3种口服Janus激酶抑制剂治疗特应性皮炎的临床综合评价Δ

殷科蕊[1,2*]，吴紫阳[1]，汪皖青[1]，杭永付[1]，王子涵[1,2]，张晶晶[1]，朱建国[1#]（1.苏州大学附属第一医院药学部，江苏 苏州 215006；2.苏州大学药学院，江苏 苏州 215021）

中图分类号 R969；R986　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）12-1419-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.02

摘　要　目的 对乌帕替尼、阿布昔替尼和巴瑞替尼3种口服Janus激酶抑制剂（JAKi）治疗特应性皮炎进行临床综合评价。**方法** 从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度进行评价。使用Meta分析评价3种口服JAKi的安全性和有效性；检索国内外药物经济学研究并计算各JAKi治疗费用以评价经济性；结合文献和药品说明书等评价适宜性；使用问卷调查评价3种口服JAKi的可及性；从JAKi的作用机制角度阐述其创新性。**结果** 安全性方面，乌帕替尼30 mg组上呼吸道感染发生率[OR＝1.47，95%CI（1.04，2.08），P＝0.03]和鼻咽炎发生率[OR＝1.44，95%CI（1.06，1.95），P＝0.02]显著高于安慰剂组；巴瑞替尼4 mg组的鼻咽炎发生率显著高于安慰剂组[OR＝2.24，95%CI（1.39，3.61），P＝0.000 8]和巴瑞替尼2 mg组[OR＝0.48，95%CI（0.31，0.74），P＝0.001]。有效性方面，3种口服JAKi无论剂量如何，有效性均显著优于安慰剂组，且乌帕替尼和阿布昔替尼的有效性呈剂量依赖性（P＜0.000 1）。经济性方面，巴瑞替尼的年治疗费用最低（13 870.0元），但其在我国没有获批AD适应证；其次为乌帕替尼（27 192.5元）。3种JAKi的总体适宜性较好，但均不适用于重度肝损伤患者。巴瑞替尼的可获得率最高（59.4%），但在我国医保体系下乌帕替尼的可负担性较好。3种JAKi中，乌帕替尼与阿布昔替尼的创新性更优。**结论** 3种口服JAKi治疗特应性皮炎的安全性可控，有效性良好；考虑到医保报销问题，建议我国患者优先使用乌帕替尼。

关键词 Janus激酶抑制剂；特应性皮炎；临床综合评价；乌帕替尼；阿布昔替尼；巴瑞替尼

Clinical comprehensive evaluation of three oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis

YIN Kerui[1,2], WU Ziyang[1], WANG Wanqing[1], HANG Yongfu[1], WANG Zihan[1,2], ZHANG Jingjing[1], ZHU Jianguo[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. College of Pharmacy, Soochow University, Jiangsu Suzhou 215021, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To comprehensively evaluate the three oral Janus kinase inhibitors (JAKi) such as upadacitinib, abrocitinib and baricitinib in the treatment of atopic dermatitis. **METHODS** The six dimensions of safety, efficacy, economy, appropriateness, accessibility and innovativeness were used for evaluation. Meta-analysis was conducted to evaluate the safety and efficacy of three oral JAKi; pharmacoeconomic studies were searched, and the treatment costs were calculated to evaluate the economy of each JAKi. Appropriateness was described based on literature review and drug labels. Accessibility of three oral JAKi was assessed by using a questionnaire survey. The innovation of JAKi was elucidated from the perspective of its mechanism of action. **RESULTS** In terms of safety, the incidence of upper respiratory tract infection (OR＝1.47, 95%CI of 1.04-2.08, P＝0.03) and nasopharyngitis (OR＝1.44, 95%CI of 1.06-1.95, P＝0.02) in the upadacitinib 30 mg group was significantly higher than that in the placebo group; the incidence of nasopharyngitis in baricitinib 4 mg group was significantly higher than that in the placebo group (OR＝2.24, 95%CI of 1.39-3.61, P＝0.000 8) and baricitinib 2 mg group (OR＝0.48, 95%CI of 0.31-0.74, P＝0.001). In terms of efficacy, regardless of the dosage, all three JAKi groups were superior to the placebo group, and the high-dose groups of upadacitinib and abrocitinib were superior to the low-dose groups (P＜0.000 1). In terms of economy, the annual treatment cost of baricitinib was the lowest (13 870.0 yuan), but it has not been approved for atopic dermatitis indication in China; next was upadacitinib (27 192.5 yuan). In terms of appropriateness, the overall appropriateness of the three JAKis was good, but none of them was suitable for patients with severe liver injury. In terms of accessibility, baricitinib had the highest availability rate (59.4%), but the affordability of upadacitinib was relatively good under China's medical insurance system. In terms of innovation, among the three types of JAKi, upadacitinib and abrocitinib had better innovation. **CONCLUSIONS** Three oral JAKi treatments for atopic dermatitis have controllable safety and good efficacy. Considering the issue of medical insurance reimbursement, it is recommended that Chinese patients use upadacitinib.

