·药物安全与合理应用·

托法替布治疗类风湿关节炎的快速卫生技术评估

李若茗[1,2],解　染[1],田　欣[1,2],董　秀[1,2],陈超阳[1,2],马凌云[1],刘　晓[1],周　颖[1,2],崔一民[1,2]
(1 北京大学第一医院药学部,北京 100034;2 北京大学医学部药学院药事管理与临床药学系,北京 100191)

[摘要] **目的:**利用快速卫生技术评估(health technology assessment,HTA)的方法,定量地评价托法替布用于类风湿关节炎(RA)患者的有效性、安全性、经济性,针对托法替布在临床应用的实际情况,为临床实践、药物遴选和准入决策提供循证证据。**方法:**系统检索2019年5月31日前发表的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索的数据库及网站包括HTA的各官方网站、英文数据库(PubMed和the Cochrane Library)、中文数据库如中国知网(CNKI)、万方和维普。**结果:**研究纳入HTA报告0篇,Meta分析21篇以及经济学研究3篇。结果显示托法替布单药或联合甲氨蝶呤治疗,可以明确地提高RA患者的ACR缓解率、健康评估问卷(HAQ)评分等疗效的指标,也没有增加严重感染等不良事件的发生率,并且托法替布可以更低的成本为患者带来更高的生活质量。**结论:**托法替布与生物制剂类药物的有效性与安全性相似,并且可以更好地节约成本,提高患者的用药依从性。

[关键词] 托法替布;类风湿关节炎;卫生技术评估
[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)05-0462-08

Health technology assessment of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis

LI Ruo-ming[1,2], XIE Ran[1], TIAN Xin[1,2], DONG Xiu[1,2], CHEN Chao-yang[1,2], MA Ling-yun[1], LIU Xiao[1], ZHOU Ying[1,2], CUI Yi-min[1,2]
(1 *Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing* 100034, *China*; 2 *Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To quantitatively evaluate the efficacy, safety, and economic characteristics of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients by using the method of health technology assessment (HTA) and to provide evidence for medication selection and decision making based on the actual application of tofacitinib in clinical practice. **Methods**: The HTA reports, systematic reviews/Meta analyses, and pharmacoeconomic researches published before May 31, 2019 were systematically searched. The databases and websites we searched included HTA official websites, English databases (PubMed and the Cochrane Library), and Chinese databases such as China Knowledge Network (CNKI), Wanfang and Weipu. **Results**: No HTA reports, but 21 Meta-analyses and 3 economic studies were included in this study. The results show that tofacitinib alone or combined with methotrexate treatment can clearly improve the efficacy of ACR, HAQ scores and other indicators of patients with RA, while the incidence of adverse events such as severe infections did not significantly increase. It can bring higher quality of life to patients with lower cost. **Conclusion**: Tofacitinib and biologics are similar in efficacy and safety, and can

[作者简介] 李若茗,女,硕士研究生,主要从事临床药学研究。联系电话:(010)66110802,E-mail:liruoming96@163.com。
[通讯作者] 刘晓,女,硕士,主要从事临床药学研究。联系电话:(010)66110802,E-mail:lovefaye1016@126.com。

improve patient medication compliance with a lower cost.

[**Key words**] tofacitinib; rheumatoid arthritis; health technology assessment

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种主要累及关节的全身性炎症性疾病,在世界范围内,RA 的患病率约为 0.4% ~1.3%[1],中国内地地区发病率为 0.4%,总患病人群约 500 万[2]。活动性类风湿关节炎会导致关节损伤、残疾、生活质量下降以及心血管疾病和其他并发症[3],带来了较大的社会负担。快速诊断并识别活动性的 RA、及时采取措施以达到对病情的控制,对于改善患者的预后至关重要。

通常认为,RA 发病是多种因素共同作用的结果,感染可能是诱发因素,遗传及免疫反应异常多为患病个体的内在病因。RA 相关的病理生理机制的研究以及生物技术的不断进步和合理的药物设计,为 RA 的治疗带来了巨大的希望。RA 的治疗药物主要分为以下几类:用于消炎止痛的非甾体抗炎药、糖皮质激素和改善病情的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumaticdrugs,DMARDs)。DMARDs 又包含:传统合成的 DMARDs(conventional synthetic DMARDs,csDMARDs)、靶向合成的 DMARDs(targeted synthetic DMARDs,tsDMARDs)以及生物制剂类 DMARDs(biological DMARDs,bDMARDs),而 bDMARDs 又常分为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)生物抑制剂和非 TNF 类生物抑制剂。根据中华医学会风湿病学分会于 2018 年制定的指南[4],确诊为 RA 的患者,应尽早开始 csDMARDs 治疗,首选甲氨蝶呤单药的治疗方案。若患者在临床上对甲氨蝶呤的治疗反应不佳,后续治疗有多种方案。

