

# 类风湿关节炎 TNF- $\alpha$ 抑制剂药品临床快速评价与遴选广东共识

(广东省药学会 2023 年 6 月 5 日发布)

## 1 药品临床快速评价与遴选背景

类风湿关节炎 (RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病。流行病学调查显示, RA 在人群中的患病率约为 0.5%~1%<sup>[1-2]</sup>。国内 RA 患病人群约高达 500 万<sup>[3-4]</sup>, 随着病程的延长, 患者致残率较高, 病程  $\geq 15$  年的致残率甚至高达 61.3%。RA 无法根治, 目前治疗主要是通过达标治疗, 缓解症状和控制病情。RA 不仅可造成患者身体机能、生活质量下降, 还会导致巨大的家庭和社会经济负担<sup>[4-5]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂是一类生物制剂改善病情抗风湿药 (DMARDs), 因其独特的作用机制, 临床上常用于缓解 RA 症状和控制病情。目前 TNF- $\alpha$  抑制剂是国内外指南推荐证据较为充分、应用较为广泛的治疗 RA 的生物制剂 DMARDs, 当传统合成 DMARDs 治疗未达标时, 多考虑联用生物制剂 DMARDs 进行治疗<sup>[6]</sup>。近年来, 国内不断有 TNF- $\alpha$  抑制剂的新药、仿制药上市, 尽管这类药品作用机制类似, 但其药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等方面可能存在差别, 而目前仍缺乏对 TNF- $\alpha$  类药物综合评价的研究和报道。为此, 广东省药学会组织药学及临床专家制定本 TNF- $\alpha$  类药品快速评价与遴选专家共识, 旨在为临床提供该类药品较全面的特点, 不仅有助于医疗机构快速遴选、优化用药目录药品, 也有利于保障临床基本用药的供应与合理使用。鉴于中国已上市的原研 TNF- $\alpha$  类药物各项研究数据比较完整,

适合作为评价方法学的案例展现，故本共识以其作为评价对象。

## 2 药品临床快速评价与遴选的方法及资料来源

本共识参考 2023 年发布的《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称《快速指南(第二版)》)<sup>[7]</sup>，采用百分制量化评估，从药理学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性共 5 个维度对 TNF- $\alpha$ 抑制剂进行综合评价,以期为医疗机构遴选药物提供科学依据和满足临床合理使用药物需求。

《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》为健康中国研究中心药品与健康产品专家委员会等多个协会共同联合发起，旨在为我国医疗机构建立的一套药品评价与遴选的量化评分系统。2020 年发布第一版以来，该“快速指南”为各级医疗机构开展药品评价与遴选以及为医疗机构制定《基本用药供应目录》和《药品处方集》提供了技术指导与参考。2023 年 3 月发布第二版，新版指南在第一版的基础上，结合药学的发展及国家药品新政策对医疗机构药品评价与遴选的评价指标进行了修订，使得量化评分能更好地体现药品在医疗机构内的优先级，也更符合国家政策的要求，同时评分条目也更详细、清晰，便于操作<sup>[7-8]</sup>。

本共识专家组经多次讨论，根据本类药物的实际特点在《快速指南(第二版)》<sup>[7]</sup>的基础上对个别评分指标进行了细化及调整，使评分内容更满足临床应用需求，调整项目涉及药理学特性(药剂学与使用方法部分)、有效性(适应证部分)、安全性(特殊人群部分)等，详见第三部分内容。指标修改是基于德尔菲问卷调研 32 位药学专家的意见并进行投票产生(专家

权威系数为 0.80,  $\geq 0.70$  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, 所有修改意见达成共识 ( $\bar{x} \geq 3.85$ ,  $CV < 0.25$ ,  $R < 50\%$ ), 形成的本共识药品临床快速评价与遴选量化记录表见表 1。

表 1 医疗机构类风湿关节炎 TNF- $\alpha$  抑制剂临床快速评价与遴选量化记录表

指标体系及权重系数	细则 (指标信息和数据来源)
一、药学特性 (28)	
药理作用 (5)	5 临床疗效确切, 作用机制明确, 作用机制或作用靶点有创新性 4 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 (5)	5 体内过程明确, 药动学参数完整 3 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
药剂学和使用方法 (12) (可多选)	2 主要成分及辅料 (均明确 2, 一项明确 1) 2 规格与包装 (均适宜临床应用/剂量调整 2, 一项适宜 1) 2 剂型 (口服/吸入/外用制剂 2, 皮下/肌肉注射剂 1.5, 静脉滴注/静脉注射剂 1) 2 给药剂量 (固定剂量 2, 使用过程中需调整剂量 1.5, 根据体质量或体表面积计算用药剂量 1) 2 给药频次 (根据给药频次高低进行梯度评分) 2 使用方便 (无需辅助, 可自行给药 2, 无需辅助, 在他人帮助或训练后自行给药 1.5, 医务人员给药 1)
贮藏条件 (多选) (4)	3 常温贮藏 2 阴凉贮藏 1 冷藏/冷冻贮藏 1 无需遮光/避光
药品有效期 (2)	2 $\geq 60$ 个月

---

1.5  $\geq$ 36 个月, <60 个月

1  $\geq$ 24 个月, <36 个月

0.5  $\geq$ 12 个月, <24 个月

0.25 <12 个月

二、有效性 (27)

3 临床必需, 首选

2 临床需要, 次选

适应证 (5)

1 可选药品较多

2 另有其他适应证

12 诊疗规范/临床路径, 国家卫生行政机构发布共识/管理办法等, 指南 I 级推荐 (A 级证据 12 分, B 级证据 11, C 级证据及其他 10)

9 指南 II 级及以下推荐 (A 级证据 9, B 级证据 8, C 级证据及其他 7)

指南推荐 (12)

6 专家共识推荐 (由学会组织基于系统评价发布的共识 6, 学会组织发布的共识 5, 其他 4)

3 系统评价/meta 分析 (大样本、高质量的系统评价/meta 分析 3, 小样本、低质量的系统评价/meta 分析 2, 非 RCT 研究的系统评价/meta 分析 1)

临床疗效 (10)

主要疗效终点 (6)

次要疗效终点 (4)

三、安全性 (25)

3 发生率 <1%

中度不良反应 (3)

2 发生率 1%~<10%

1 发生率  $\geq$ 10%

0 未提供 ADR 反应数据

5 发生率 <0.01%

4 发生率 0.01%~<0.1%

重度不良反应 (5)