KEYWORDS Janus kinase inhibitors; atopic dermatitis; clinical comprehensive evaluation; upadacitinib; abrocitinib; baricitinib

Δ **基金项目** 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心面上课题（No.WKZX2023CX210004）；江苏省卫生健康委员会药品临床综合评价项目（No.苏卫办药政〔2022〕1号）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：yinkerui124@163.com

通信作者 主任药师，硕士生导师。研究方向：医院药学。E-mail：15950005195@163.com

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性炎症性皮肤病，其特征是湿疹反复发作，引起皮肤损伤和瘙痒[1]。AD在非致命性皮肤病负担中排名第一，其7年内复发率高达75.9%[2]，给患者及其家庭带来了巨大的经济和精神负担。近年来，我国AD患病率持续增长，据统计，2019年我国约有3 558万AD患者，较1990年增长了25.6%[3]。

Janus激酶抑制剂（Janus kinase inhibitor，JAKi）可通过阻断Janus激酶（Janus kinase，JAK）-信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）通路，抑制Ⅱ型细胞因子从而发挥疗效[4]。AD的发病与免疫系统异常、遗传等因素有关，其中Ⅱ型细胞因子诱导的炎症反应是AD发病的核心机制[5]。与糖皮质激素和生物制剂相比，JAKi具有更强的选择性和更广泛的抑制细胞因子作用，能够更准确地作用于AD的发病靶点。目前，已有3种口服JAKi——巴瑞替尼、乌帕替尼、阿布昔替尼被国内外批准用于治疗AD，其中乌帕替尼和阿布昔替尼分别于2022年2月和2022年4月在我国获批了AD适应证。尽管已有多项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）证实了JAKi治疗AD的有效性和安全性[6-7]，但由于其上市时间较短，尚缺乏对JAKi治疗AD的多维度评价研究。基于此，本研究从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度对上述3种口服JAKi在AD中的应用进行临床综合评价，以期为医疗机构药品遴选和临床使用提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　安全性与有效性评价

1.1.1　文献检索

计算机检索PubMed、Web of Science、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库等，检索时限均为各数据库建库至2023年8月1日。英文检索词包括“atopic dermatitis”“baricitinib”“upadacitinib”“abrocitinib”“randomized controlled trial”等；中文检索词包括“特应性皮炎”“巴瑞替尼”“乌帕替尼”“阿布昔替尼”“随机对照试验”等。

1.1.2　文献纳入与排除标准

文献纳入标准包括：（1）研究对象为中重度AD患者，且患者在治疗前6个月至1年内对局部糖皮质激素或局部钙调神经磷酸酶抑制剂反应不充分或对其他AD治疗药物无反应或不耐受。（2）研究类型为国内外公开发表的RCT，语种限定为中英文。（3）试验组患者接受巴瑞替尼/乌帕替尼/阿布昔替尼单药或联用糖皮质激素治疗，对照组患者接受安慰剂或安慰剂联用糖皮质激素治疗。（4）结局指标包括有效性指标和安全性指标，其中，有效性指标包括治疗后研究者整体评估（investigator global assessment，IGA）达到0或1分的患者比例、湿疹面积及严重程度指数比基线提高≥75%（eczema area and severity index-75，EASI-75）的患者比例。安全性指标包括≥3级不良事件（adverse events，AEs）发生率、严重感染（serious infection，SI）发生率、上呼吸道感染（upper respiratory tract infection，URTI）发生率、鼻咽炎（nasopharyngitis，NAS）发生率。文献排除标准包括：（1）无法获取全文的文献；（2）无法获取重要数据的文献。

1.1.3　文献筛选、资料提取及文献质量评价

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并进行文献质量评价，如遇分歧，则咨询第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括：（1）纳入研究的基本信息，如第一作者、发表年份等；（2）研究对象的基线特征；（3）干预措施；（4）结局指标。按照Cochrane偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价[8]。

1.1.4　统计学处理

采用RevMan 5.4软件对纳入研究进行Meta分析，本研究结局指标均为二分类资料，以比值比（odds ratio，OR）和95%置信区间（confidence interval，CI）为效应量。采用χ^2检验分析并结合I^2判断异质性大小。若I^2＜50%且P＞0.1，则认为研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，说明各研究间存在统计学异质性，需进一步分析异质性来源，在排除明显影响临床异质性的因素后，采用随机效应模型进行Meta分析。

1.2　经济性评价

检索国内外关于巴瑞替尼、乌帕替尼、阿布昔替尼治疗AD的药物经济学研究，按照综合卫生经济学评价报告标准（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS）2022年版清单对纳入文献进行质量评估并对其研究基本特征进行总结。按照药品说明书中的用法用量计算3种口服JAKi治疗AD的日治疗费用、年治疗费用及医保报销情况，各药品单价数据均来自药智网。

1.3　适宜性评价

结合文献、药品说明书等对JAKi的适宜性进行描述。

1.4　可及性评价

可及性包括可获得性和可负担性。3种JAKi的可获得性通过问卷调查进行评估：本研究于2023年7月对全国12个省（自治区、直辖市）的32家三级医疗机构中51位熟悉免疫性疾病治疗，且工作年限＞3年的临床医生进行问卷调查，并严格遵循《中华人民共和国统计法》对受访者信息给予保密，问卷内容包括各医疗机构是否配备JAKi、未采购JAKi的原因、国家医保谈判成功的JAKi采购落地最主要的障碍等。根据国家统计局发布