卫生技术评估(health techonology assessment, HTA)是一种着眼于卫生技术的性质和影响,关注卫生技术的临床适用性和经济性,从而辅助决策的系统评估方式。针对药物的 HTA 主要是通过收集现有的临床证据,评估药物使用的安全性、有效性、经济性、合理性,辅助药物遴选等决策。RA 的治疗药物种类繁多,评价不同药物的文献层出不穷。托法替布是 tsDMARDs 的代表药物,是一种 Janus 激酶(Janus kinase,JAK)抑制剂。2017 年 3 月被原国家食品药品监督管理总局批准上市,用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度或重度活动性 RA 成年患者,为此类患者带来了希望。本文用 HTA 的方法,为决策者提供托法替布用药是否安全有效、经济合理的证据,评估托法替布是否有潜力成为 RA 治疗的关键药物。

资料与方法

1 证据收集与检索策略

本研究纳入的证据类型包括已发表的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析、随机对照试验、观察性队列研究和药物经济学研究等。检索的数据库包括:HTA 机构的官方网站如国际卫生技术评估协会(International Society of Technology Assessment in Health Care,ISTAHC)、国际卫生技术评估机构网络(International Network of Agencies for Health Technology Assessment,INAHTA)、美国卫生保健研究和质量机构(Agency for Healthcare Research and Quality,AHRQ)、加拿大药物和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,CADTH),以及英国国家健康与临床卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence,NICE)等卫生技术评估相关网站。医药学常用的英文数据库 PubMed 和 the Cochrane Library,中文数据库如中国知网(CNKI)、万方和维普。

检索策略方面:① 既往发表的 HTA,以“或”为逻辑词,使用药物相关的中英文关键词如“托法替布”、“Tofacitinib”、“尚杰”、“XELJANZ”等,在相关数据库中进行检索。② 系统评价/Meta 分析,除药物相关关键词外,增加“系统评价”、“systematic review”、“荟萃分析”或“Meta-analysis”等关键词加以限制。③ 药物经济学研究方面,除限定药物名称,增加“成本”或“cost”作为检索词。检索时间截至 2019 年 5 月 31 日。

2 纳入排除标准

纳入研究的文献应符合以下的标准:① 研究人群(population,P):甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性 RA 成年患者。② 干预措施(intervention,I):托法替布单药或联合其他常规用药治疗,剂量、给药频率及用药时间限定为 5 mg 口服,*bid*。③ 对照措施(comparison,C):安慰剂、其他阳性对照药单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。④ 结局指标(outcome,O):有效性指标为美国风湿病学会(American College of Rheuma-

tology,ACR)制订的反应标准,ACR20,ACR50 或 ACR70 缓解率以及类风湿关节炎患者的健康评估问卷(health assessment questionnaire,HAQ)结果。安全性指标:导致停药的不良事件、严重的不良事件以及其他相关不良事件的发生率。经济学指标:与托法替布治疗相关的直接医疗成本等经济学指标。⑤ 研究类型(study design,S):既往发表的 HTA 报告、系统评价与 Meta 分析及药物经济学研究。

排除标准包括:① 不相关的文献类型:如会议摘要等。② 研究内容相同的不同文章。

3 文献筛选与数据提取

2 名评价者独立地根据纳入排除标准筛选文献,并制定托法替布快速卫生技术评估报表。2 位评价者独立提取数据并评价纳入研究的方法学偏倚,采用 AMSTAR 2 量表[5]评价纳入的系统评价/Meta 分析的文献质量,采用 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS)量表[6]评估经济学研究的方法学质量。按预先设计好的数据提取表,分别对纳入的研究进行数据和信息提取,内容包括研究的题目、研究时间、研究方法、文献检索时间、纳入的研究数、研究人群及样本量、随访时间、结局指标好研究结果。对于经济性研究,还包括研究视角、研究地点、采用的模型等信息。

结 果

1 文献检索结果

2 名研究者对数据库检索,共获得 106 篇文献,根据纳入排除标准阅读标题、摘要后初筛得到 86 篇文献。进一步获取全文复筛,最终纳入 HTA 报告 0 篇,Meta 分析 21 篇[7-26],经济学研究 3 篇[27-29]。文献筛选流程及结果见图 1,纳入的 Meta 分析的基本特征见表 1,纳入的经济学研究的基本特征见表 2。

