

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0374-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.11

## 治疗特应性皮炎的选择性 Janus 激酶抑制剂的量化评估

赵越<sup>1</sup>, 杨浩天<sup>1</sup>, 薛朝军<sup>1</sup>, 李宵<sup>1</sup>, 鞠晓宇<sup>2</sup>, 赵倩<sup>2</sup>, 董占军<sup>1,3</sup>

(1. 河北省人民医院 药学部, 河北 石家庄 050057; 2. 河北省中医院 药学部, 河北 石家庄 050011; 3. 河北省临床药学重点实验室, 河北 石家庄 050051)

[关键词] 乌帕替尼; 阿布昔替尼; Janus 激酶抑制剂; 皮炎, 特应性; 药物评价

[摘要] 目的 对治疗特应性皮炎的选择性 Janus 激酶抑制剂进行量化评估, 为临床合理用药方案决策提供科学的依据。方法 根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》, 从药学特性、有效性、安全性、经济性与其他属性五个方面对乌帕替尼和阿布昔替尼进行综合评价并量化评估。结果 乌帕替尼与阿布昔替尼的总分分别为 80.5 分和 80.2 分。乌帕替尼与阿布昔替尼在瘙痒缓解及皮损清除方面疗效确切, 但在联合外用糖皮质激素等药物时, 阿布昔替尼疗效提高幅度优于乌帕替尼。乌帕替尼在适用人群方面较阿布昔替尼范围更广, 而阿布昔替尼血液系统不良反应发生率低于乌帕替尼。对于医疗机构药品遴选, 两者均可推荐入选。结论 阿布昔替尼适用于追求迅速见效、建立信心的患者, 以及需要根据病情灵活调整治疗方案的患者。对于 12 岁以上青少年、严重肾功能不全或合并类风湿关节炎、溃疡性结肠炎等疾病的患者优选乌帕替尼。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

## Quantitative evaluation of selective Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis

ZHAO Yue<sup>1</sup>, YANG Hao-tian<sup>1</sup>, XUE Chao-jun<sup>1</sup>, LI Xiao<sup>1</sup>, JU Xiao-yu<sup>2</sup>, ZHAO Qian<sup>2</sup>, DONG Zhan-jun<sup>1,3</sup>

(1. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang HEBEI 050057, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang HEBEI 050011, China; 3. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang HEBEI 050051, China)

[KEY WORDS] upadacitinib; abrocitinib; Janus kinase inhibitors; dermatitis, atopic; drug evaluation

[ABSTRACT] AIM To quantitative evaluate of selective Janus kinase inhibitors in treatment of atopic dermatitis, and provide scientific basis for drug selection and clinical rational drug use. METHODS According to the Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition), a comprehensive evaluation of upadacitinib and abrocitinib was conducted from five aspects of pharmaceutical characteristics, efficacy, safety, economy, and other attributes, and scores were assigned. RESULTS The total scores of upadacitinib and abrocitinib were 80.5 and 80.2 respectively. Upadacitinib and abrocitinib had definite therapeutic effects in terms of itching relief, and skin lesion clearance. But when combined with topical corticosteroids and other drugs, the improvement in efficacy of abrocitinib was better than that of upadacitinib. Upadacitinib had a wider range of applicability compared to abrocitinib, but the incidence

[收稿日期] 2023-11-20 [接受日期] 2024-04-23

[基金项目] 河北省自然科学基金(H2020307043); 河北省医学科学研究课题(20240488)

[作者简介] 赵越, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事药品循证评价的研究, E-mail: zhaoyue900303@163.com。董占军, 男, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药事管理的研究, E-mail: 13313213656@126.com

[责任简介] 董占军

of adverse reactions in the blood system of abrocitinib was lower than that of upadacitinib. Upadacitinib and abrocitinib were recommended for admission. CONCLUSION Abrocitinib is suitable for patients who seek quick results and build confidence, as well as those who need to flexibly adjust treatment plans based on their condition. Upadacitinib is preferred for adolescents over 12 years old, patients with severe renal insufficiency, or concomitant diseases such as rheumatoid arthritis and ulcerative colitis.

