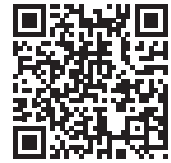


· 论著 · 二次研究 ·

托法替布治疗溃疡性结肠炎的快速卫生技术评估



李慧玲¹, 段银银¹, 李倩倩², 吴晓丽¹

1. 南京医科大学附属淮安第一医院药学部 (江苏淮安 223300)

2. 江苏省盱眙县妇幼保健院药剂科 (江苏淮安 211700)

【摘要】目的 对托法替布治疗溃疡性结肠炎的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床合理用药及决策提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 以及相关卫生技术评估网站及数据库, 搜集托法替布治疗溃疡性结肠炎的高质量临床证据、经济学评价文献, 检索时限均从建库至 2024 年 7 月 31 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料和评价质量后, 对结果进行定性分析。**结果** 共纳入文献 17 篇, 其中卫生技术评估报告 1 篇、系统评价 /Meta 分析 9 篇、药物经济学研究 8 篇。有效性方面, 托法替布治疗能够显著改善溃疡性结肠炎患者的临床反应率、临床缓解率、黏膜愈合率、内镜缓解率和短期结肠切除率 ($P < 0.05$); 安全性方面, 托法替布在不良事件发生率、严重不良事件发生率、因不良事件退出治疗率、严重感染发生率及总死亡率方面与安慰剂相似 ($P > 0.05$), 仅感染发生率略有增加 ($P < 0.05$); 经济性方面, 在包括中国在内的多个国家, 与传统治疗或生物制剂相比, 托法替布治疗中重度溃疡性结肠炎具有成本 - 效果优势。**结论** 托法替布治疗溃疡性结肠炎具有良好的有效性和安全性, 对中重度溃疡性结肠炎具有显著的经济性。鉴于当前该药在我国治疗溃疡性结肠炎仍属于超说明书用药, 未来需基于我国医疗背景和真实世界临床研究结果, 进一步完善对该药的有效性、安全性及经济性评价。

【关键词】 托法替布; 溃疡性结肠炎; 快速卫生技术评估

Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: a rapid health technology assessment

LI Huiling¹, DUAN Yinyin¹, LI Qianqian², WU Xiaoli¹

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

2. Department of Pharmacy, Xuyi Maternal and Child Health Hospital, Huai'an 211700, Jiangsu Province, China

Corresponding author: WU Xiaoli, Email: 506042698@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis using a rapid health technology assessment, and to provide an evidence-based basis for rational clinical use and decision-making. **Methods**

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408086

基金项目: 江苏省药学会 - 天晴医院药学基金 (Q202148)

通信作者: 吴晓丽, 硕士, 副主任药师, Email: 506042698@qq.com

PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP and relevant HTA websites and databases were electronically searched to collect high-quality clinical evidence and economic evaluation literature of tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis from inception to July 31, 2024. The results were qualitatively analyzed by two researchers after independently screening the literature, extracting information and evaluating quality. **Results** A total of 17 studies were included, including 1 HTA report, 9 systematic reviews/Meta-analyses, and 8 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, the clinical response rate, clinical remission rate, mucosal healing rate, endoscopic remission rate and short-term colectomy rate were significantly improved by the treatment of tofacitinib in ulcerative colitis patients ($P < 0.05$). In terms of safety, tofacitinib was similar to placebo in the incidence of adverse events, serious adverse events, withdrawal from treatment due to adverse events, incidence of serious infections, and overall mortality ($P > 0.05$), with only a slight increase in the incidence of infections ($P < 0.05$). In terms of cost-effectiveness, the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis with tofacitinib was cost-effective compared with conventional therapy or other biologics in many countries including China. **Conclusion** Tofacitinib is effective and safe in the treatment of ulcerative colitis, and is significantly cost-effective for moderate-to-severe ulcerative colitis patients. Since it is still an off-label drug used for treating ulcerative colitis in China, the efficacy, safety and cost-effectiveness of tofacitinib need to be further evaluated based on the real-world clinical research and medical background in China in the future.