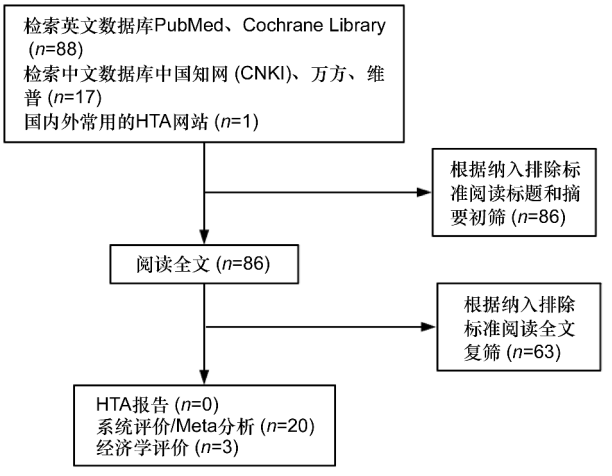


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入的网状 Meta 分析/Meta 分析的基本特征

研究	研究方法	纳入研究数	患者人群	样本量	研究方案	对照方案
Bae 等 2018[7]	网状 Meta 分析	12	对 csDMARDs 如 MTX 治疗反应不佳的活动性 RA 患者	5 883	TOF 5 mg + MTX TOF 10 mg + MTX	BAR:2 mg + MTX;BAR:4 mg + MTX;ADA + MTX
Bechman 等 2019[8]	网状 Meta 分析	21	RA 患者	11 144	TOF 5 mg *bid*	BAR:4 mg *qd*;乌帕替尼:15 mg *qd*
Bergrath 等 2016[9]	网状 Meta 分析	45	对 csDMARDs 治疗反应不佳的活动性 RA 患者	1 809	TOF 5 mg *bid*	ABT:10 mg·kg^{-1} d 1,15,29 此后每 4 周 + csDMARDs ANA;GLB:50 mg 每 4 周 + MTX,SSZ,HCQ;TCZ:8 mg·kg^{-1} 每 4 周用 + MTX;RTX:1 000 mg 每 2 周 + MTX
Buckley 等 2015[10]	网状 Meta 分析	28	对 csDMARDs 治疗反应不佳和生物制剂 DMARDs 初治型类风湿关节炎患者	9 173	TOF 5 mg *bid* + MTX	ABT:10 mg·kg^{-1}(0,2 和 4 周)后每 4 周 + MTX;ABT:125 mg 每周 *sc* + MTX;GLB:50 mg 每 4 周 + MTX;IFX:3 mg·kg^{-1} 每 8 周 + MTX;ANA:100 mg *qd* + MTX;ADA:40 mg 每 2 周 + MTX;CTZ:200 mg 每 2 周 + MTX;CTZ:400 mg 每 4 周 + MTX;ETN:25 mg + MTX;TCZ:8 mg·kg^{-1} 每 4 周 + MTX;TCZ:4 mg·kg^{-1} 每 4 周 + MTX