3 发生率 0.1%~<1%

2 发生率 1%~<10%

1 发生率  $\geq$ 10%

0 未提供 ADR 反应数据

---

特殊不良反应

-1 对比同类特殊的不良反应

2 儿童可用（幼年特发性关节炎可用 1；其他适应证可用 1；其中其他适应证分别 3 个月以上可用 0.95，6 个月以上可用 0.9，9 个月以上可用 0.85，1 岁以上可用 0.8，2 岁以上可用 0.75，3 岁以上可用 0.7，4 岁以上可用 0.65，5 岁以上可用 0.6，6 岁以上可用 0.55，7 岁以上可用 0.5，8 岁以上可用 0.45，9 岁以上可用 0.4，10 岁以上可用 0.35，11 岁以上可用 0.3，12 岁以上可用

特殊人群（11）

0.25）

（可多选）

1 老人可用（可用 2，慎用 1）

1 妊娠期妇女可用

1 哺乳期妇女可用（可用 1，慎用 0.5）

3 肝功能异常可用（重度可用 3，中度可用 2，轻度可用 1）

3 肾功能异常可用（重度可用 3，中度可用 2，轻度可用 1）

3 轻中度：一般无需调整用药剂量

药物相互作用所致不良反

2 重度：需要调整剂量

应（3）

1 禁忌：禁止在同一时段使用

1 不良反应均为可逆性

其他（可多选）（3）

1 无致畸、致癌

1 无特别用药警示

四、经济性（10）

同通用名药品（3）

3 日均治疗费用最低药品为 3 分，评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3

主要适应证可替代药品

（7）

7 日均治疗费用最低药品为 3 分，评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3

五、其他属性（10）

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

国家医保（3）

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

	3 在《国家基本药物目录》,没有△要求
国家基本药物 (3)	2 在《国家基本药物目录》,有△要求 1 不在《国家基本药物目录》
国家集中采购药品 (1)	1 国家集中采购药品
原研/参比/一致性评价(1)	1 原研药品/参比药品 0.5 通过一致性评价
生产企业状况 (1)	1 生产企业为世界销量前 50 制药企业/工信部医药工业百强榜企业(世界销量前 50 企业 1~10 名 1, 11~20 名 0.8, 21~30 名 0.6, 31~40 名 0.4, 41~50 名 0.2; 工信部医药工业百强榜企业 1~20 名 1, 21~40 名 0.8, 41~60 名 0.6, 61~40 名 0.4, 41~-50 名 0.2)
全球使用情况 (1)	1 中国、美国、欧洲、日本均已上市 0.5 国内外均有销售

### 3 药品临床快速评价与遴选指标和细则

**3.1 药学特性 (28 分)** 主要从药理作用 (5 分)、体内过程 (5 分)、药剂学与使用方法 (12 分)、贮藏条件 (4 分) 以及药品有效期 (2 分) 共 5 个方面考察待评价药品的药学特性。在药剂学与使用方法部分, 由于原评价指标的梯度与所评价的 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂的给药频率不同, 故在评分时按实际给药频率的高低给予梯度分值。

资料来源: 药品说明书、药品注册资料、国家药品监督管理局网站 (National Medical Products Administration, NMPA)、广州药品集团采购平台、中英文数据库 (PubMed、Micromedex、UpToDate、CNKI、万方数据库) 等。

**3.2 有效性 (27 分)** 主要从适应证 (5 分)、指南推荐 (12 分) 和临床疗效 (10 分) 3 个方面重点考察待评价药品的临床使用效果、在诊疗规范、

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以及临床科室使用的实际治疗效果。药品适应证主要根据其药品说明书进行判定，旨在考察待遴选药品所治疗疾病的临床应用地位。本共识评价的 TNF- $\alpha$ 抑制剂均有 RA 适应证，从医疗机构药品目录管理角度考虑，同一种药物适应证较多的可以为更多专科提供选择，因此本共识对适应证的 5 分分为主适应证 RA 得 3 分，具有其他适应证的每个得 0.4 分，最高 2 分，合计最高 5 分。

资料来源：中国类风湿关节炎诊疗指南（2018）<sup>[6]</sup>、中国类风湿关节炎诊疗规范（2022）<sup>[9]</sup>、生物制剂治疗类风湿关节炎合理用药中国专家共识（2022）<sup>[10]</sup>、2022 欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism, EULAR）指南<sup>[11]</sup>、2021 美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）指南<sup>[12]</sup>、2018 亚太风湿病学联盟协会（Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR）指南<sup>[13]</sup>。

**3.3 安全性（25 分）** 重点考察待评价药品在临床应用的安全属性，考察评价指标包括中度不良反应（3 分）、重度不良反应（5 分）、特殊人群（11 分）、药物相互作用（3 分）和其他（3 分）5 个方面。对于重度不良反应，由于英夫利西单抗是人-鼠嵌合单克隆抗体，且需通过静脉给药，其输液反应、过敏反应发生率高于其他 4 种药品，故评分时酌情扣去 1 分。对于特殊人群，本共识根据药品特性和临床实际对儿童和妊娠期妇女采用梯度打分方式在快速指南的基础上对评分细则进行了部分细化修改。在国内说明书中，5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗 RA 时均用于成人患者。但鉴于在临床实践和权威指南<sup>[14-16]</sup>中，幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA），是儿童时期常见的慢性风湿性疾病，其疾病情况和治疗方式均类似于成人

RA，故在该项评分中将儿童用药分为幼年特发性关节炎得 1 分和其他适应证儿童可用得 1 分（结合年龄段）。对于妊娠期妇女用药，为使评价结果更贴合临床实际用药，本共识将评分标准修改为根据说明书和指南推荐妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期是否可用综合评分，即推荐妊娠期可用时间越长，得分越高。

资料来源：药品说明书，药品注册资料、国家药品监督管理局（NMPA）、美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）、英国药品和保健产品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）等政府网站发布的安全性信息和临床指南，中英文数据库（Pubmed、Micromedex、Up to date、CNKI、万方）等。

**3.4 经济性（10 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。

资料来源：广州药品集团采购平台，药品价格查询日期为 2023 年 4 月 30 日。

**3.5 其他属性（10 分）** 考察待评价药品国家医保（3 分）、国家基本药物目录的收录情况（3 分）、国家集中采购药品（1 分）、原研/参比/一致性评价（1 分）、全球使用情况（1 分）以及生产企业状况（1 分）共 6 个方面的属性。