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种伴有剧烈瘙痒的慢性、复发性、炎症性皮肤病<sup>[1]</sup>, 以慢性反复发作的瘙痒和多形性炎症性皮损为特征, 给患者及其家庭带来巨大的经济和精神负担, 已成为非致命性皮肤病负担排名第一的疾病<sup>[2]</sup>。全球 AD 患者达 2.3 亿<sup>[3]</sup>, 2019 年我国 AD 患者约为 3 558 万<sup>[2]</sup>。AD 的发病机制尚未明确, 但研究发现在皮肤炎症启动、进展和慢性化过程中, T 辅助细胞 (Th) 是重要驱动因素, Th1、Th2、Th17 和 Th22 细胞均被不同程度地激活, 过度释放与 AD 症状相关的细胞因子, 如白细胞介素 (IL)-4、IL-13、IL-22、IL-31、 $\gamma$  干扰素、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 等<sup>[4-6]</sup>。

Janus 激酶 (JAK) 是一类非受体酪氨酸激酶, 与底物信号转导与转录激活因子 (STAT) 构成 JAK-STAT 信号通路, 参与细胞转录与基因表达<sup>[7]</sup>。JAK 广泛分布于机体各组织和细胞中, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (TYK2) 4 个成员<sup>[8]</sup>, 其中, JAK1 在 AD 症状相关细胞因子的信号转导中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。JAK 抑制剂与传统免疫抑制剂相比, 靶向性更强; 与注射给药的生物制剂相比, 患者接受度及依从性更高, 同时还可避免因免疫原性导致反应缺失的风险, 打破了生物制剂的困境<sup>[9]</sup>。因此对于迫切要求迅速缓解瘙痒症状的患者、不愿意注射治疗但能够按时口服药物的患者、合并口服 JAK 抑制剂治疗有效疾病 (如类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎等) 的患者、合并生物制剂并发症或不能耐受不良反应的患者, 选择性 JAK 抑制剂是一个很好的选择<sup>[5]</sup>。为帮助医疗机构科学遴选治疗药物, 为临床医师、药师全面认识和正确合理选用药物提供参考, 本研究根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版)》<sup>[10]</sup> (下称《指南》) 对国内上市的选择性 JAK 抑制剂乌帕替尼和阿布昔替尼进行量化评价。

### 资料与方法

**评价对象** 国内上市的选择性 JAK 抑制剂为艾伯维医药公司生产的乌帕替尼缓释片 (15 mg  $\times$  28 片、30 mg  $\times$  28 片)、辉瑞制药公司生产的阿布昔替尼片 (100 mg  $\times$  14 片、200 mg  $\times$  14 片)。由于两药大剂量均为应答不佳

的短期补救初始剂量, 为非常规用量, 故本研究仅对非常规初始剂量两种规格, 即乌帕替尼缓释片 (15 mg  $\times$  28 片) 与阿布昔替尼片 (100 mg  $\times$  14 片)。

**评价依据与方法** 《指南》从药学特性、有效性、安全性、经济性与其他属性五个方面对医疗机构涉及的所有药品种类 (化学药品、生物制剂以及中成药) 进行量化打分。为保证评价结果客观、准确, 本研究由 2 名临床药师独立评价, 评价分数差异较大 (大于 3 分) 时, 由本院临床药师团队共同商讨确定。评价结果用于指导医疗机构药品遴选与临床用药方案决策。

**检索策略** 查阅药品说明书获取药品主要成分、用法用量、药品有效期、贮存条件等基础信息; 检索 PubMed、Embase 英文数据库及中国知网、维普网、万方数据中文数据库获取有效性、安全性相关信息; 检索国家药品监督管理局 (NMPA)、美康 MCDEX、医脉通、UpToDate 查阅相关诊疗规范、临床路径、指南或专家共识; 检索河北省医疗机构药品集中采购平台查询药品挂网价格; 检索 NMPA 药品审评中心网站获取药品一致性评价情况; 检索《国家基本药物目录 (2018 版)》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2022 版)》确定药品政策准入相关信息; 检索药智数据、参比购、药融云网查阅药品全球销售情况; 查阅美国《制药经理人》公布的全球制药企业 50 强目录、工信部医药工业百强榜等评估生产企业信誉。