续表 1

研究	研究方法	纳入研究数	患者人群	样本量	研究方案	对照方案
Camean-Castillo 等 2019[11]	网状 Meta 分析	27	对 csDMARDs 治疗反应不佳和生物制剂 DMARDs 初治型类风湿关节炎患者	5 332	TOF 5 mg *bid*	ADA:40 mg 每 2 周;ETN 25 mg 每周 2 次;IFX:3 mg·kg^{-1} 每 8 周;ABT:10 mg·kg^{-1}(0,2 和 4 周)之后每 4 周;ABT:500 mg(<60 kg),750 mg(60 ~ 100 kg),1 000 mg(>100 kg);TCZ:8 mg·kg^{-1} 每 4 周;GLB:50 mg 每 4 周;CTZ:400 mg(0,2 和 4 周)+200 mg 每 2 周;ANA:100 mg *qd*;BAR:4 mg *qd*
Choy 等 2019[12]	网状 Meta 分析	56	对 1 种或多种 csDMARD/TNF 类药物反应不充分的中度至重度 RA 成年患者		TOF	sarilumab,ADA,CTZ,ETN,GLB,IFX,ABT,RTX,TCZ,BAR,SB4,GP2015,ABP501,BI695501,SB5,Remsima(CT-P13),SB2,Inflectra,Flixabi,Rituxan(GP2013)
Choy 等 2019[13]	网状 Meta 分析	9	对 1 种或多种 csDMARD/TNF 类药物反应不充分的中度至重度 RA 成年患者		TOF	sarilumab,ADA,CTZ,ETN,GLB,IFX,ABT,RTX,TCZ,BAR,SB4,GP2015,ABP501,BI695501,SB5,Remsima(CT-P13),SB2,inflectra,Flixabi,Rituxan(GP2013)
Hazlewood 等 2016[14]	网状 Meta 分析	158	成年 RA 患者	>37 000	TOF + MTX	csDMARDs + MTX(HCQ,CSA,LEF,AZA,SSZ);bDMARDs + MTX(ADA,CTZ,ETN,GLB,IFX,ABT,RTX,TCZ);
Lee 等 2015[15]	网状 Meta 分析	10	对 csDMARDs 如 MTX 治疗反应不佳的活动性 RA 患者	4 687	TOF 5 mg *bid*(+MTX) TOF 10 mg *bid*(+MTX)	ADA 40 mg 每周 + MTX;MTX
Huang 等 2019[16]	Meta 分析	8	包括 RA 在内的自身免疫性疾病患者	4 287	TOF 5 mg *bid* TOF 10 mg *bid*	
Singh 等 2016[17]	网状 Meta 分析	73	对 csDMARDs 如 MTX 治疗反应不佳的活动性 RA 患者	32 874	TOF 5 mg *bid* TOF 10 mg *bid*	ADA:40 mg 每 2 周;ETN:25 mg 每周 2 次或 50 mg 每周;IFX:3 mg·kg^{-1} 每 8 周;ABT:500 mg(<60 kg);750 mg(60 ~ 100 kg);1 000 mg(>100 kg);ABT:125 mg 每周 *sc*;TCZ:4 ~ 8 mg·kg^{-1} 每 4 周;TCZ:162 mg *sc* 每周;GLB:50 mg 每 4 周;CTZ:400 mg(0,2 和 4 周)+200 mg 每 2 周;ANA:100 mg *qd*;BAR:4 mg *qd*;RTX:1 000 mg 每 2 周
Singh 等 2016[18]	网状 Meta 分析	41	RA 患者	14 049	TOF 5 mg *bid*	ADA:40 mg 每 2 周;ETN:25 mg 每周 2 次或 50 mg 每周;IFX:3 mg·kg^{-1} 每 8 周;ABT:500 mg(<60 kg);750 mg(60 ~ 100 kg);1 000 mg(>100 kg);ABT:125 mg 每周 *sc*;TCZ:4 ~ 8 mg·kg^{-1} 每 4 周;TCZ:162 mg *sc* 每周;GLB:50 mg 每 4 周;CTZ:400 mg(0,2 和 4 周)+200 mg 每 2 周;ANA:100 mg *qd*;BAR:4 mg *qd*;RTX:1 000 mg 每 2 周

续表 1

研究	研究方法	纳入研究数	患者人群	样本量	研究方案	对照方案
Singh 等 2017[19]	网状 Meta 分析	19	未使用过 MTX 的 RA 患者	6 485	TOF 5 mg *bid* TOF 10 mg *bid*	ADA:40 mg 每 2 周;ETN:25 mg 每周 2 次或 50 mg 每周;IFX:3 mg·kg^{-1} 每 8 周;ABT:500 mg(<60 kg);750 mg(60~100 kg);1 000 mg(>100 kg);ABT:125 mg 每周 *sc*;TCZ:4~8 mg·kg^{-1} 每 4 周;TCZ:162 mg *sc* 每周;GLB:50 mg 每 4 周;CTZ:400 mg(0,2 和 4 周)+200 mg 每 2 周;ANA:100 mg *qd*;BAR:4 mg *qd*;RTX:1 000 mg 每 2 周
Souto 等 2014[20]	Meta 分析	163	包括 RA 在内的免疫介导的炎性疾病	75 000	TOF	IFX, ADA, GLB, CTZ, ETN, ABT, RTX, TCZ,乌司奴单抗
Souto 等 2015[21]	Meta 分析	25	RA 或脊柱关节炎的患者	13 327	TOF(+MTX/DMARD)	ADA + MTX;ADA + DMARD;IFX + MTX;GLB + MTX
Strand 等 2015[22]	Meta 分析	88	中至重度的活动性 RA 患者	40 512	TOF 5 mg *bid* TOF 10 mg *bid*	ABT,RTX,TCZ,TNF 类生物制剂
Subesinghe 等 2018[23]	Meta 分析	9	注射了流感和/或肺炎链球菌疫苗的 RA 患者	1 549	TOF	MTX,TNF 类生物制剂,RTX,TCZ,ABA
Tarp 等 2017[24]	网状 Meta 分析	117	RA 患者	47 615	TOF(+DMARD)	ABA(+DMARD);ADA(+DMARD);ANA + DMARD;CTZ(+DMARD);ETN(+DMARD);GLB(+DMARD);IFX + DMARD;TCZ(+DMARD);RTX(+DMARD)
Venerito 等 2019[25]	网状 Meta 分析	14	RA 患者	5 015	TOF	ABT,ADA,CTZ,ETN,IFX,MTX,RTX,TCZ
Vieira 等 2016[26]	网状 Meta 分析	5	对 TNF 抑制剂反应不佳的中至重度活动性 RA 患者	2 136	TOF 5 mg *bid* + MTX	ABT 10 mg·kg^{-1} d 1,15,29,此后每 4 周 + csDMARDs ANA;GLB 50 mg 每 4 周 + MTX,SSZ,HCQ;TCZ 8 mg·kg^{-1} 每 4 周 + MTX;RTX 1 000 mg 每 2 周 + MTX