的《2022年国民经济和社会发展统计公报》，通过计算AD年治疗费用占2022年我国城镇及农村居民人均可支配收入的比例进行可负担性分析。

1.5 创新性评价

从3种JAKi的作用机制角度阐述其创新性，并与既往治疗AD的药物进行比较。

2 结果

2.1 安全性与有效性评价

2.1.1 文献筛选流程及结果

共检索到相关文献1 617篇，根据纳入与排除标准最终纳入12篇文献[9—20]进行Meta分析，包括14项RCTs，共6 231例患者。文献筛选流程见图1。

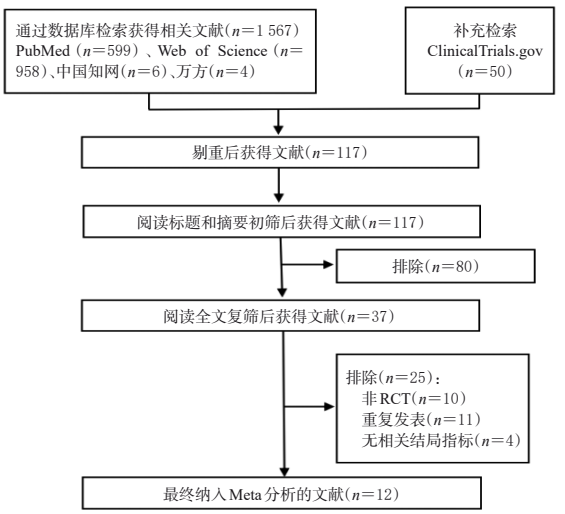


图1 文献筛选流程图

2.1.2 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

本研究纳入了3种口服JAKi的14项RCTs，包括乌帕替尼5项[9—12]，阿布昔替尼4项[13—16]，巴瑞替尼5项[17—20]。其中有5项研究为JAKi联用糖皮质激素对比安慰剂联用糖皮质激素，其他研究均为JAKi单药治疗对比安慰剂。纳入患者平均年龄集中在30～40岁，大部分患者的平均AD病程超过20年。偏倚风险评估结果显示，纳入文献的总体偏倚风险较低。纳入研究的基本特征见表1，偏倚风险总图见图2，偏倚风险条形图见图3。

2.1.3 安全性评价结果

12篇文献均分析了各组患者的安全性。Meta分析结果显示，对于≥3级AEs发生率和SI发生率，3种口服JAKi无论剂量如何，与安慰剂组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。乌帕替尼30 mg组URTI发生率[OR=1.47，95%CI（1.04，2.08），$P=0.03$]和NAS发生率[OR=1.44，95%CI（1.06，1.95），$P=0.02$]显著高于安慰剂组；巴

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	干预措施		样本例数		平均年龄/岁		平均病程/年		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Guttman-Yassky 2020[9]	乌帕替尼15 mg，qd	安慰剂	42	41	38.5	39.9	22.6	26.8	16周	①②③④⑤⑥
	乌帕替尼30 mg，qd	安慰剂	42	41	39.9	39.9	24.2	26.8		
Guttman-Yassky 2021(1)[10]	乌帕替尼15 mg，qd	安慰剂	281	281	34.1	34.4	20.5	21.3	16周	①②③④⑤⑥
	乌帕替尼30 mg，qd	安慰剂	285	281	33.6	34.4	20.4	21.3		
Guttman-Yassky 2021(2)[10]	乌帕替尼15 mg，qd	安慰剂	276	278	33.3	33.4	18.8	21.1	16周	①②③④⑤⑥
	乌帕替尼30 mg，qd	安慰剂	282	278	34.1	33.4	20.8	21.1		
Reich 2021[11]	乌帕替尼15 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	300	304	32.5	34.3	22.9	24.3	16周	①②③④⑤⑥
	乌帕替尼30 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	297	304	35.5	34.3	23.1	24.3		
Katoh 2022[12]	乌帕替尼15 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	91	90	35.9	36.3	23.0	36.3	16周	①②③④⑤⑥
	乌帕替尼30 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	91	90	34.7	24.7	20.7	24.7		
Gooderham 2019[13]	阿布昔替尼100 mg，qd	安慰剂	56	56	41.1	42.6	23.8	25.6	12周	①②③⑤⑥
	阿布昔替尼200 mg，qd	安慰剂	55	56	38.7	42.6	19.6	25.6		
Simpson 2020[14]	阿布昔替尼100 mg，qd	安慰剂	156	77	32.6	31.5	24.9	22.5	12周	①②③⑤⑥
	阿布昔替尼200 mg，qd	安慰剂	154	77	33.0	31.5	22.7	22.5		
Silverberg 2020[15]	阿布昔替尼100 mg，qd	安慰剂	158	78	37.4	33.4	21.1	21.7	12周	①②③⑤⑥
	阿布昔替尼200 mg，qd	安慰剂	155	78	33.5	33.4	20.5	21.7		
Bieber 2021[16]	阿布昔替尼100 mg，qd	安慰剂	238	131	37.3	37.4	22.7	21.4	12周	①②③⑤⑥
	阿布昔替尼200 mg，qd	安慰剂	226	131	38.8	37.4	23.4	21.4		
Guttman-Yassky 2019[17]	巴瑞替尼2 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	37	49	42.0[a]	35.0[a]	26.4[a]	17.7[a]	16周	①②③④⑤⑥
	巴瑞替尼4 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	38	49	32.5[a]	35.0[a]	22.0[a]	17.7[a]		
Reich 2020[18]	巴瑞替尼2 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	109	109	33.8	33.7	24.6	22.0	16周	①②③④⑤⑥
	巴瑞替尼4 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	111	109	33.9	33.7	25.5	22.0		
Simpson 2020(1)[19]	巴瑞替尼2 mg，qd	安慰剂	123	149	35.0	35.0	25.0	26.0	16周	①②③④⑤⑥
	巴瑞替尼4 mg，qd	安慰剂	125	149	37.0	35.0	25.0	26.0		
Simpson 2020(2)[19]	巴瑞替尼2 mg，qd	安慰剂	123	244	36.0	35.0	24.0	25.0	16周	①②③④⑤⑥
	巴瑞替尼4 mg，qd	安慰剂	123	244	34.0	35.0	23.0	25.0		
Bieber 2022[20]	巴瑞替尼2 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	185	93	37.3	38.7	25.3	27.2	16周	①②③④⑤⑥
	巴瑞替尼4 mg，qd+糖皮质激素	安慰剂+糖皮质激素	92	93	38.7	38.7	27.5	27.2		