## 结 果

### 药学特性

**1 药理作用** 乌帕替尼和阿布昔替尼均为选择性 JAK 抑制剂, 通过在细胞内选择性结合 JAK1 分子, 抑制 JAK1 活性和关键细胞因子信号通路, 进而调节促炎级联放大反应, 有效调节 AD 发病机制相关的细胞因子<sup>[7]</sup>。在不含细胞的分离酶活性测定中, 乌帕替尼对 JAK1 和 JAK2 的抑制作用高于对 JAK3 和 TYK2 的抑制作用; 阿布昔替尼对 JAK1 有高度选择性, 高于其他 3 种 JAK 同工酶<sup>[11]</sup>。故乌帕替尼得 4.0 分, 阿布昔替尼得 5.0 分。

**2 体内过程** 阿布昔替尼给药 1 h 即可达血药峰浓

度, 每日 1 次给药后 48 h 内即可达稳态血浆浓度。乌帕替尼绝大部分以母体分子原型形式消除, 而阿布昔替尼以代谢物形式通过尿液排泄。两者体内过程明确, 乌帕替尼药动学参数完整, 得 5.0 分, 阿布昔替尼血浆蛋白结合率不清晰, 得 4.5 分, 药动学参数见表 1。

3 药剂学、贮藏条件与有效期 乌帕替尼说明书中辅料成分明确, 阿布昔替尼有效期长于乌帕替尼, 评分见表 2。两者均每日口服 1 次 (均 2 分), 空腹或随餐均可, 但应在每日大致相同的时间口服 (均 2 分); 若漏服, 应尽快补服该剂量, 若与下次服药时间间隔 <12 h, 则按常规时间继续下次服药即可 (均 2 分)。两者密封, 不超过 30 °C 保存 (均 4 分)。乌帕替尼本项得 16.5 分, 阿布昔替尼得 16 分。

### 有效性

1 适应证 选择性 JAK 抑制剂已被明确为重度 AD 患者的首选治疗方案, 阿布昔替尼国内仅获批用于 18 岁以上中重度 AD 患者, 乌帕替尼除此之外还可用于 12 岁以上青少年, 故乌帕替尼得 5.0 分, 阿布昔替尼得 4.5 分。

2 指南推荐情况 乌帕替尼与阿布昔替尼均被多项国内外指南、专家共识推荐, 故得分均为 12.0 分,

推荐内容见表 3<sup>[1-3, 5, 12-14]</sup>。

3 临床疗效 在临床实际应用中, 一般选定度普利尤单抗作为临床疗效评估的标准药物。乌帕替尼与度普利尤单抗头对头研究<sup>[15]</sup>显示, 乌帕替尼组湿疹面积和严重程度指数 (EASI) 改善 75% (EASI 75)、EASI 90 或 EASI 100 应答率均优于度普利尤单抗。阿布昔替尼与度普利尤单抗头对头研究显示, 阿布昔替尼 200 mg 每日 1 次治疗 2 周后, 初始峰值瘙痒数值评定量表评分改善  $\geq 4$  分 (PP-NRS4) 应答率接近度普利尤单抗的 2 倍<sup>[16]</sup>, 联合局部药物时瘙痒缓解作用显著优于度普利尤单抗<sup>[17]</sup>。此外, 一项评价不同剂量靶向药物疗效及安全性的网状 Meta 分析显示, 乌帕替尼 30 mg · d<sup>-1</sup> 皮损清除、瘙痒改善效果与阿布昔替尼 200 mg · d<sup>-1</sup> 相当, 均优于其他靶向治疗<sup>[18]</sup>。对于重度 AD 患者, 以局部药物 (外用糖皮质激素或外用磷酸二酯酶 4 抑制剂等) 作为背景治疗有利于更快应答, 并延长缓解时间、降低复发风险<sup>[3]</sup>, 研究显示阿布昔替尼联合局部治疗药物可明显提高疗效, 而乌帕替尼增效不明显<sup>[5]</sup>。因此, 乌帕替尼本项得 9.0 分, 阿布昔替尼得 10.0 分。