ABT 为阿巴西普;ADA 为阿达木单抗;ANA 为阿那白滞素;AZA 为硫唑嘌呤;BAR 为巴瑞替尼;CTZ 为赛妥珠单抗;ETN 为依那西普;GLB 为戈利木单抗;LEF 为来氟米特;HCQ 为羟氯喹;IFX 为英夫利昔单抗;MTX 为甲氨蝶呤;TCZ 为托珠单抗;TOF 为托法替布;SSZ 为柳氮磺胺吡啶;RTX 为利妥昔单抗

表 2 纳入的经济学研究的基本特征

研究	国家	视角	模型	随访时间	患者人群
Claxton 等 2016[27]	美国	美国医疗支付者	决策树模型	24 个月	重度活动的 RA 患者,分别是对 MTX 无效的患者和对 TNF 抑制剂无效的患者(对 ETN 反应不良),改为 ADA 或 TCZ 的治疗方案
Claxton 等 2018[28]	美国	美国医疗支付者	成本效用模型	36 个月	对 MTX 无效的患者和对 TNF 抑制剂无效的 RA 患者
Claxton 等 2018[29]	美国	美国医疗支付者	决策树模型	24 个月	对 MTX 无效的患者和对 TNF 抑制剂无效的 RA 患者

ADA 为阿达木单抗;CTZ 为赛妥珠单抗;ETN 为依那西普;MTX 为甲氨蝶呤;TCZ 为托珠单抗;TOF 为托法替布;TNF 为肿瘤坏死因子

2 纳入文献的质量评价

纳入的 21 篇 Meta 分析对托法替布的治疗 RA 的安全性和有效性进行了评价,本研究采用 AMSTAR 2 量表评价纳入研究的方法学质量。2 名研究者独立地对纳入的研究分别评价,若意见不符,由第 3 位研究者裁定结果。根据 ARMSTAR 2 量表,纳入的研究中有高质量的文献 5 篇[8,10,16,19,22],中质量的文献 3 篇[17-18,21],低质量的文献 6 篇[9,14-15,20,23,26],极低

质量的文献 6 篇[7,11-13,24-25]。药物经济学研究采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERs)清单评价研究的质量,纳入的研究整体质量良好。

3 有效性结果

3.1 纳入甲氨蝶呤等 csDMARDs 治疗反应不佳的 RA 患者 托法替布 5 mg/10 mg *bid* 单药治疗,在改善体征、症状和功能方面,与 bDMARDs 具有相当的疗效[9]。具体而言,不仅托法替布单药治疗的疗效优于 TNF 抑制剂阿达木单抗[7],在与甲氨蝶呤联用时,托法替布的疗效也优于阿达木单抗[15]。也有 Meta 分析[17]的数据显示,托法替布联合甲氨蝶呤的疗效与其他生物制剂与甲氨蝶呤联用的效应相似。同为 JAK 抑制剂,托法替布较巴瑞替尼的有效性更好[7]。

3.2 纳入 csDMARDs 治疗反应不佳和 bDMARDs 初治型 RA 患者 托法替布与甲氨蝶呤合用的疗效优于甲氨蝶呤单药的治疗方案[10]。2019 年最新的数据显示,托法替布与依那西普、赛妥珠单抗、托珠单抗与新药 sarilumab 200 mg 的疗效相似[13]。另一项 Meta 分析的数据说明[11],依那西普的疗效优于托法替布,但是该文献仅仅荟萃了 ACR50 缓解率这一有效性指标。