a：中位数；①：IGA评分达到0或1分的患者比例；②：EASI-75的患者比例；③：≥3级AEs发生率；④：SI发生率；⑤：URTI发生率；⑥：NAS发生率。

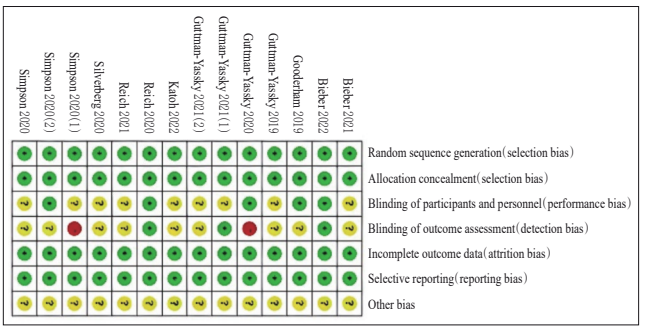


图2　纳入研究的偏倚风险总图

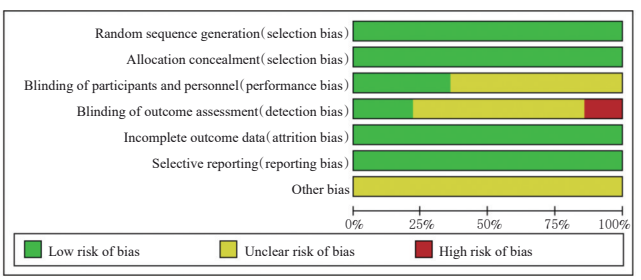


图3　纳入研究的偏倚风险条形图

瑞替尼4 mg组NAS发生率显著高于安慰剂组[OR=2.24，95%CI(1.39，3.61)，P=0.000 8]和巴瑞替尼2 mg组[OR=0.48，95%CI(0.31，0.74)，P=0.001]。结果见表2。

2.1.4　有效性评价结果

12篇文献均报告了各组患者的有效性。Meta分析结果显示，3种口服JAKi无论剂量如何，有效性均显著优于安慰剂组(P<0.000 1)。此外，本研究比较了3种口服JAKi不同剂量之间的有效性，结果显示，对于乌帕替尼和阿布昔替尼，高剂量组IGA达到0或1分和EASI-75的患者比例均显著高于低剂量组(P<0.000 1)。对于巴瑞替尼，IGA达到0或1分的患者比例，4 mg组显著高于2 mg组[OR=0.70，95%CI(0.51，0.97)，P=0.03]；而EASI-75的患者比例，两组比较差异无统计学意义[OR=0.80，95%CI(0.61，1.05)，P=0.11]。结果见表3。

2.2　经济性评价结果

本研究共检索到1篇JAKi药物经济学研究文献[21]，采用CHEERS清单进行质量评价，结果显示，该研究满足24个评价条目，质量良好。该研究从西班牙医疗卫生系统的角度，使用决策树与马尔科夫混合模型，比较了不同JAKi治疗中重度AD患者的成本-效用，研究时限为5年，贴现率为3%。研究结果显示，与巴瑞替尼2、4 mg，乌帕替尼15、30 mg相比，阿布昔替尼200 mg方案可分别多获得0.64、0.43、0.45、0.08质量调整生命年，且患者分别可节省总费用14 825、7 116、12 805、45 189欧元，阿布昔替尼方案为绝对优势方案。

根据药品说明书及相关指南[22]推荐的用法用量进行计算，巴瑞替尼的年治疗费用最低，为13 870.0元，其次为乌帕替尼。需要注意的是，巴瑞替尼用于AD在我国为超说明书用药，未在医保报销适应证内。因此，在我国医保体系下，乌帕替尼的年治疗费用最低。结果见表4。