资料来源：国家医保和基本药物情况通过 2022 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》<sup>[17]</sup>及 2018 年版《国家基本药物目录》<sup>[18]</sup>获得。药品的市场信息及生产企业的信息通过查阅美国 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及美国《制药经理人》公布的 2022 年全球制药企业 50 强目录<sup>[19]</sup>和工信部 2021 年度中国医药工业百强榜<sup>[20]</sup>获得。

#### 4 TNF- $\alpha$ 抑制剂临床快速评价与遴选

评价范围：本次评价的药品是已在中国上市的 TNF- $\alpha$ 类原研药物。目前国内先后上市的有：英夫利西单抗（类克）、依那西普（恩利）、阿达木单抗（修美乐）、戈利木单抗（欣普尼）和培塞利珠单抗（希敏佳）。由于国内已上市的 TNF- $\alpha$ 原研药各项研究数据比较完整，适合作为评价方法学的案例展现。因此，本共识只纳入原研/参比制剂作为评价对象。具体品种情况见表 2。

表 2 TNF- $\alpha$ 抑制剂医院现有原研/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	生产厂家
类克	Remicade®	英夫利西单抗	Infliximab	强生
恩利	Enbrel®	依那西普	Etanercept	辉瑞
修美乐	Humira®	阿达木单抗	Adalimumab	艾伯维
欣普尼	Simponi®	戈利木单抗	Golimumab	强生
希敏佳	Cimzia®	培塞利珠单抗	Certolizumab Pegol	优时比

注：尽管重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白（益赛普）是国内原研药，但各项研究数据与以上国外原研 TNF- $\alpha$ 抑制剂相比较为简略，故本共识未将其列入做整体快速评价，而是在篇末与其他生物类似药以表格的形式归纳列出。

#### 4.1 药学特性评分（28 分）

4.1.1 药理作用评分（5） 所评价的 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂具有明确的化学结构和特异性结合位点。英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利

珠单抗可同时与可溶性和跨膜型 TNF- $\alpha$ 结合，依那西普除此之外还具有独特的可与淋巴毒素 $\alpha$  (TNF- $\beta$ ) 结合作用。5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂药物临床疗效确切，作用机制明确，鉴于该类药物的上市已有一定时间，且已有多种生物类似药，故在创新性上不再赋值，均得 4 分。

4.1.2 体内过程评分 (5) 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂物体内过程基本明确，而培塞利珠单抗缺乏峰浓度等数据，药动学参数相对不完整，得 3 分。其他 4 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂药动学参数基本完整，得 5 分。

4.1.3 药剂学与使用方法评分 (12) 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂的药品说明书中，药品主要成分和辅料均有明确标示，各得 2 分。其规格与包装均较适宜临床应用，各得 2 分。剂型方面，在治疗 RA 时，英夫利西单抗通过静脉输注给药得 1 分，其他均为皮下注射，得 1.5 分。给药剂量，根据是否便于临床操作评分，因英夫利西单抗需根据体质量计算给药剂量，故赋予 1 分，而其余 5 种药品给药剂量固定，均赋予 2 分。在给药频次的适宜性方面，英夫利西单抗在第一次给予本品 3 mg·kg<sup>-1</sup>，然后在首次给药的第 2、6 周及以后的每隔 8 周各给予一次相同剂量。依那西普推荐剂量为 25 mg 每周 2 次或 50 mg 每周 1 次。阿达木单抗通常 2 周给药 1 次，戈利木单抗通常每月给药 1 次。培塞利珠单抗推荐的成人起始剂量为第 0、2、4 周给予 400 mg，维持剂量为 200 mg 每 2 周 1 次。按照梯度赋分计算，给药频次最低的英夫利西单抗得 2 分，依次递减分别是戈利木单抗 1.5 分，阿达木单抗、培塞利珠单抗均得 1 分，依那西普得 0.5 分。在使用是否方便方面，英夫利西单抗为静脉输液给药，需要医务人员给药，得 1 分，其余 4 种通过皮下注射给药，患者可通过训练后自行给药，均得 1.5 分。

4.5.4 贮藏条件评分（4） 阿达木单抗在 2~8℃ 避光贮藏，但在有特殊需要下，可常温（≤25℃）避光储存 14 天，综合考虑其储藏条件及有效期，得 1.5 分。其他 4 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均需 2~8℃ 冷藏避光保存，得 1 分。

4.5.5 药品有效期评分（2） 英夫利西单抗有效期为 36 个月，依那西普的药品有效期为 48 个月，均得 1.5 分，阿达木单抗、培塞利珠单抗有效期为 24 个月，均得 1 分。戈利木单抗有效期为 22 个月，得 0.5 分。

综上，5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂的药学特性评分结果见表 3。

表 3 TNF- $\alpha$ 抑制剂药学特性评分

药学特性（28 分）	评分标准	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
临床疗效确切，作用机制明确，作用机制或作用靶点有创新性	5					
临床疗效确切，作用机制明确	4	4	4	4	4	4
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					
体内过程明确，药动学参数完整	5	5	5	5	5	
体内过程基本明确，药动学参数不完整	3					3
体内过程尚不明确，无药动学相关研究	1					
药剂学和使用方法（12）						
主要成分及辅料明确	2	2	2	2	2	2
规格与包装	2	2	2	2	2	2

(可多选)	剂型	2	1	1.5	1.5	1.5	1.5
	给药剂量	2	1	2	2	2	2
	给药频次	2	2	0.5	1	1.5	1
	使用方便	2	1	1.5	1.5	1.5	1.5
	常温贮藏	3					
贮藏条件	阴凉贮藏	2			1.5		
(多选)(4)	冷藏/冷冻贮藏	1	1	1		1	1
	无需遮光/避光	1					
	≥60个月	2					
药品有效期	≥36个月, <60个月	1.5	1.5	1.5			
	≥24个月, <36个月	1			1		1
	≥12个月, <24个月	0.5				0.5	
	<12个月	0.25					
(2)							
药学特性评分			20.5	21	21.5	21	19

注：阿达木单抗一般在 2~8℃ 避光贮藏，但在有特殊需要下，可常温（≤25℃）避光储存 14 天，因此综合评分为 1.5 分。

## 4.2 有效性评分 (27)

4.2.1 适应证 (5) 中国类风湿关节炎诊疗指南 (2018)<sup>[6]</sup>指出，目前 TNF- $\alpha$  抑制剂是证据较为充分、应用较为广泛的治疗 RA 的生物制剂，在传统药物治疗不达标时推荐使用。因此，认为所评价的 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂均为治疗 RA 传统药物治疗不达标时临床必需，首选，均得 3 分。另外，本共识对 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂除 RA 之外的其他适应证进行评分 (2 分)。查询国内说明书，英夫利西单抗另有成人及 6 岁以上儿童克罗恩病、瘻管性克罗恩病、银屑病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎适应证；阿达木单抗另有银屑病、克罗恩病、葡萄膜炎、多关节型幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎适应证；