3.3 未严格限定 RA 患者的纳入类型 一项未限定患者人群的 Meta 分析[19]的结果显示,在随访的 12 个月时,对于 ACR50 缓解率这一指标,可以得出托法替布的疗效优于依那西普的结论。而对于 ACR70 缓解率而言,疗效最好的是利妥昔单抗,其次是依那西普,托法替布的优越性不明显。Singh 等[18]研究认为对于 ACR50 缓解率,托法替布与 TNF 抑制剂、非 TNF 抑制剂的疗效相似。该研究还统计了 ACR 缓解率之外的指标如 HAQ 评分:结果显示与对照(甲氨蝶呤或其他 csDMARDs)相比,应用生物制剂(包括托法替布在内的研究药物),患者的 HAQ 评分明显改善。该结果具有显著的统计学意义,且对评估患者的临床状态具有重要的意义。笔者认为,托法替布与其他生物制剂的相对有效性关系仍不明确。Hazlewood 等[14]研究提出,考虑到成本,最有效经济的方案应为不含生物制剂的三联用药方案,即甲氨蝶呤 + 柳氮磺胺吡啶 + 羟氯喹的方案。

4 安全性

托法替布与安慰剂相比[15],虽然不良事件的发生增加,但是该差异没有显示出统计学的显著性。Huang 等[16]研究比较了不同治疗剂量托法替布的安全性差异。在用药 3 个月之后,口服 5 mg 或 10 mg *bid* 托法替布的患者发生药物不良事件、严重的不良事件以及导致停药的不良事件的发生风险相似。上述安全性指标包括:严重感染、带状疱疹、机会性感染、中至重度的中性粒细胞减少、恶性肿瘤及严重的心血管不良事件等。在用药 3 个月时,10 mg 组的患者出现贫血的概率显著升高,且该结果具有统计学意义。

在干预性研究中,中至重度活动期的 RA 患者应用托法替布存在严重感染的风险,该风险与应用 bDMARDs 药物相当[7,22,26]。有研究认为托法替布安全性更优[24],与阿达木单抗、托珠单抗、csDMARDs 治疗的结果相比,托法替布单药治疗导致的严重不良事件的发生率更低。一项 Meta 分析的结果得出:托法替布单药治疗与其他单药治疗方案相比,患者因不良事件导致停药的发生率相似,但应用托法替布 10 mg *bid* 治疗的患者因不良事件退出的可能性更小[9]。对于严重感染和严重不良事件,托法替布的安全性也不劣于新药 sarilumab[13]。

与安慰剂相比,包括托法替布在内的 JAK 抑制剂未显著增加严重感染的发生率[8]。但托法替布与其他 JAK 抑制剂的安全性不完全相似。与安慰剂相比,托法替布没有明显增加疱疹感染的发生率,而应用巴瑞替尼的患者发生疱疹的可能性增加。该研究还认为,同为 JAK 激酶抑制剂,托法替布治疗的患者发生机会性感染的风险最低。

也有 Meta 分析纳入了包括 RA 在内的各种免疫介导的炎性疾病的患者[20],该研究重点关注了几项随机对照临床试验在治疗期间感染结核的病例数。根据该项 Meta 分析纳入的数据,托法替布治疗组没有出现结核的病例,而其他治疗组的结核发生病例分别为:赛妥珠单抗 0.78%、阿达木单抗 0.67%、英夫利昔单抗 0.44%、依那西普 0.30%、阿巴西普 0.23% 和戈利木单抗 0.21%。针对相关药物的延长试验的结果,该 Meta 分析得出:应用托法替布或其他 bDMARDs 都会增加活动性结核的发生风险,但接受托法替布治疗的患者该风险相对较低,虽然相关的统计学意义不明确。

5 经济性

本文纳入的经济学研究均以美国医疗系统中的支付方为研究视角,利用基于模型的药物经济学方法,分析不同的 RA 人群用药的经济性。Claxton 等[27]研究利用 100 万例患者的信息,结合流行病学数据,用模型对甲氨蝶呤无效和对 TNF 抑制剂无效

的重度活动的 RA 患者进行模拟,分析不同治疗方案下患者的成本、ACR 的缓解率及不良反应发生率等指标。结果显示,托法替布 5 mg *bid* 单药的治疗方案或联合甲氨蝶呤的方案成本最低,甲氨蝶呤治疗失败后,以托法替布作为二线或三线治疗的治疗策略可能是更低成本的治疗选择[29]。另有 Claxton 等[28]对相似人群 RA 治疗的经济性进行了分析。与其他治疗方案相比,托法替布治疗可改善患者的功能状态,节省药物和患者管理的费用,因此与成本的节约相关。患者的效用指标方面,使用托法替布治疗可不同程度地延长患者的治疗调整生命年(quality adjusted life year,QALY)。托法替布治疗作为甲氨蝶呤治疗失败后的二线治疗方案和生物制剂治疗失败后的三线方案,与目前的其他治疗方法相比,可以更低的成本带来更高的生活质量。