表2　3种口服JAKi治疗AD的安全性Meta分析结果

干预措施 vs. 对照措施	≥3级AEs发生率				SI发生率				URTI发生率				NAS发生率			
	异质性检验		统计分析		异质性检验		统计分析		异质性检验		统计分析		异质性检验		统计分析	
	I^2/%	P	OR(95%CI)	P	I^2/%	P	OR(95%CI)	P	I^2/%	P	OR(95%CI)	P	I^2/%	P	OR(95%CI)	P
乌帕替尼15 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[9-12]	0	1.00	0.74(0.41~1.32)	0.31	0	0.50	2.44(0.70~8.49)	0.16	0	0.75	1.23(0.85~1.76)	0.27	0	0.69	1.19(0.86~1.63)	0.29
乌帕替尼30 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[9-12]	0	0.84	0.74(0.41~1.31)	0.30	0	0.59	3.01(0.90~10.10)	0.07	0	0.52	1.47(1.04~2.08)	0.03	0	0.51	1.44(1.06~1.95)	0.02
乌帕替尼15 mg(或联用糖皮质激素)vs.乌帕替尼30 mg(或联用糖皮质激素)[9-12]	0	0.77	1.01(0.54~1.87)	0.98	0	0.88	0.80(0.31~2.03)	0.64	0	0.57	0.83(0.60~1.16)	0.29	0	0.86	0.87(0.65~1.17)	0.21
阿布昔替尼100 mg vs.安慰剂[13-16]	0	0.69	1.00(0.47~2.14)	0.99	NA	NA	NA	NA	0	0.54	1.21(0.68~2.14)	0.51	0	0.80	1.59(0.96~2.64)	0.07
阿布昔替尼200 mg vs.安慰剂[13-16]	0	0.58	0.59(0.25~1.38)	0.22	NA	NA	NA	NA	0	0.99	0.96(0.53~1.75)	0.89	0	0.93	1.09(0.64~1.86)	0.75
阿布昔替尼100 mg vs.阿布昔替尼200 mg[13-16]	0	0.84	1.88(0.87~4.09)	0.11	NA	NA	NA	NA	23	0.27	1.32(0.81~2.15)	0.27	0	0.86	1.46(0.98~2.18)	0.06
巴瑞替尼2 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[17-20]	0	0.69	0.59(0.29~1.21)	0.15	12	0.29	0.74(0.20~2.74)	0.65	0	0.41	2.04(0.95~4.39)	0.07	0	0.85	1.15(0.71~1.89)	0.56
巴瑞替尼4 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[17-20]	18	0.30	1.01(0.53~1.91)	0.98	45	0.18	1.00(0.27~3.73)	1.00	0	0.98	1.46(0.64~3.33)	0.36	0	0.43	2.24(1.39~3.61)	0.000 8
巴瑞替尼4 mg(或联用糖皮质激素)vs.巴瑞替尼2 mg(或联用糖皮质激素)[17-20]	0	0.56	0.52(0.26~1.05)	0.07	NA	NA	0.61(0.16~2.33)	0.47	0	0.43	1.49(0.68~3.26)	0.31	0	0.55	0.48(0.31~0.74)	0.001

NA：无数据。

表3　3种口服JAKi治疗AD的有效性Meta分析结果

干预措施 vs. 对照措施	IGA达到0或1分的患者比例				EASI-75的患者比例			
	异质性检验		统计分析		异质性检验		统计分析	
	I^2/%	P	OR(95%CI)	P	I^2/%	P	OR(95%CI)	P
乌帕替尼15 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[9-12]	48	0.10	8.61(6.59~11.24)	<0.000 01	63	0.03	7.93(6.45~9.75)	<0.000 01
乌帕替尼30 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[9-12]	20	0.29	15.97(12.22~20.88)	<0.000 01	53	0.07	13.89(11.18~17.27)	<0.000 01
乌帕替尼15 mg(或联用糖皮质激素)vs.乌帕替尼30 mg(或联用糖皮质激素)[9-12]	0	0.65	0.54(0.45~0.65)	<0.000 01	0	0.99	0.58(0.47~0.70)	<0.000 01
阿布昔替尼100 mg vs.安慰剂[13-16]	0	0.84	3.90(2.62~5.81)	<0.000 01	0	0.62	4.53(3.25~6.31)	<0.000 01
阿布昔替尼200 mg vs.安慰剂[13-16]	0	0.64	6.98(4.71~10.35)	<0.000 01	66	0.03	10.23(7.31~14.33)	<0.000 01
阿布昔替尼100 mg vs.阿布昔替尼200 mg[13-16]	18	0.30	0.55(0.43~0.71)	<0.000 01	0	0.49	0.49(0.39~0.62)	<0.000 01
巴瑞替尼2 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[17-20]	0	0.87	2.12(1.46~3.07)	<0.000 01	0	0.76	2.37(1.75~3.20)	<0.000 01
巴瑞替尼4 mg(或联用糖皮质激素)vs.安慰剂(或联用糖皮质激素)[17-20]	0	0.91	3.04(2.12~4.37)	<0.000 01	0	0.71	3.03(2.24~4.09)	<0.000 01
巴瑞替尼2 mg(或联用糖皮质激素)vs.巴瑞替尼4 mg(或联用糖皮质激素)[17-20]	0	0.96	0.70(0.51~0.97)	0.03	0	0.99	0.80(0.61~1.05)	0.11