依那西普、戈利木单抗均有强直性脊柱炎适应证。综上，除 RA 外，英夫利西单抗、阿达木单抗另有 5 个适应证，得 2 分；依那西普、戈利木单抗另有 1 个适应证，得 0.4 分，培塞利珠单抗无其他适应证得 0 分，具体见表 4。

表 4 TNF- $\alpha$ 抑制剂在国内批准的适应证情况

适应证	类风湿关节炎	强直性脊柱炎	银屑病	克罗恩病	葡萄膜炎	多关节型幼年特发性关节炎	瘻管性克罗恩病	溃疡性结肠炎
英夫利西单抗	√	√	√	√			√	√
依那西普	√	√						
阿达木单抗	√	√	√	√	√	√		
戈利木单抗	√	√						
培塞利珠单抗	√							

注：“√”表示国内说明书有此适应证。阿达木单抗银屑病适应证包括（银屑病，儿童斑块状银屑病），克罗恩病包括（克罗恩病，儿童克罗恩病），英夫利西单抗克罗恩病（包括了成人及 6 岁以上儿童克罗恩病），此处不再细化赋分。

4.2.2 指南推荐（12） TNF- $\alpha$ 抑制剂在各指南和共识中的推荐见表 5。中华内科杂志发布的中国类风湿关节炎诊疗指南（2018）<sup>[6]</sup>中将 TNF- $\alpha$ 抑制剂列为目前证据较为充分、应用较为广泛的治疗 RA 的生物制剂 DMARDs。中国类风湿关节炎诊疗规范（2022）<sup>[9]</sup>指出 TNF- $\alpha$ 抑制剂是 RA 治疗中应用最早、最常用的生物制剂，主要包括可溶性 TNF 受体-IgG1 Fc 段融合蛋白和 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体两大类，前者以依那西普/注射用重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白为代表，后者包括阿达木单抗、英夫利西单抗、培塞利珠单抗及戈利木单抗。生物制剂治疗类风湿关节炎合理用药中国专家共识（2022）<sup>[10]</sup>指出：使用生物制剂初始治疗 RA，应足量足疗程。建议初始治疗的疗程至少持续 3 个月(2B)。已获得 RA 适应证的生物制剂，生物类似药与原研药

具有相似的疗效与安全性，可看作同类药物，视患者个体情况进行用药选择(2A)。此外，2022 欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南<sup>[11]</sup>（A 类推荐，A 级证据）、2021 美国风湿病学会(ACR)指南<sup>[12]</sup>、2018 亚太风湿病学联盟协会（APLAR）指南<sup>[13]</sup>均显示所评价的这 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂在传统 DMARDs 药物治疗不达标时推荐使用。综上，临床指南中对 5 种药物的使用推荐均为同一等级，因此均得 12 分。具体见表 5。

表 5 TNF- $\alpha$ 抑制剂在各 RA 指南和共识中的推荐情况

指南/共识	英夫利西	依那	阿达木	戈利木	培塞利珠
	单抗	西普	单抗	单抗	单抗
中国类风湿关节炎诊疗指南（2018） <sup>[6]</sup>	√	√	√	√	√
中国类风湿关节炎诊疗规范（2022） <sup>[9]</sup>	√	√	√	√	√
生物制剂治疗类风湿关节炎合理用药中国专家共识（2022） <sup>[10]</sup>	√	√	√	√	√
2022 欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南 <sup>[11]</sup>	√	√	√	√	√
2021 美国风湿病学会（ACR）指南 <sup>[12]</sup>	√	√	√	√	√
2018 亚太风湿病学联盟协会（APLAR）指南 <sup>[13]</sup>	√	√	√	√	√

注：“√”表示指南中明确提及了该药物，中国类风湿关节炎诊疗指南（2018）仅提及 TNF- $\alpha$ 抑制剂，其余指南均明确提及了英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗，但推荐次序无先后之分。

**4.2.3 临床疗效（10）** 本共识只对 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂的 RA 临床疗效进行评价，主要疗效终点的指标为疾病活动度(包括 DAS28，ACR 和 EULAR 反应，肿胀关节数、压痛关节数以及患者和医生对疾病活动的全面评估)，次要疗效终点包括患者身体机能、放射学关节损伤进展、疼痛、疲劳及关节外疾病表现等。综合参考各项指南、权威文献资料<sup>[21]</sup>以及经临床专家讨论，

所评价的 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂在治疗 RA 时临床疗效无显著性差异。最后主要疗效终点评分英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗和培塞利珠单抗均为 6 分，次要疗效终点均为 4 分，合计 10 分。

综上，5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂的有效性评分结果见表 6。

表 6 TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗 RA 的有效性评分

有效性 (27 分)	评分标准	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
	临床必需，首选	3	3	3	3	3
适应证 (7)	临床需要，次选	2				
	可选药品较多	1				
	另有其他适应证	2	2	0.4	2	0.4
指南推荐 (12)	诊疗规范/临床路径，国家卫生健康行政机构发布共识/管理办法等，指南 I 级推荐 (A 级证据 12 分，B 级证据 11，C 级证据及其他 10)	12	12	12	12	12
	指南 II 级及以下推荐 (A 级证据 9，B 级证据 8，C 级证据及其他 7)	9				
	专家共识推荐 (由学会组织基于系统评价发布的共识 6，学会组织发布的共识 5，其他 4)	6				
	系统评价/meta 分析 (大样本、高质量的系统评价/meta 分析 3，小样本、低质量的系统评价/meta 分析 2，非	3				

RCT 研究的系统评价/meta

分析 1)

临床疗效 (10)	主要疗效终点	6	6	6	6	6	6
	次要疗效终点	4	4	4	4	4	4
有效性评分		25	23.4	25	23.4	23	

### 4.3 安全性评分 (25)

#### 4.3.1 中度不良反应 (3)

TNF- $\alpha$ 抑制剂常见的不良反应主要是上呼吸道感染，一般发生率大于等于 10%，因此 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均得 1 分。

#### 4.3.2 重度不良反应 (5)

此类药品严重不良反应可表现为严重感染、充血性心力衰竭、淋巴瘤、结核活动等，症状严重，危及生命，但发生率一般小于 0.1%<sup>[22-24]</sup>，因此 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均得 4 分。有研究<sup>[25]</sup>显示阿达木单抗临床应用安全性数据相对良好，但其他 TNF- $\alpha$ 抑制剂的长期安全性数据目前相对较少，建议对 TNF- $\alpha$ 抑制剂作进一步的长期安全性考察。