### 安全性

1 不良反应 阿布昔替尼常见的不良事件包括恶心、

表 1 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂药动学参数

项目	乌帕替尼	阿布昔替尼
抑制靶点	JAK	JAK1
$t_{max}/h$	2~4	1
$t_{1/2}/h$	8~14	5
每日 1 次给药达稳态血浆浓度时间	4 d 内	48 h
生物利用度 /%	79	60
血浆蛋白结合率 /%	52	-
分布容积 /L	294	约 100
代谢产物	主要代谢产物为单氧化之后的葡萄糖醛酸化产物, 无活性	代谢产物为 M1 (3-羟丙基)、M2 (2-羟丙基) 和 M4 (吡咯烷酮嘧啶)。M1 和 M2 的 JAK 抑制特征与阿布昔替尼相似, 而 M4 无药理学活性
消除途径 / 方式	绝大部分以母体分子原型形式消除, 小部分以代谢产物的形式消除。经肾脏消除 24%, 经肝脏消除 38%	不到 1% 的剂量以原型药形式随尿液排出, 代谢产物 M1、M2 和 M4 主要通过尿液排泄

表 2 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂药剂学和有效期区别点与评价结果 (分)

项目	乌帕替尼	阿布昔替尼
主要成分与辅料	主要成分为乌帕替尼, 辅料包括微晶纤维素、羟丙甲纤维素、甘露醇、酒石酸、胶态二氧化硅、硬脂酸镁 (2)	主要成分为阿布昔替尼 (1)
规格与包装	15 mg, 每盒 28 片 (2)	100 mg, 每盒 14 片 (2)
用量	起始剂量为 15 mg 每日 1 次。如果应答不佳, 考虑将剂量增加至 30 mg 每日 1 次; 如果仍未达到充分应答, 则停用本品。应使用所需的最低有效剂量以维持应答 (1.5)	初始剂量为 100 mg 每日 1 次。如果初始剂量未实现充分应答, 考虑将剂量增加至 200 mg 每日 1 次 (可短期使用, $\leq 12$ 周); 如果仍未达到充分应答, 则停用本品。应使用所需的最低有效剂量以维持应答 (1.5)
有效期	24 个月 (1)	36 个月 (1.5)

表 3 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂诊疗规范、指南、专家共识推荐

指南	推荐内容
中国特应性皮炎诊疗指南 (2020 版) <sup>[1]</sup>	JAK 抑制剂可以阻断多种参与免疫应答和炎症因子信号传递, 口服和局部外用 JAK 抑制剂均显示了良好的疗效, 乌帕替尼对成人中重度特应性皮炎 (AD) 也显示出较好疗效
特应性皮炎的全程管理共识 <sup>[2]</sup>	对于中度 AD 患者采取外用糖皮质激素或外用磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗效果不佳或患者治疗不耐受时, 应考虑系统抗炎治疗, 如生物制剂、JAK 抑制剂或传统免疫治疗。对于重度 AD 患者应尽早启动系统抗炎治疗, 并联合局部外用药物、光疗等。系统抗炎药物主要为生物制剂度普利尤单抗、JAK 抑制剂 (乌帕替尼和阿布昔替尼)、传统免疫抑制剂和糖皮质激素, 目前 JAK 抑制剂推荐用于系统性治疗或生物制剂治疗失效之后
中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议 <sup>[3]</sup>	目前可用于中重度 AD 系统治疗的药物包括传统免疫抑制剂、生物制剂和 JAK 抑制剂 (选择性 JAK1 抑制剂阿布昔替尼和选择性 JAK 抑制剂乌帕替尼), 以及糖皮质激素和抗组胺药物等
系统 Janus 激酶抑制剂治疗特应性皮炎专家共识 <sup>[5]</sup>	阿布昔替尼兼具快速起效、较强改善瘙痒和皮损及较好安全性的特点, 并且在合并外用药物、剂量调整等方面表现出比较明显的量-效相关性, 便于临床上根据病情需要灵活调整治疗方案。乌帕替尼可以快速缓解瘙痒, 清除皮损, 但其部分不良反应的发生率相对较高, 如痤疮和对血液系统的影响
ETFAD/EADV 湿疹特别工作组 2020 年成人和儿童特应性皮炎的诊断和治疗立场文件 <sup>[12]</sup>	JAK 抑制剂是一种快速作用药物, JAK1 抑制剂的优势之一是可影响 AD 相关的多种细胞因子, 包括 IL-4、IL-13、IL-31、TSLP 和 IL-22。选择性 JAK1 抑制剂仅抑制 JAK1, 减少了抑制其他 JAKs 可能带来的潜在风险
2022 年欧洲特应性湿疹指南 <sup>[13]</sup>	对于成人及青少年重度 AD 患者推荐使用乌帕替尼
2021 年葡萄牙生物制剂和 JAK 抑制剂治疗特应性皮炎专家共识 <sup>[14]</sup>	JAK1 抑制剂乌帕替尼为成人及 12 岁以上中重度 AD 患者提供了绝佳的治疗机会, JAK1 抑制剂阿布昔替尼也即将获批 AD 适应症

鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染和带状疱疹等 (表 4), 多数为轻、中度, 随服用可在一定程度上缓解恶心的发生, 安全性总体可控。Meta 分析显示, 阿布昔替尼治疗期间不良反应发生率显著高于安慰剂组 (RR=1.16, 95%CI: 1.10~1.37,  $P<0.001$ ), 但严重不良反应发生率与安慰剂组无明显差异 (RR=1.08, 95%CI: 0.97~1.21,  $P=0.170$ )<sup>[19]</sup>。

表 4 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂常见不良反应的发生率<sup>[20,21]</sup> %

常见不良反应	乌帕替尼	阿布昔替尼
恶心	-	9~20
痤疮	7~17	-
上呼吸道感染	7~16	7
鼻咽炎	6~12	12~15
头痛	5~7	8~10
外周血肌酸磷酸激酶升高	3~6	-
带状疱疹	1~2	1
贫血	<1~2	-
中性粒细胞减少	1~5	-

痤疮是乌帕替尼最常见的治疗紧急不良事件之一, 主要包括炎性丘疹、脓疱和粉刺, 试验数据提示发病率与乌帕替尼的剂量相关。此外, 由于乌帕替尼在一定程度上影响 JAK2 通路, 故中性粒细胞减少、贫血等血液系统不良反应需引起临床关注<sup>[11]</sup>。在严重不良反应方面, 现有研究中心血管事件、癌症、血栓栓塞发生率较低, 无死亡事件的相关报道<sup>[11]</sup>。故乌帕替尼本项得 6 分, 阿布昔替尼得 7 分。

2 特殊人群 乌帕替尼与阿布昔替尼在妊娠期与哺乳期均禁用, 乌帕替尼适用于 12 岁及以上且体重  $\geq 40$  kg 的青少年, 对于肌酐清除率  $<30$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup> 的患者也可正常使用, 优于阿布昔替尼, 见表 5。乌帕替尼本项得 6.5 分, 阿布昔替尼得 5 分。

3 药物相互作用所致不良反应 乌帕替尼主要由细胞色素 P450 (CYP) 3A4 介导, 因此联合强效 CYP3A4 抑制剂治疗时, 乌帕替尼的推荐剂量为 15 mg  $\cdot$  d<sup>-1</sup>; 不推荐与强 CYP3A4 诱导剂联合治疗。阿布昔替尼由多种 CYP 酶介导, 其中主要是 CYP2C19 (约 53%)、CYP2C9 (约 30%), 因此对于正在服用强效 CYP2C19 抑制剂的患者, 建议减量 50%; 不建议与强效 CYP2C19 或 CYP2C9 诱导剂联合使用, 故两者得分均为 1.0 分。

4 其他 使用乌帕替尼和阿布昔替尼治疗的患者中均观察到淋巴瘤和其他恶性肿瘤, 因此两者说明书黑框警示提示相关风险, 故两者本项均不得分。

经济性 选择度普利尤单抗作为乌帕替尼和阿布昔替尼经济性评价的对照药, 乌帕替尼与阿布昔替尼两者经济性显著优于度普利尤单抗, 且两者间日均费用差别不大, 见表 6。