6 对血脂水平的影响

RA 患者心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的发病风险是年龄和性别相匹配的一般人群的 1.5 ~ 2.0 倍[30]。未经治疗的 RA 患者,可观察到其血清总胆固醇水平、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平偏低,可能增加患者的 CVD 风险[21]。与对照组相比,接受托法替布治疗的 RA 患者,血清 HDL-C 和 LDL-C 的水平更高,此结果具有显著的统计学差异。TNF 抑制剂对血清 HDL-C 和 LDL-C 的影响不明显。

讨 论

本研究纳入 21 篇 Meta 分析,其中有 8 篇发表于 2018 年和 2019 年,较为全面地纳入了最新的临床试验结果。根据目前的证据,托法替布单药或联合甲氨蝶呤治疗,可以明确地提高 RA 患者的 ACR 缓解率、HAQ 评分等评价疗效的指标。与 bDMARDs 类药物相比,对于有效性指标如 ACR 缓解率,托法替布没有显示出有统计学意义的优越性,托法替布治疗也未增加严重感染等严重不良事件的发生率。与同为 JAK 抑制剂的巴瑞替尼、乌帕替尼相比,托法替布的疗效更优,不良事件的发生率相似或更低。纳入的 3 篇经济学研究中,2 篇发表于 2018 年。纳入的经济学研究用基于模型的方法,得出了相似的结论,即托法替布治疗作为甲氨蝶呤治疗失败后的二线治疗方案和生物制剂治疗失败后的三线方案,可以在消耗更低的成本下获得更好的疗效和更高的效用。

RA 治疗的关键在于控制炎症和防止关节损伤。RA 的治疗药物种类繁多,新型小分子抑制剂托法替布于 2012 年和 2017 获准在美国和中国上市后,在临床治疗中获得了认可。决定 RA 治疗选择的因素众多,包括开始治疗时疾病活动的严重程度和患者对之前干预治疗的反应。常规推荐所有诊断为 RA 的患者在确诊后尽早启用 DMARDs,以预防、阻止或延缓疾病相关损伤。中华医学会风湿病学分会于 2018 年制定了《中国类风湿关节炎诊疗指南》[4],该指南推荐,诊断为 RA 的患者首先可单用甲氨蝶呤或单用来氟米特等 csDMARDs 类药物,若治疗不达标,可联用 2 种或 3 种 csDMARDs。若疗效评估仍不达标,尤其是存在预后不良因素时,可用 1 种 csDMARDs 类药物 + 1 种 bDMARDs/tDMARDs 药物治疗。美国风湿病学会(ACR)2015 年发布的 RA 治疗指南[31]中提到,bDMARDs 类药物治疗反应不佳 RA 患者,在换用托法替布治疗前,应先选用一种非 TNF 生物制剂。作为一种小分子靶向药物,托法替布主要通过抑制胞内 JAK 依赖的细胞因子信号通路来发挥 RA 治疗作用[32]。与 bDMARDs 靶向拮抗单一细胞因子不同,托法替布可以靶向抑制炎症因子信号传导通路中的关键成分 JAK 激酶,进而控制炎症反应水平。托法替布能减轻 RA 疾病活动的症状和体征,包括对甲氨蝶呤、其他传统(非生物)DMARD 和 TNF 抑制剂反应不佳的活动性 RA。

用效果或效用与成本比较,是衡量某药物经济性的重要手段,也决定着该药能否纳入医保。值得关注的是,2019 年 11 月 28 日,国家医保局 2019 年国家医保谈判准入药品名单中,纳入了中国首个被批准用于治疗 RA 患者的新型口服靶向酪氨酸激酶抑制剂托法替布。作为 2017 年 8 月正式进入中国市场的新药,托法替布不仅在疗效方面不输于生物制剂,而且其经济性也具有优势地位。

对于诊断为 RA 且未接受任何 bDMARDs 治疗的患者,药物的给药途径是患者用药依从性的重要决定因素。大多数 RA 患者更愿意通过口服途径接受药物[33],因此可通过口服给药的托法替布显示出了其巨大的优势。托法替布不需注射给药,且保存携带方便,可更好地满足当前 RA 患者的治疗需求,带来更多的临床获益。

本研究为托法替布针对 RA 患者的快速卫生技术评估,未对纳入的研究定量分析,仅作定性分析,结果具有一定的局限性。根据本研究的评估,托法替布治疗 RA 疗效显著,虽然现有指南推荐在 csD-

MARDs 治疗失败后优先选择生物制剂治疗,但托法替布与生物制剂类药物的有效性与安全性相似,并且可以更好地节约成本,提高患者的用药依从性,在我国应用具有较好的前景。

[参 考 文 献]

[1] LITTLEJOHN EA, MONRAD SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Prim Care*, 2018, 45(2): 237 - 255.