另外，与其他 TNF- $\alpha$ 抑制剂相比，英夫利西单抗为人鼠嵌合抗体，发生过敏、输液反应的风险较高<sup>[26-27]</sup>，临床专家也提及了在临床应用时应予以关注，故扣 1 分。

#### 4.3.3 特殊人群评分

4.3.3.1 儿童用药 (2 分) 国内说明书中，5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗 RA 时均用于成人患者。鉴于临床专家及权威指南<sup>[14-16]</sup>中指出，幼年特发性关节炎作为儿童时期常见的慢性风湿性疾病，其疾病情况和治疗方式均类似于成人 RA，故在该项评分中将儿童用药分为幼年特发性关节炎得 1 分和其他适

应证儿童可用得 1 分。

英夫利西单抗，可用于 6 岁至 17 岁儿童和青少年克罗恩病患者的治疗。

依那西普，国内说明书中不推荐用于儿童患者，但在国外说明书中有 2 岁以上幼年特发性关节炎适应证。

阿达木单抗，可用于 2 岁及以上活动性多关节型幼年特发性关节炎患者。此外，阿达木单抗可用于 6 岁以上克罗恩病儿童患者以及 4 岁及以上儿童与青少年斑块状银屑病。

戈利木单抗，国内外说明书中不推荐用于儿童患者，但 FDA 已批准戈利木单抗用于 2 岁以上幼年特发性关节炎。

培塞利珠单抗，国内外说明书中均不可用于儿童患者，指南也无儿童患者用药的推荐。

因此综合考虑英夫利西单抗得 0.55 分，依那西普和戈利木单抗得 1 分，阿达木单抗得 1.75 分，培塞利珠单抗得 0 分。

4.3.3.2 老年用药（1 分） 说明书中表明，在接受英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗治疗的 65 岁以上受试者中，严重感染的发生率高于 65 岁以下人群，应慎重并密切关注感染的发生，因此 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂均得 0.5 分。

4.3.3.3 妊娠期用药（1 分） 药品说明书中英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗为“不建议孕妇使用”，培塞利珠单抗的描述为“在有临床需求时使用”。英国风湿病学会(BSR)<sup>[28]</sup>指南推荐英夫利西单抗可用至妊娠 16 周，依那西普和阿达木单抗则可以持续到妊娠中期结束，妊娠晚期

避免使用。戈利木单抗在妊娠早期不太可能有害。2016 欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 指南<sup>[29]</sup>推荐, 英夫利西单抗和阿达木单抗可用至妊娠 20 周, 妊娠晚期非必要应停用。而依那西普胎盘转运水平较低, 可用至妊娠 30~32 周, 戈利木单抗则不建议使用。2020 美国风湿病学会(ACR)指南<sup>[30]</sup>指出英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗或戈利木单抗等 TNF- $\alpha$ 抑制剂可在妊娠前和妊娠期条件推荐使用。而培塞利珠单抗在 EULAR、ACR 及 BSR 指南<sup>[28-30]</sup>中均推荐可在妊娠期全程使用, 较为安全。

本共识进行了以下层级梯度评分, 分别为说明书推荐妊娠期使用; 说明书不推荐但指南中提及妊娠期可用; 说明书不推荐但指南中提及妊娠早期可用; 说明书不推荐, 部分指南提及条件可用; 说明书不推荐, 指南中未提及可用。综上, 根据各项指南中不同孕期的使用推荐情况, 最终英夫利西单抗得 0.4 分, 依那西普得 0.6 分, 阿达木单抗得 0.5 分, 戈利木单抗得 0.2 分, 培塞利珠单抗得 0.9 分, 详见表 7。

表 7 TNF- $\alpha$ 抑制剂在孕妇中使用推荐情况

资料来源	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
说明书	不建议使用	不建议使用	不建议使用	不建议使用	临床需求使用
英国风湿病学 会(BSR) <sup>[28]</sup>	可用至妊娠 16 周	持续到妊娠中期	持续到妊娠中期	早期不太可能 有害	全程使用
2016 欧洲抗风 湿病联盟 (EULAR) 指 南 <sup>[29]</sup>	用至妊娠 20 周	用至妊娠 30~32 周	用至妊娠 20 周	不建议使用	全程使用
2020 美国风湿 病学会 (ACR) 指南 <sup>[30]</sup>	条件推荐在妊 娠前和妊娠期 使用	条件推荐在妊娠 前和妊娠期使用	条件推荐在妊娠 前和妊娠期使用	条件推荐在妊 娠前和妊娠期 使用	全程使用

4.3.3.4 哺乳期用药 说明书中英夫利西单抗的描述为“母亲在本品末次治疗后至少 6 个月内应停止哺乳”；依那西普的描述为“临床是否使用需充分考虑哺乳对婴幼儿的益处和治疗对患者的益处”；阿达木单抗、培塞利珠单抗的描述为“可在哺乳期使用”；戈利木单抗的描述为“治疗期间及治疗后至少 6 个月内不得哺乳”。

2016 欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南<sup>[29]</sup>表明，目前评价的这几种 TNF- $\alpha$ 抑制剂是大分子蛋白，一般转运至母乳很少，推荐哺乳期可用。2020 年美国风湿病学会（ACR）指南<sup>[30]</sup>也推荐 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均可用于哺乳期。

综上，对于哺乳期妇女英夫利西单抗、戈利木单抗、依那西普慎用得 0.5 分，阿达木单抗、培塞利珠单抗可用得 1 分。具体推荐情况见表 8。

表 8 TNF- $\alpha$  抑制剂在哺乳期妇女中使用推荐情况

资料来源	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
说明书	末次治疗后 6 个月内应停止哺乳	需考虑哺乳对婴幼儿和患者的益处	可在哺乳期使用	末次治疗后 6 个月内应停止哺乳	可在哺乳期使用
2016 欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南 <sup>[29]</sup>	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用
2020 美国风湿病学会（ACR）指南 <sup>[30]</sup>	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用

4.3.3.5 肝肾功能方面 本共识依据的中国评价指南评分标准为对轻/中/重度肝肾功能不全患者是否可用进行评分。因此笔者根据药品说明书以及临床文献资料、专家意见进行综合评价，最终结果为：戈利木单抗，在肝功