表4　3种口服JAKi的治疗费用和医保报销情况

药品名称	商品名	规格	单价/（元/盒）	说明书用法用量	日治疗费用/元	年治疗费用/元	医保是否报销
乌帕替尼缓释片	瑞福	15 mg×28粒	2 086	15 mg，qd	74.5	27 192.5	是
阿布昔替尼薄膜衣片	希必可	100 mg×14粒	1 092	100 mg，qd	78.0	28 470.0	是
巴瑞替尼片	艾乐明	2 mg×28粒	1 064	2 mg，qd	38.0	13 870.0	否

2.3　适宜性评价结果

除巴瑞替尼外，其他两种药物均可用于12岁及以上青少年中重度AD的治疗。乌帕替尼与巴瑞替尼均通过细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4代谢，而阿布昔替尼通过CYP2C19代谢，因此需注意阿布昔替尼与其他药物的相互作用。3种口服JAKi应用于轻度肾损伤及肝损伤患者时，均无须调整剂量；在用于重度肾损伤患者时，均推荐将剂量调整至原剂量的一半；在重度肝损伤时，则不推荐使用。可见，3种JAKi的适宜性相当，临床使用时注意根据患者的肝肾功能状况调整剂量。结果见表5。

2.4　可及性评价结果

2.4.1　可获得性

问卷调查结果显示，巴瑞替尼的可获得率（配备该药品的机构数/调查机构总数×100%）最高，为59.4%，其次为乌帕替尼（28.1%）和阿布昔替尼（9.3%）。其中，仅有7.3%的临床医生表示对JAKi用药非常熟悉，大部分临床医生（80.4%）表示对JAKi用药比较熟悉或一般熟悉。一些医疗机构未采购JAKi或采购少的原因包括（多选）：医院或政策限制采购（39.2%）、患者例数少没有必要常规采购（35.3%）、药品昂贵增加药占比（27.5%）、药品昂贵影响医保总额（即影响医院的医保疾病诊断相关分组方案，21.6%）、非医保药品需自费（21.6%）、有其他采购渠道或其他原因（13.7%）。各医疗机构认为国家医保谈判成功的JAKi采购落地最主要的障碍包括（多选）：药品昂贵增加药占比（43.2%）、医院或政策限制采购（41.2%）、药品昂贵影响医保总额（37.3%）、患者例数少没有必要常规采购（33.3%）、非医保药品需自费（23.5%）、有其他采购渠道或其他原因（11.8%）。

2.4.2　可负担性

《2022年国民经济和社会发展统计公报》显示，我国2022年城镇居民人均可支配收入为49 283元，农村居民人均可支配收入为20 133元。乌帕替尼缓释片、阿布昔替尼薄膜衣片、巴瑞替尼片进入医保前的年治疗费用分别为27 192.5、28 470.0、13 870.0元，分别占2022年我国城镇居民人均可支配收入的55.18%、57.77%、28.14%，占农村居民人均可支配收入的135.06%、141.41%、68.89%。3种JAKi虽均为纳入医保的国谈药物，但未被纳入国家基本药物目录和集中采购中。考虑巴瑞替尼为超说明书用药，因此，在我国医保体系下乌帕替尼的可负担性较好。

2.5　创新性评价结果

AD发病机制复杂，涉及多条免疫通路，关键免疫因子包括白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、IL-13、IL-31、IL-33等[30]。传统治疗方案以糖皮质激素为主，其通过拮抗核因子κB等信号通路抑制多种免疫细胞因子基因转录，尽管有效但可能导致非特异性免疫抑制，从而引发多种不良反应。而生物制剂主要靶向IL-4受体与IL-13受体，作用范围相对较窄，未能覆盖AD发病过程中涉及的多种细胞因子。JAKi通过作用于JAK-STAT信号通路，精准抑制IL-4、IL-13、IL-17、IL-22等细胞因子，有助于减少不良反应的发生风险，产生更持久的治疗效果。3种口服JAKi中，巴瑞替尼为非选择性JAKi，而乌帕替尼与阿布昔替尼为选择性JAKi，能够减轻抑制JAK2与JAK3可能带来的不良反应。因此，乌帕替尼与阿布昔替尼的创新性更优。

3　讨论

本研究从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度，针对3种口服JAKi——乌帕替尼、阿布昔替尼和巴瑞替尼治疗AD的临床价值开展了综合评价。