【Keywords】 Tofacitinib; Ulcerative colitis; Rapid health technology assessment

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于炎症性肠病的一种, 为终身性炎性疾病, 通常表现为血性腹泻, 会严重影响患者生活质量, 导致长期、繁重的并发症。2023 年, 全球 UC 的患病率估计为 500 万例^[1], 我国目前 UC 患病率已超 11.6/10 万, 且发病率仍在不断增加^[2]。传统治疗 UC 的药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫调节剂, 但部分患者可能对传统治疗应答不佳或不能耐受^[3]。近年来, 肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi)、整合素抑制剂、白细胞介素抑制剂等生物制剂和 Janus 激酶抑制剂 (Janus kinase inhibitor, JAKi)、鞘氨醇-1 受体调节剂等小分子药物为中重度 UC 患者的治疗提供了新的选择^[1, 4]。托法替布 (tofacitinib, TOF) 为首个获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗中重度 UC 的口服小分子 JAKi, 能抑制所有激活信号转导和转录激活因子的 Janus 激酶, 诱导多种免疫相关细胞因子的信号传导, 可作为部分难治性 UC 患者的替代治疗^[5]。

TOF 于 2017 年在我国批准上市, 用于治疗

类风湿关节炎、银屑病关节炎和强直性脊柱炎, 暂无 UC 的适应证, 目前国内也少见 TOF 治疗 UC 的临床研究, 但广东省药学会发布的《超药品说明书用药目录 (2024 年版)》^[6] 新增了 TOF 治疗中重度活动性 UC (对一种或多种 TNFi 反应不充分或不耐受) 的条目, 《中国溃疡性结肠炎诊治指南 (2023 年)》^[3] 也指出 TOF 可适用于激素无效或依赖的 UC 患者。快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 制作时间短, 时效性强, 在新药遴选时可以进行快速评估, 为医疗决策者提供证据支持^[7]。本研究采用 rHTA 的方法, 对 TOF 治疗 UC 的有效性、安全性和经济性进行评价, 拟为临床合理用药及决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①研究类型: 公开发表的卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告、系统评价 (systematic review, SR) /Meta 分析以及药物经济学研究; ②研究对象: UC 患者; ③干预措施: 研

究组为口服 TOF 治疗, 对照组为传统治疗 [包括美沙拉嗪、糖皮质激素、环孢素 (cyclosporin A, CsA)、他克莫司 (tacrolimus, TAC)]、生物制剂 [包括阿达木单抗 (adalimumab, ADA)、英夫利西单抗 (infliximab, IFX)、戈利木单抗 (golimumab, GOL)、维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ)、乌司奴单抗 (ustekinumab, UST)、依曲利组单抗 (etrolizumab, ETR)]、小分子药物 [包括乌帕替尼 (upadacitinib, UPA)、培非替尼 (peficitinib, PEF)、非戈替尼 (filgotinib, FIL)、奥扎莫德 (ozanimod, OZA)、TD-1473]、粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 和安慰剂; ④结局指标: 有效性指标包括临床反应率、临床缓解率、黏膜愈合率、内镜缓解率和短期结肠切除率; 安全性指标包括药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 发生率、严重不良药品事件 (serious adverse drug event, SADE) 发生率、因 ADE 退出治疗率、感染率、严重感染率和总死亡率; 经济学指标包括质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 和增量成本-效果比 (incremental costeffectiveness ratio, ICER)。