能受损的患者中应慎用，得 1 分；依那西普，对于肝肾功能异常的患者可以使用，得 3 分，但在治疗过程中仍需监测患者指标变化。阿达木单抗、英夫利西单抗、培塞利珠单抗得 1.5 分。

#### 4.3.4 药物相互作用所致不良反应评分

所评价 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均有用药禁忌，使用过程中不推荐与阿那白滞素、阿巴西普和其它生物类抗风湿药物或其它 TNF 拮抗剂等联合用药，均得 1 分。

#### 4.3.5 其他评分

6 个药品的不良反应均部分可逆，得 0.5 分。临床上 TNF- $\alpha$ 抑制剂存在致畸、致癌的可能，故得 0 分。参考国家药监局不良反应中心向外公布的药物警戒信息中，英夫利西单抗有 8 条安全警示<sup>[31-38]</sup>，依那西普有 6 条安全警示<sup>[31-34,36-37]</sup>，阿达木单抗有 6 条安全警示<sup>[31-34,37]</sup>，戈利木单抗有 3 条安全警示<sup>[31-33]</sup>，培塞利珠单抗有 4 条安全警示<sup>[31-34]</sup>，5 种药品均有特别的用药警示，均得 0 分。

综上，5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂安全性评分结果见表 9。

表 9 TNF- $\alpha$ 抑制剂安全性评分

安全性 (28 分)	评分标准	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
	发生率 < 1%					
中度不良反 应 (3)	发生率 1%~<10%					
	发生率 $\geq$ 10%	1	1	1	1	1
	未提供 ADR 反应数据	0				
重度不良反 应 (5)	发生率 < 0.01%					
	发生率 0.01%~<0.1%	4	4	4	4	4

	发生率 0.1%~<1%	3					
	发生率 1%~<10%	2					
	发生率 ≥10%	1					
	未提供 ADR 反应数据	0					
	特殊不良反应	-1	-1				
特殊人群 (11) (可多选)	儿童可用	2	0.55	1	1.75	1	0
	老人可用	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	孕妇可用	1	0.4	0.6	0.5	0.2	0.9
	哺乳期妇女可用	1	0.5	0.5	1	0.5	1
	肝功能异常可用	3	1.5	3	1.5	1	1.5
	肾功能异常可用	3	1.5	3	1.5	1.5	1.5
药物相互作用	轻中度：一般无需调整用药剂量	3					
	重度：需要调整剂量	2					
反应 (3)	禁忌：禁止在同一时段使用	1	1	1	1	1	1
其他	不良反应均为可逆性	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(可多选)	无致畸、致癌	1					
(3)	无特别用药警示	1					
安全性评分			10.45	15.1	13.25	11.2	11.9

#### 4.4 经济性评分 (10)

所评价药品日均治疗费用 (元/日)：价格均以原研药评价，以说明书日均治疗剂量、RA 指南推荐为参考，标定同等药效的药物日均使用量，并根据“广州药品集团采购平台 (GPO)”挂网价格计算，取值保留小数点后两位。英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗、的单价分别 2006.8 元 (100 mg/支)、324.7 元 (50 mg/支)、1290 元 (40 mg/支)、4900 元 (50 mg/支)、1720 元 (200 mg/支)。计算出来的日均治疗

费用（元/日，一年以 52 周为标准计算年度费用总额）分别为：英夫利西单抗（最低剂量 3 mg·kg<sup>-1</sup>，成人体质量以 60 kg 计算）88.21 元/日、依那西普 46.39 元/日、阿达木单抗 92.14 元/日、戈利木单抗 161.54 元/日、培塞利珠单抗 141.76 元/日。在同通用名药品中，依那西普日均治疗费用最低，得 3 分，培塞利珠单抗和戈利木单抗无其他同通用名药品，按照指南标准也得 3 分。阿达木单抗和英夫利西单抗则根据指南细则和 GPO 同通用名药品计算得出分值。

主要适应证可替代药品日均治疗费用的比较：计算 GPO 的所有 TNF- $\alpha$  抑制剂的日均治疗费用，依那西普在待评价药品中日均费用最低，得 7 分，其余 TNF- $\alpha$  抑制剂根据指南细则分别计算最后得分。

综上，5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂经济性评分结果见表 10。

表 10 TNF- $\alpha$  抑制剂经济性评分

经济性（10 分）	评分标准	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗
同通用名药品（3）	日均治疗费用最低药品为 3 分，评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3	3	1.90	3	1.86	3
	主要适应证可替代药品（7）	7	3.68	7	3.52	2.01

## 4.5 其他属性评分 (10)

4.5.1 国家医保评分 (3) 英夫利西单抗, 戈利木单抗为乙类医保, 有支付限制条件, 均得 1.5 分; 依那西普为协议期内谈判药品, 有支付限制条件, 也得 1.5 分; 阿达木单抗为乙类医保且无支付限制, 得 2 分; 培塞利珠单抗不在医保目录范围, 得 1 分。

4.5.2 基本药物评分 (3) 所评价的 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均不在《国家基本药品目录》<sup>[17]</sup>, 得均 1 分。

4.5.3 国家集中采购药品 (1) 所评价的 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均不是国家集中采购药品, 均不得分。

4.5.4 一致性评价评分 (1) 5 个药品均为原研药品/参比制剂得 1 分。

4.5.5 生产企业状况评分 (3) 英夫利西单抗、戈利木单抗的生产企业为世界销量前 50 制药企业 (美国制药经理人)<sup>[19]</sup>第 4 名, 依那西普的生产企业是第 1 名, 阿达木单抗生产企业是第 2 名, 培塞利珠单抗的生产企业在第 29 名。以上均为世界销量前 100 制药企业 (美国制药经理人)<sup>[19]</sup>, 除培塞利珠单抗得 0.6 分, 其余 4 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂均得 1 分。

4.5.5 全球使用情况评分 (1) 英夫利西单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗在中国、美国、欧洲、日本均已上市, 均得 1 分。

综上, 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂其他属性评分结果见表 11。

表 11 TNF- $\alpha$ 抑制剂其他属性评分

其他属性 (10)	评分	英夫利	依那西	阿达木	戈利木	培塞利
	标准	西单抗	普	单抗	单抗	珠单抗
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 (3) 国家医保乙类/国家谈判药品，且没有支付限制条件	2			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 (3) 在《国家基本药物目录》，没有 $\Delta$ 要求	3					
在《国家基本药物目录》，有 $\Delta$ 要求	2					
不在《国家基本药物目录》	1	1	1	1	1	1
国家集中采购药品 (1) 国家集中采购药品	1					
原研/参比/一致性评价 (1) 原研药品/参比药品通过一致性评价	1 0.5	1	1	1	1	1
生产企业状况 (1) 生产企业为世界销量前 50 制药企业/工信部医药工业百强榜企业	1	1	1	1	1	0.6
全球使用情况 (1) 中国、美国、欧洲、日本均已上市	1	1	1	1	1	1