其他属性 乌帕替尼与阿布昔替尼均为国家谈判品种, 按照医保乙类有支付条件限制, 非基本药物与国家集中采购药品。乌帕替尼为艾伯维医药公司 (全球制药 50 强第 8 名) 生产的原研产品, 在全球上市使用; 阿布昔替尼为辉瑞制药公司 (全球制药 50 强第 1 名)

生产的原研产品,同样在全球上市使用。根据《指南》,乌帕替尼和阿布昔替尼其他属性得分均为 5.5 分。

**总分** 综上,乌帕替尼和阿布昔替尼得分分别为 80.5 分和 80.2 分,乌帕替尼安全性得分高于阿布昔替尼,但有效性得分略低,见表 7。

### 讨 论

经量化评价发现,虽然乌帕替尼与阿布昔替尼均为选择性 JAK 抑制剂,但阿布昔替尼对于 JAK1 的选择性更好,由于对 JAK2 几乎无影响,故其血液系统不良反应发生率低于乌帕替尼。阿布昔替尼起效迅速,适用于追求迅速见效、建立信心的患者;临床试验中表现出明显的量-效相关性,便于临床上灵活调整方案;在联合外用糖皮质激素等药物时,阿布昔替尼疗效提高幅度优于乌帕替尼。然而,乌帕替尼适用人群范围更广,可用于 12 岁以上青少年、严重肾功能不全的患者。2 种选择性 JAK 抑制剂在起效时间、瘙痒缓解及皮损清除方面均显著优于生物制剂,在经济方面的优势较为突出,但两者日均费用差别不大。综上,对于医疗机构药品遴选,两者均可“推荐”入选,但由于乌帕替尼除 AD 适应证外,还可用于治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎等疾病,受医院目录品种数限制,乌帕替尼在一定程度上更有优势。临床上合理选药,应根据患者年龄、自身肝肾功能、合并疾病,结合药物有效性及安全性等方面综合考虑。

### [ 参考文献 ]

[ 1 ] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 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, Chinese Society of Dermatology, Atopic Dermatitis Working Group. Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis (2020) [J]. Chin J Dermatol, 2020, 53 (2): 81-88.

[ 2 ] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组. 特应性皮炎的全程管理共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56 (1): 5-15. Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Consensus on the whole-process management of atopic dermatitis [J]. Chin J Dermatol, 2023, 56 (1): 5-15.

[ 3 ] 赵作涛, 高兴华. 中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36 (8): 855-864. ZHAO ZT, GAO XH. Expert recommendations on treat-to-target in the systemic treatment of moderate to severe atopic dermatitis [J]. Chin J Dermatovenereol, 2022, 36 (8): 855-864.

[ 4 ] BIEDERMANN T, SKABYTSKA Y, KAESLER S, et al. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the Yin and Yang of cutaneous inflammation [J]. Front Immunol, 2015, 6: 353.

[ 5 ] 李妍, 李明. 系统 Janus 激酶抑制剂治疗特应性皮炎专家共识 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2022, 15 (3): 129-135. LI Y, LI M. Expert consensus on the treatment of atopic dermatitis with systemic Janus kinase inhibitors [J]. J Pract Dermatol, 2022, 15 (3): 129-135.

[ 6 ] 陈文莉, 韩大飞, 何广卫, 等. 基于特应性皮炎严重程度的

表 5 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂特殊人群评价结果 (分)

药品	乌帕替尼	阿布昔替尼
儿童	适用于 12 岁及以上且体重 $\geq 40$ kg 的儿童 (0.5)	国内未获批 (0)
老年	65 岁及以上的成人推荐的剂量为 15 mg, 每日 1 次。 $\geq 75$ 岁患者的数据有限 (1)	$\geq 75$ 岁患者的数据有限 (1)
肝功能不全	轻中度肝功能不全无需调整剂量, 严重肝功能不全禁用 (2)	轻中度肝功能不全无需调整剂量, 严重肝功能不全禁用 (2)
肾功能不全	肌酐清除率 $>30$ mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> 者无需调整剂量; 肌酐清除率 $<30$ mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> 者推荐剂量为 15 mg, 每日 1 次 (3)	估计肾小球滤过率 (eGFR) 为 60-89 mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> , 推荐阿布昔替尼片 100 mg, 每日 1 次; eGFR 为 30-59 mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> , 推荐阿布昔替尼片 50 mg, 每日 1 次; eGFR $<30$ mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> 不推荐使用 (2)