1.1.2 排除标准

①研究类型不符合的文献; ②重复发表的文献; ③文献数据缺乏或无法获取全文的文献; ④非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 英文检索词包括: tofacitinib、ulcerative colitis、systematic review、Meta-analysis、cost、economic, 中文检索词包括: 托法替布、托法替尼、托伐菌素、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、成本、经济、费用。以“tofacitinib”为检索词在线检索国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 和加拿大药物与卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等 HTA 机构的官网和数据库, 搜集 TOF 治疗 UC 的高质量临床证据、经济学评价文献, 检索时限均从建库至 2024 年 7 月 31 日。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 tofacitinib [MeSH Terms] OR tasocitinib [Title/Abstract]
  OR CP 690550 [Title/Abstract] OR tofacitinib citrate [Title/
  Abstract] OR Xeljanz [Title/Abstract]
#2 ulcerative colitis [Title/Abstract]
#3 systematic review [Title/Abstract] OR Meta-analysis [Title/
  Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR economic [Title/
  Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者根据纳排标准独立筛选文献, 若出现分歧由双方讨论或者咨询第三方。按照预先设计好的表格项目提取相应数据, 项目包括纳入文献的基本信息、研究对象基本特征、干预措施、对照措施、结局指标和文献质量评价要素。

1.4 纳入文献方法学质量评价

采用国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单评价纳入的 HTA 报告质量, 共 17 个条目^[8]。采用系统评价方法学质量评估工具 AMSTAR-2 (a measurement tool to assess systematic reviews 2) 评价 SR/Meta 分析的质量, 共 16 个条目, 其中条目 2、4、7、9、11、13、15 为关键条目^[9]。采用 2022 版卫生经济评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 评价经济学研究的质量, 共 28 个条目^[10]。

1.5 证据合成与分析

对于纳入的研究, 采用描述性分析方式对研究结果进行分类汇总。纳入的部分文献中根据累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 对不同干预措施进行了排序, 针对有利指标, SUCRA 值越大, 表明效果越好。纳入的指标以比值比 (odds ratio, OR)、相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索到文献 327 篇, 去除重复、初筛及复筛后, 最终纳入 17 篇文献, 包括 HTA 报告 1 篇, SR/Meta 分析 9 篇, 药物经济学研究 8 篇, 其中 1 篇文献同时包含 Meta 分析和药物经济学研究内容。文献筛选流程见图 1。

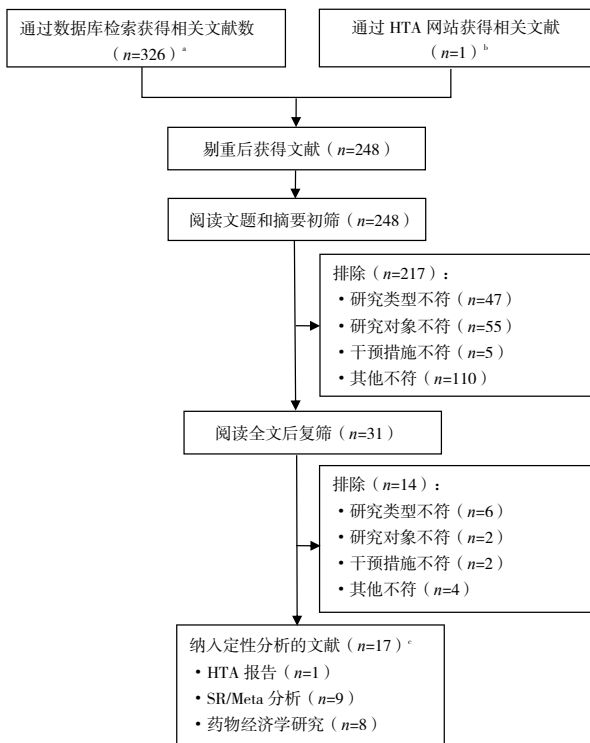


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

注：^a所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=96)、Embase (n=196)、Cochrane Library (n=9)、CNKI (n=5)、WanFang Data (n=6)、VIP (n=14)；^b所检索的HTA网站及检出文献数具体如下：INAHTA (n=0)、NICE (n=1)、CADTH (n=0)；^c其中1篇文章同时包含Meta分析和药物经济学研究内容。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入1篇HTA报告^[11]，主要结局指标涉及有效性、安全性和经济性三方面，17条质量评价条目中满足条目数为15条（主要缺陷为