其他属性得分

5.5

5.5

6

5.5

4.6

#### 4.6 快速评价结果

基于《快速指南（第二版）》的评价标准，本共识结合 TNF- $\alpha$ 抑制剂类药物临床应用特点，分别从药学特性、有效性、安全性、经济性等方面进行了综合评价，最终综合评分结果见表 12。

表 12 TNF- $\alpha$ 抑制剂评价得分结果

评价维度	英夫利西单 抗	依那西普	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单 抗
药学特性	20.5	21	21.5	21	19
有效性	25	23.4	25	23.4	23
安全性	10.45	15.1	13.25	11.2	11.9
经济性	5.58	10	5.38	5.01	5.29
其他属性	5.5	5.5	6	5.5	4.6
总分	67.03	75	71.13	66.11	63.79

在所评价的 5 种 TNF- $\alpha$ 抑制剂中，依那西普得分最高，为 75 分，主要原因是其价格较占优势，经济性评分较高，而药学特性、有效性、其他属性等 4 个方面和其他 TNF- $\alpha$ 抑制剂评分相近。评分排名第二的是阿达木单抗，为 71.13 分。阿达木单抗适应证较为广泛，临床数据较充足，安全性良好，给药频率较依那西普低，但经济上不如依那西普占优势。得分排名第三至第五名分别为英夫利西单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗，但三个药物得分差距较小。英夫利西单抗属于人-鼠嵌合单克隆抗体，适应证相对较广，且作为美国第一个上市的 TNF- $\alpha$ 抑制剂，问世超过 20 年，临床疗效已

得到较多的研究证实。但英夫利西单抗必须通过静脉用药，相对于其他 TNF- $\alpha$ 抑制剂，尽管给药频率最低，其过敏、输液反应发生率等也高于其他 TNF- $\alpha$ 抑制剂；戈利木单抗人源化程度高达 99.1%，相比英夫利西单抗，给药频率较高，但其皮下注射较安全，综合得分排名不高主要原因是价格较高，经济上不占优势；培塞利珠单抗的优势是一般可全程用于妊娠期、哺乳期，但因为尚未纳入医保，价格较高，经济性相对较差。

#### 4.7 其它 TNF- $\alpha$ 类抑制剂生物类似物概况

国内上市用于 RA 的 TNF- $\alpha$ 抑制剂较多，今年来国产生物类似药甚至原研药也陆续开发上市，因此本共识在评价 5 种原研 TNF- $\alpha$ 抑制剂的基础上对同一通用名药物的生物类似物制剂做了归纳阐述。考虑到该类药物在药理学特性、有效性、安全性等方面具有相对一致性，故只对这些 TNF- $\alpha$ 抑制剂生物类似药作经济性及个别属性结果的呈现，供大家在使用中参考。具体结果见表 13。

表 13 TNF- $\alpha$ 抑制剂同一通用名其他各药品概要

同一通用名	阿达木单抗						英夫利西单抗			依那西普/注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白		
	格乐立	安健宁	苏立信	汉达远	君迈康	泰博维	安佰特	类停	佳佑健	益赛普	安佰诺	强克
商品名	格乐立	安健宁	苏立信	汉达远	君迈康	泰博维	安佰特	类停	佳佑健	益赛普	安佰诺	强克
规格	40 mg /0.8 ml	100 mg	100 mg	100 mg	25 mg	25 mg	25 mg					
生产厂家	百奥泰	海正生物制药	信达生物制药	复宏汉霖生物	苏州众合生物医药	正大天晴药业	海正生物制药	泰州迈博太科	玉溪嘉和生物	三生国健药业	海正生物制药	赛金生物制药

				制药				药业				
单价（元）	1080.0	1090.0	1088.0	899.0	998.0	799.0	1268.0	1268.0	1268.0	316	318.0	318.0
全年费用（元）	28080	28340	28288	23374	25948	20774	20288	20288	20288	32864	33072	33072
日均治疗费用（元/日）	77.14	77.86	77.71	64.21	71.29	57.07	55.74	55.74	55.74	90.29	90.86	90.86
贮藏条件	2~8℃ 冷藏， 特殊需 要可常 温避光 储存 14天。	2~8℃ 避光保 存	2~8℃ 避光保 存	2~8℃ 冷藏	2~8℃避 光保存	2~8℃冷 藏，特殊 需要可 常温避 光储存 14天。	2~8℃避 光保存	2~8℃ 避光 保存	2~8℃ 避光 保存	2~8℃ 避光 保存	2~8℃ 避光保 存	2~8℃ 避光保 存
药品有效期（月）	18	24	24	24	24	18	36	36	-	24	36	36

## 5 结果应用说明

本共识的评价结果只作为药品遴选、优化医疗机构药品目录的参考，在临床实际应用中仍需结合指南共识、患者实际病情及经济状况等方面综合考虑。此外，本共识基于现有的各属性证据进行了较科学、客观、真实的搜集、整合、评估，但由于其经济性、医保政策、基药目录等各评价指标是动态变化的，因此评价得分也可能会随之发生变化，需进行动态调整。

## 参考文献

- [1] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055):2023-2038.
- [2] McInnes I B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [3] Jin S, Li M, Fang Y, *et al.* Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):251.
- [4] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013,13(3):300-307.
- [5] Hu H, Luan L, Yang K, *et al.* Burden of rheumatoid arthritis from a societal perspective: a prevalence-based study on cost of illness for patients with rheumatoid arthritis in China[J]. Int J Rheum Dis, 2018,21(8):1572-1580.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 57(4):242-250.
- [7] 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 (第二版) [J]. 医药导报, 2023, 42(4):447-456.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 关于规范开展药品临床综合评价工作的通知 [EB/OL]. 国卫办药政发〔2021〕16号. (2021-07-29). <http://wsjkw.hebei.gov.cn/zcfg2/380991.jhtml>.
- [9] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1):51-59.
- [10] 童荣生. 生物制剂治疗类风湿关节炎合理用药中国专家共识[J]. 中国新

药杂志, 2022,31(21):2174-2184.

[11] Josef S S, Robert B M L, Sytske A B, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023,82 (1):3-18.