表 6 生物制剂及选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂经济性评价结果

药品	包装	生产厂家	包装价格 / 元*	日均治疗费用 / 元	同通用名药品评分	主要适应证可替代药品评分	经济性得分
乌帕替尼	15 mg $\times$ 28 片	艾伯维医药	2 086	74.5	3	7.0	10.0
阿布昔替尼	100 mg $\times$ 14 片	辉瑞制药	1 092	78.0	3	6.7	9.7
度普利尤单抗	300 mg	赛诺菲	2 780.8	198.6	3	2.6	5.6

\* : 价格数据来源于河北省医用药品器械集中采购平台

表 7 选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂遴选评价得分

药品	药学特性	有效性	安全性	经济性	其他属性	总分
乌帕替尼	25.5	26.0	13.5	10	5.5	80.5
阿布昔替尼	25.5	26.5	13.0	9.7	5.5	80.2

- 临床生物标志物研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39 (13): 1762–1766. CHEN WL, HAN DF, HE GW, *et al.* Advances in clinical biomarkers based on the severity of atopic dermatitis [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39 (13): 1762–1766.
- [7] 朱旭, 吴文中. 阿布昔替尼治疗中、重度特应性皮炎的研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2023, 30 (4): 372–376. ZHU X, WU WZ. Research progress on abrocitinib in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis [J]. J Diang Ther Dermatol-Venereol, 2023, 30 (4): 372–376.
- [8] 庄昊俊, 郭美亮, 刘婉雯, 等. Janus 激酶抑制剂在特应性皮炎治疗中的临床应用研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2021, 41 (7): 963–966. ZHUANG HJ, GUO ML, LIU WW, *et al.* Clinical research progress of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis [J]. J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 41 (7): 963–966.
- [9] 杨立婷, 吴黎明. Janus 激酶抑制剂治疗特应性皮炎的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (6): 59–62. YANG LT, WU LM. Research progress of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis [J]. Chin Her Med, 2021, 18 (6): 59–62.
- [10] 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. ZHAO ZG, DONG ZJ, LIU JP. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions (the second edition) [J]. Her Med, 2023, 42 (4): 447–456.
- [11] 何石焕, 刘京平. 乌帕替尼治疗特应性皮炎的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38 (20): 3508–3511.
- [12] de BRUIN-WELLER M, BIEDERMANN T, BISSONNETTE R, *et al.* Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies [J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101 (2): adv00402.
- [13] WOLLENBERG A, KINBERGER M, ARENTS B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36 (11): 1904–1926.
- [14] TORRES T, GONÇALO M, PAIVA LOPES MJ, *et al.* Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients [J]. Drugs Context, 2021, 10: 2021–9–5.
- [15] BLAUVELT A, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL, *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. JAMA Dermatol, 2021, 157 (9): 1047–1055.
- [16] BIEBER T, SIMPSON EL, SILVERBERG JI, *et al.* Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (12): 1101–1112.
- [17] REICH K, THYSSEN JP, BLAUVELT A, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial [J]. Lancet, 2022, 400 (10348): 273–282.
- [18] KELLEHER MM, PHILLIPS R, BROWN SJ, *et al.* Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 11 (11): CD013534.
- [19] 刘水清, 宋雪, 陆东亚, 等. 阿布昔替尼治疗中重度特应性皮炎疗效与安全性的系统评价与 meta 分析 [J]. 重庆医学, 2023, 52 (10): 1545–1550. LIU SQ, SONG X, LU DY, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Chongqing Med J, 2023, 52 (10): 1545–1550.
- [20] SIMPSON EL, 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.
- [21] GUTTMAN YE, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL, *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.