条目4和条目15），质量较高。纳入9篇SR/Meta分析^[12-20]，基本特征见表1，AMSTAR 2质量评价结果见表2，2篇文献为高质量^[12, 14]，1篇文献为中等质量^[20]，5篇文献为低质量^[15-19]，1篇文献为极低质量^[13]。纳入8篇药物经济学研究^[16, 21-27]，基本特征见表3，CHEERS 2022评价结果见表4，显示总体研究质量良好。

2.3 有效性评价

2.3.1 临床反应率

7篇文章^[11, 13-18]报道了临床反应率，结果显示，TOF诱导临床反应效果均明显优于安慰剂，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2篇文章^[13, 17]结果显示，TOF组临床反应率显著高于安慰剂组 [OR=2.42, 95%CI (1.61, 3.63)]，而与ADA、IFX、GOL、VDZ和FMT之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2篇文章^[14, 16]报道了亚组分析结果，Paschos等^[14]研究结果显示，对于既往未接受过TNFi [OR=2.20, 95%CI (1.18, 4.10)]及接受过TNFi [OR=12.15, 95%CI (2.38, 62.07)]治疗的患者，TOF诱导临床反应率均显著优于安慰剂。Lohan等^[16]研究结果显示，在诱导期，在未接受过TNFi的患者中，TOF临床反应率显著高于安慰剂 [OR=2.66, 95%CI (1.56, 4.76)]，而与生物制剂 (ADA、IFX、GOL、VDZ) 之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；在既往接受过TNFi的患者中，只有TOF诱导临床反应率高于安慰剂 [OR=4.28, 95%CI (1.27, 18.59)]。

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included systematic reviews/Meta-analyses

纳入研究	纳入研究数量	患者类型	样本量 (例)	研究组方案	对照组方案	结局指标
Singh 2018 ^[12]	16	中重度UC	3 687	TOF	ADA/IFX/VDZ/GOL/PBO	②③⑥⑦⑧⑨⑩
Bonovas 2018 ^[13]	19	中重度UC	4 906	TOF	ADA/IFX/VDZ/GOL/PBO	①②③⑥⑦
Paschos 2018 ^[14]	3	中重度UC	1 220	TOF	PBO	①②③④⑥⑦⑧⑨⑩
Trigo-Vicente 2018 ^[15]	18	中重度UC	5 538	TOF	ADA/IFX/VDZ/GOL/ETR/OZA/PBO	①②③⑦⑧
Lohan 2019 ^[16]	17	中重度UC	6 960	TOF	ADA/IFX/VDZ/GOL/PBO	①②⑨
Zhou 2021 ^[17]	16	UC	5 496	TOF	ADA/IFX/VDZ/GOL/FMT/PBO	①②⑥⑦
Li 2022 ^[18]	7	UC	3 190	TOF	FIL/PEF/UPA/TD-1473/PBO	①②③④⑥⑩
卫晶 2022 ^[19]	10	UC	4 357	TOF	FIL/PEF/UPA/TD-1473/PBO	②⑥
Huang 2024 ^[20]	21	SR-ASUC	2 004	TOF	ADA/IFX/UST/CsA/TAC/PBO	⑤⑪

注：SR-ASUC. 类固醇难治性急性严重溃疡性结肠炎；TOF. 托法替布；ADA. 阿达木单抗；IFX. 英夫利西单抗；VDZ. 维得利珠单抗；GOL. 戈利木单抗；PBO. 安慰剂；ETR. 依曲利单抗；OZA. 奥扎莫德；FMT. 粪菌移植；FIL. 非戈替尼；PEF. 培非替尼；UPA. 乌帕替尼；UST. 乌司奴单抗；CsA. 环孢素；TAC. 他克莫司；①临床反应率；②临床缓解率；③黏膜愈合率；④内镜缓解率；⑤短期结肠切除率；⑥ADE发生率；⑦SADE发生率；⑧感染发生率；⑨严重感染发生率；⑩因ADE退出治疗率；⑪总死亡率。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果
Table 2. Quality evaluation results of included systematic review/Meta-analyses

