学附属第八医院	主任中药师
梁智明	佛山市中医院	主任药师
刘韬	中山大学附属肿瘤医院	主任药师
刘世霆	南方医科大学南方医院	主任药师
彭晓青	广州市第一人民医院	主任药师
苏健芬	广州市番禺区中心医院	副主任药师
唐洪梅	广州中医药大学第一附属医院	主任中药师
唐可京	中山大学附属第一医院	主任医师
王晓	深圳市人民医院	副研究员
王勇	南方医科大学珠江医院	主任药师
王景浩	暨南大学附属第一医院	主任药师
王立军	北京大学深圳医院	主任药师
王南松	香港大学深圳医院	主任医师
王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师
温预关	广州医科大学附属脑科医院	主任药师
吴建龙	深圳市第二人民医院	主任药师
吴新荣	南部战区总医院	主任药师
伍俊妍	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
谢守霞	深圳市人民医院	主任药师

严鹏科	广州医科大学附属第三医院	主任药师
余晓霞	中山大学孙逸仙纪念医院	副主任药师
湛慧	深圳市人民医院	副主任药师
张述耀	广州市红十字会医院	主任药师
周本杰	中山大学附属第七医院	主任药师
周桂保	深圳市人民医院	副主任药师
周志凌	珠海市人民医院	主任药师