安全性方面，JAKi具有广泛的免疫抑制作用，可能会引起SI。尽管本研究结果显示3种口服JAKi和安慰剂组比较，SI发生率无显著性差异，但美国FDA已就此

表5　3种口服JAKi的药品使用适宜性总结

药品名称（商品名）	规格	AD相关适应证	用法用量[22]	特殊患者[23—27]	禁忌证[22,28]	注意事项[29]
乌帕替尼缓释片（瑞福）	15 mg×28粒	12岁及以上青少年，成人中重度AD	12岁及以上且体重≥40 kg的儿童和不超过65岁的成人：起始剂量为15 mg，qd；如果应答不佳，考虑将剂量增加至30 mg，qd；如果30 mg剂量未达到充分应答，则停用本品。65岁及以上的成人：推荐剂量为15 mg，qd（年龄≥75岁患者的数据有限，因此说明书未记载详细推荐剂量）	轻中度肾损伤：不需调整剂量；严重肾损伤：推荐剂量为15 mg，qd。轻中度肝损伤：不需调整剂量；严重肝损伤：不推荐使用	活动性结核病或活动性严重感染、重度肝损伤、妊娠和哺乳期	如已经使用CYP3A4抑制剂和CYP3A4诱导剂，酮康唑、红霉素和利福平，联用乌帕替尼时需调整剂量
阿布昔替尼薄膜衣片（希必可）	100 mg×14粒	12岁及以上青少年，成人中重度AD	本品的推荐剂量为100 mg，qd；如果服用100 mg，qd后未实现充分应答，可考虑将剂量增加至200 mg，qd（使用时长不超过12周）；如果在剂量增加至200 mg，qd后发现未达到充分应答，则停用本品	轻度肾损伤：不需调整剂量；中重度肾损伤：推荐剂量分别减少一半至100或50 mg，qd。轻中度肝损伤：不需调整剂量	活动性结核病或活动性严重感染、重度肝损伤或透析末期肾病、妊娠和哺乳期	使用强CYP2C19抑制剂时，阿布昔替尼的剂量应减少一半
巴瑞替尼片（艾乐明）	2 mg×28粒	成人中重度AD[a]	4 mg，qd	中重度肾损伤：减少剂量；重度肝损伤：不推荐使用	妊娠和哺乳期	当联合应用抑制有机阴离子转运蛋白3的药物（如布洛芬或丙磺胺）时，巴瑞替尼需调整剂量

a：巴瑞替尼在我国治疗AD为超说明书用药。

发布了黑框警告，因此临床使用时需对患者进行密切监测，尤其是对于可能存在感染风险的患者。除感染外，JAKi相关的黑框警告还包括死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成，临床也应高度警惕。

有效性方面，3种口服JAKi的有效性均优于安慰剂，且有剂量依赖性（巴瑞替尼组EASI-75的患者比例除外）。鉴于良好的有效性，3种口服JAKi均已被美国皮肤病学会指南[31]、英国国家卫生与临床优化研究所指南[32-33]和《中国特应性皮炎诊疗指南（2020版）》[22]推荐用于成人中重度AD的治疗。

经济性方面，本文仅检索到西班牙的一项研究，结果显示，与乌帕替尼、巴瑞替尼比，阿布昔替尼为绝对优势方案[25]，但由于各国医保体系不同，因此该研究结果仅能作为参考。治疗费用方面，巴瑞替尼的年治疗费用最低，但由于巴瑞替尼在我国未获批AD适应证，为超说明书用药，因此考虑医保报销问题，建议我国患者可使用乌帕替尼，同时也建议后续学者基于我国医疗卫生体系开展相关药物经济学评价研究。

适宜性方面，3种JAKi的适宜性相当。在JAKi用药期间，临床需持续关注患者的肝肾功能，根据肝肾损伤状态和患者的应答情况及时调整剂量，并注意各药物之间的相互作用，提高用药适宜性。

可及性方面，巴瑞替尼的可获得率最高，为59.4%，可能是由于巴瑞替尼为3种口服JAKi中最早进入医保目录的药物，且其批准的适应证较多；在我国医保体系下，乌帕替尼的可负担性较好。

创新性方面，JAKi较传统AD治疗药物的创新性均更高；3种口服JAKi中，巴瑞替尼为非选择性JAKi，而乌帕替尼与阿布昔替尼为选择性JAKi，因此，乌帕替尼与阿布昔替尼的创新性更优。

综上所述，巴瑞替尼、乌帕替尼、阿布昔替尼3种口服JAKi治疗AD的安全性可控，有效性良好；考虑医保报销问题，建议我国患者优先考虑使用乌帕替尼。但本研究也存在一定的局限性：（1）由于无法获取相关数据，本研究未对3种JAKi导致的主要心血管事件和恶性肿瘤风险进行评价；（2）目前我国尚无已发表的JAKi药物经济学研究，未来应进一步以我国医保体系为基础开展相关研究；（3）由于目前RCT较少，为保证统计效能，暂无法开展网状Meta分析，因此本研究仅开展了JAKi与安慰剂及同一药物不同剂量之间的Meta分析，今后需持续关注该方面的研究进展，以对比不同JAKi之间的有效性与安全性。

参考文献

[1] BAKKER D，DE BRUIN-WELLER M，DRYLEWICZ J，et al. Biomarkers in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol，2023，151(5)：1163-1168.

[2] GU C Y，YAO X，LI W. Burden of disease：the current status of the diagnosis and management of atopic dermatitis in China[J]. J Clin Med，2023，12(16)：5370.