[12] Liana F, Joan M B, Bryant R E, *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021,73(7):924-939.

[13] Chak S L, Faith C, Leonila D, *et al.* 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Int JRheum Dis*, 2019, 22(3): 357-375.

[14] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国儿童风湿免疫病联盟. 中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023版) [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(5):398-411.

[15] 李彩凤, 黄新翔, 王永福, 等. 幼年特发性关节炎诊疗规范[J]. *华内科杂志*, 2022, 61(2):142-156.

[16] Karen B O, Daniel B H, Daniel J L, *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022,74(4):553-569.

[17] 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《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).

[18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 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.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.

[19] Christel M. 2022 Pharm Exec Top 50 Companies[J]. Pharm Exec, 2022, 42(6): 20-25.

[20] 中国医药统计网. 工信部 2021 年度中国医药工业百强榜 [Z/OL].<https://www.yytj.org.cn/enterpriseTop.aspx>.

[21] Matt S, Rachel A, Jon T, *et al.* Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation[J].Health Technol Assess, 2016,20(35): 1-610.

[22] Jasvinder A S, George A W, Robin C, *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): Cd008794.

[23] Bei H, Yun L, Wen-Wen L, *et al.* The Risk of Adverse Effects of TNF- $\alpha$  Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis[J]. Front Immunol, 2022,13: 814429.

[24] Niels G, Benjamin S K, Louise G, *et al.* Different Original and Biosimilar TNF Inhibitors Similarly Reduce Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis-A Network Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4350.

[25] Gerd R B, Kenneth B G, James T R, *et al.* Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1): 364-380.

[26] Smriti S, Yu G, Youdong C, *et al.* Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019,13:2491-2502.

[27] Lev L, Yulia R, Shmuel K, *et al.* Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(9): 806-815.

[28] Julia F, Sonia P, Alice H, *et al.* BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2016,55(9):1693-1697.

[29] Carina G S, Maria H, Angela T, *et al.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75(5):795-810.

[30] Sammaritano L R, Bermas B L, Chakravarty E E, *et al.* 2020

American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis*

Rheumatol, 2020,72(4):529-556.

[31] 国家药品监督管理局. 美国FDA警告与TNF抑制剂相关的恶性肿瘤风险[EB/OL]. 药物警戒快讯 2010 年第 2 期 (总第 79 期) .2010-02-09.

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20100209120001607.html>.

[32] 国家药品监督管理局. 英国警示肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂的结核病重新激活风险[EB/OL]. 药物警戒快讯第 6 期 (总第 134 期) . 2014-06-16.

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20140616120001888.html>.

[33] 国家药品监督管理局. 美国 FDA 发布关于肿瘤坏死因子阻滞剂, 硫唑嘌呤和/或巯嘌呤的安全性更新[EB/OL]. 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>.

[34] 国家药品监督管理局. 美国加强肿瘤坏死因子抑制剂导致真菌感染的警告[EB/OL]. 药物警戒快讯 2008 年第 10 期 (总第 59 期) . 2008-10-16.

[https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20081016120001309\\_1.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20081016120001309_1.html).

[35] 国家药品监督管理局. 澳大利亚警示英夫利西单抗蕈样肉芽肿和狼疮样综合征风险[EB/OL]. 药物警戒快讯第 2 期 (总第 190 期) .2019-04-16.

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20190416163301984.html>.

[36] 国家药品监督管理局. 澳大利亚警告 TNF 抑制剂可能引发药源性红斑狼疮[EB/OL]. 药物警戒快讯 2009 年第 12 期 (总第 74 期) .2009-12-24.

[https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20091224120001626\\_1.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20091224120001626_1.html).

[37] 国家药品监督管理局. 加拿大评估英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普、依那西普生物类似药致蕈样真菌病的潜在风险[EB/OL]. 药物警戒快

讯 第 5 期 ( 总 第 217 期 ) . 2021-06-10.

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20210610161422185.html>.

[38] 国家药品监督管理局. 加拿大警示英夫利西单抗潜在的线状 IgA 大疱性皮肤病风险[EB/OL]. 药物警戒快讯第 9 期 (总第 185 期). 2018-10-19.

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20181019171301688.html>.

#### 参考的药品说明书

阿达木单抗 (商品名: 修美乐), 修改日期: 2021 年 8 月 9 日

英夫利西单抗 (商品名: 类克), 修改日期: 2022 年 8 月 9 日

培塞利珠单抗 (商品名: 希敏佳), 修改日期: 2019 年 7 月 12 日

戈利木单抗 (商品名: 欣普尼), 修改日期: 2019 年 12 月 17 日

依那西普 (商品名: 恩利), 修改日期: 2022 年 1 月 18 日

## 起草专家组

### 顾问

郑志华 广东省药学会 主任药师

戴冽 中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师

杨敏 广东省人民医院 主任药师

### 执笔:

伍俊妍 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

邱凯锋 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

### 医学专家（以姓氏拼音排序）：

李洋 广东省人民医院 主任医师

潘云峰 中山大学附属第三医院 主任医师

杨敏 南方医科大学南方医院 主任医师

杨念生 中山大学附属第一医院 主任医师

于清宏 南方医科大学珠江医院 主任医师

### 药学专家（以姓氏拼音排序）：

艾伟鹏 深圳大学总医院 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

陈吉生 广东药科大学附属第一医院 主任药师

陈文瑛 南方医科大学第三附属医院 主任药师

曹伟灵 深圳市罗湖区人民医院 主任药师

陈艳芳 广州医科大学附属市八医院 主任药师

方瑞 广东省妇幼保健院 副主任药师

季波	中国人民解放军南部战区总医院	主任药师
李庆南	汕头市中心医院	主任药师
刘世霆	南方医科大学南方医院	主任药师
罗文基	中山大学附属第五医院	副主任药师
李玉珍	中山大学附属第八医院	主任药师
廖裕州	中山大学孙逸仙纪念医院	主管药师
麦海燕	中山大学附属第三医院	副主任药师
莫小兰	广州市妇女儿童医疗中心	副主任药师
谢守霞	深圳市人民医院	主任药师
杨西晓	南方医科大学深圳医院	主任药师
曾彩芳	广州医科大学附属第二医院	主任药师
朱少惠	广东省中西医结合医院	主任药师
张述耀	广州市红十字会医院	主任药师
周志凌	珠海市人民医院	主任药师
曾英彤	广东省人民医院	主任药师
<b>秘书:</b>		
陈建杏	中山大学孙逸仙纪念医院	药师
梁莉君	中山大学孙逸仙纪念医院	主管药师