[2] 田新平, 曾小峰. 依托指南,规范类风湿关节炎的诊治,贯彻达标治疗[J]. 中华内科杂志, 2018(4):240 - 241.

[3] BERMAN S, BUCHER J, KOYFMAN A, *et al*. Emergent complications of rheumatoid arthritis[J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(5): 647 - 658.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018(4):242 - 251.

[5] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, *et al*. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.

[6] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *Eur J Health Econ*, 2013, 14(3):367 - 372.

[7] BAE SC, LEE YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(6): 559 - 567.

[8] BECHMAN K, SUBESINGHE S, NORTON S, *et al*. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(10): 1755 - 1766.

[9] BERGRATH E, GERBER RA, GRUBEN D, *et al*. Tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Int J Rheumatol*, 2017, 3(9):1 - 15.

[10] BUCKLEY F, FINCKH A, HUIZINGA TW, *et al*. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(5): 409 - 423.

[11] CAMEAN-CASTILLO M, GIMENO-BALLESTER V, RIOS-SANCHEZ E, *et al*. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(3): 384 - 396.

[12] CHOY E, FREEMANTLE N, PROUDFOOT C, *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses[J]. *RMD Open*, 2019, 5(1): e000798.

[13] CHOY E, FREEMANTLE N, PROUDFOOT C, *et al*. Indirect treatment comparison of the efficacy and safety of sarilumab monotherapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(4): 817 - 827.

[14] HAZLEWOOD GS, BARNABE C, TOMLINSON G, *et al*. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(8): CD010227.

[15] LEE YH, BAE SC, SONG GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(12): 1965 - 1974.

[16] HUANG F, LUO ZC. Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(2): 523 - 534.

[17] SINGH JA, HOSSAIN A, TANJONG GE, *et al*. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5): CD012183.

[18] SINGH JA, HOSSAIN A, TANJONG GE, *et al*. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(11): CD012437.

[19] SINGH JA, HOSSAIN A, MUDANO AS, *et al*. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017(5): CD012657.

[20] SOUTO A, MANEIRO JR, SALGADO E, *et al*. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies[J]. *Rheumatology*,2014,53(10): 1872 - 1885.

[21] SOUTO A, SALGADO E, MANEIRO JR, *et al*. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 117 - 127.

[22] STRAND V, AHADIEH S, FRENCH J, *et al*. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 362.

[23] SUBESINGHE S, BECHMAN K, RUTHERFORD AI, *et al*. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(6): 733 - 744.

[24] TARP S, ERIC FURST D, BOERS M, *et al*. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(3): 417 - 425.

[25] VENERITO V, LOPALCO G, CACCIAPAGLIA F, *et al*. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(5): 1309 - 1317.

[26] VIEIRA MC, ZWILLICH SH, JANSEN JP, *et al*. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(12): 2628 - 2641.

[27] CLAXTON L, JENKS M, TAYLOR M, *et al*. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: modeling the cost of treatment strategies in the United States[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(9): 1088 - 1102.

[28] CLAXTON L, TAYLOR M, GERBER RA, *et al*. Modelling the cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(11): 1991 - 2000.

[29] CLAXTON L, TAYLOR M, SOONASRA A, *et al*. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis after methotrexate or after 1 or 2 TNF inhibitors from a U. S. payer perspective[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(10): 1010 - 1017.

[30] 张静, 董晓蕾, 蔡辉. 类风湿关节炎合并心血管疾病的研究进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 8 - 12.

[31] SINGH JA, SAAG KG, BRIDGES SL, *et al*. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1):1 - 26.

[32] HODGE JA, KAWABATA TT, KRISHNASWAMI S, *et al*. The mechanism of action of tofacitinib-an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 318 - 328.

[33] LOUDER AM, SINGH A, SAVERNO K, *et al*. Patient preferences regarding rheumatoid arthritis therapies: a conjoint analysis [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2016, 9(2): 84 - 93.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 06 - 05