[3] DONG W L，AN J，YU M，et al. The prevalence and year lived with disability of atopic dermatitis in China：findings from the global burden of disease study 2019[J]. World Allergy Organ J，2021，14(11)：100604.

[4] EZEONWUMELU I J，GARCIA-VIDAL E，BALLANA E. JAK-STAT pathway：a novel target to tackle viral infections[J]. Viruses，2021，13(12)：2379.

[5] SCHULER C F 4th，BILLI A C，MAVERAKIS E，et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol，2023，151(5)：1145-1154.

[6] BIEBER T，THYSSEN J P，REICH K，et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol，2021，35(2)：476-485.

[7] WAN H Y，JIA H P，XIA T，et al. Comparative efficacy and safety of abrocitinib，baricitinib，and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis：a network meta-analysis[J]. Dermatol Ther，2022，35(9)：e15636.

[8] HIGGINS J，THOMAS J，CHANDLER J，et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4[EB/OL]. (2023-08-22) [2023-10-18]. https://training.cochrane.org/handbook.

[9] GUTTMAN-YASSKY E，THAÇI D，PANGAN A L，et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis：16-week results from a randomized，placebo-controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol，2020，145(3)：877-884.

[10] GUTTMAN-YASSKY E，TEIXEIRA H D，SIMPSON E L，et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (measure Up 1 and measure Up 2)：results from two replicate double-blind，randomised controlled phase 3 trials [J]. Lancet，2021，397(10290)：2151-2168.

[11] REICH K，TEIXEIRA H D，BRUIN-WELLER M D，et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up)：results from a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 3 trial[J]. Lancet，2021，397(10290)：2169-2181.

[12] KATOH N，OHYA Y，MUROTA H，et al. A phase 3 randomized，multicenter，double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (rising Up)：an interim 24-week analysis[J]. JAAD Int，2022，6：27-36.

[13] GOODERHAM M J，FORMAN S B，BISSONNETTE R，et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis：a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol，2019，155

(12):1371-1379.
[14] SIMPSON E L, SINCLAIR R, FORMAN S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis(JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 396(10246): 255-266.
[15] SILVERBERG J I, SIMPSON E L, THYSSEN J P, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(8): 863-873.
[16] BIEBER T, SIMPSON E L, SILVERBERG J I, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1101-1112.
[17] GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG J I, NEMOTO O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(4): 913-921.e9.
[18] REICH K, KABASHIMA K, PERIS K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(12): 1333-1343.
[19] SIMPSON E L, LACOUR J P, SPELMAN L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase Ⅲ trials[J]. Br J Dermatol, 2020, 183(2): 242-255.
[20] BIEBER T, REICH K, PAUL C, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase Ⅲ clinical trial(BREEZE-AD4)[J]. Br J Dermatol, 2022, 187(3): 338-352.
[21] ROMERO JIMÉNEZ R M, HERRANZ PINTO P, CAMPOS DOMÍNGUEZ M, et al. Cost-effectiveness analysis of abrocitinib compared with other systemic treatments for severe atopic dermatitis in Spain[J]. Pharmacoecon Open, 2024, 8(2): 291-302.
[22] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组,特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南:2020版[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
Immunology Group of the Dermatology and Venereology Branch of the Chinese Medical Association, Collaborative Research Center for Atopic Dermatitis. Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis: 2020 edition[J]. Chin J Dermatol, 2020, 53(2): 81-88.
[23] RADI G, SIMONETTI O, RIZZETTO G, et al. Baricitinib: the first JAK inhibitor approved in Europe for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients[J]. Healthcare, 2021, 9(11): 1575.
[24] MOHAMED M E F, TRUEMAN S, FENG T, et al. Characterization of the effect of renal impairment on upadacitinib pharmacokinetics[J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59(6): 856-862.
[25] TRUEMAN S, MOHAMED M F, FENG T, et al. Characterization of the effect of hepatic impairment on upadacitinib pharmacokinetics[J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59(9): 1188-1194.
[26] WANG E Q, LE V, O'GORMAN M, et al. Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites[J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(10): 1311-1323.
[27] WANG E Q, LE V, WINTON J A, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites[J]. J Clin Pharmacol, 2022, 62(4): 505-519.
[28] HOY S M. Baricitinib: a review in moderate to severe atopic dermatitis[J]. Am J Clin Dermatol, 2022, 23(3): 409-420.
[29] SHAWKY A M, ALMALKI F A, ABDALLA A N, et al. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 1001.
[30] SZALUS K, TRZECIAK M, NOWICKI R J. JAK-STAT inhibitors in atopic dermatitis from pathogenesis to clinical trials results[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1743.
[31] DAVIS D M R, DRUCKER A M, ALIKHAN A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 90(2): e43-e56.
[32] National Institute for Health and Care Excellence. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis[EB/OL]. (2021-03-03) [2023-10-18]. www. nice. org. uk/guidance/ta681.
[33] National Institute for Health and Care Excellence. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis[EB/OL]. (2022-08-03) [2023-10-18]. www.nice.org.uk/guidance/ta8141.

(收稿日期:2023-12-27 修回日期:2024-03-09)
(编辑:舒安琴)