纳入研究	质量评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Singh 2018 ^[2]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Bonovas 2018 ^[3]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	极低
Paschos 2018 ^[4]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Trigo-Vicente 2018 ^[5]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Lohan 2019 ^[6]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Zhou 2021 ^[7]	是	否	是	部分	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Li 2022 ^[8]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
卫晶 2022 ^[9]	是	否	是	部分	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
Huang 2024 ^[20]	是	是	是	部分	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	中

注：1. 研究问题和纳入标准是否包括了PICO? 2. 是否在SR实施前确定了SR的研究方法? 对于与研究方案不一致处是否进行说明? 3. 是否说明纳入研究的类型? 4. 是否采用了全面的检索策略? 5. 是否采用双人重复式文献选择? 6. 是否采用双人重复式数据提取? 7. 是否提供了排除文献清单并说明其原因? 8. 是否详细描述了纳入的研究? 9. 是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险? 10. 报告纳入各个研究的资助来源? 11. 如进行了Meta分析, 是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析? 12. 如进行了Meta分析, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响? 13. 讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险? 14. 是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论? 15. 是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响? 16. 是否报告了所有潜在利益冲突的来源?

表3 纳入的经济学研究的基本特征
Table 3. Basic characteristics of the included cost-effectiveness studies

研究	国家	研究方法	研究视角	模型	研究时限	患者人群	干预措施 vs. 对照措施
Wu 2018 ^[21]	英国/中国	成本-效果分析	国家医疗服务体系	Markov模型	终身	中重度UC	TOF vs. 传统治疗/ADA/IFX/VDZ/GOL
Lohan 2019 ^[6]	英国	成本-效果分析	国家医疗服务体系	Markov模型	5年	中重度UC	TOF vs. 传统治疗/ADA/IFX/VDZ/GOL
Trigo-Vicente 2020 ^[22]	西班牙	成本-效果分析	国家医疗服务体系	Markov模型	10年	中重度UC	TOF vs. ADA/IFX/VDZ/GOL
Vellopoulou 2021 ^[23]	希腊	成本-效果分析	支付方	Markov模型	终身	中重度UC	TOF vs. IFX/VDZ/GOL
Sardesai 2021 ^[24]	德国	成本-效果分析	法定医疗保险	Markov模型	终身	中重度UC	TOF vs. 传统治疗/ADA/IFX/VDZ/GOL/UST
Taxonera 2022 ^[25]	西班牙	成本-效果分析	国家医疗服务体系	Markov模型	终身	中重度UC	TOF vs. VDZ
Gil 2022 ^[26]	哥伦比亚	成本-效果分析	国家医疗服务体系	Markov模型	5年	中重度UC	TOF vs. ADA/IFX/VDZ/GOL
Kobayashi 2023 ^[27]	日本	成本-效果分析	支付方	Markov模型	终身	中重度UC	TOF vs. ADA/IFX/VDZ/GOL/UST

注：TOF. 托法替布; ADA. 阿达木单抗; IFX. 英夫利西单抗; VDZ. 维得利珠单抗; GOL. 戈利木单抗; UST. 乌司奴单抗。

表4 纳入经济学研究质量评价结果
Table 4. Quality evaluation results of included economic studies

纳入研究	质量评价条目																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Wu 2018 ^[21]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Lohan 2019 ^[16]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Trigo-Vicente 2020 ^[22]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Vellopoulou 2021 ^[23]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Sardesai 2021 ^[24]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Taxonera 2022 ^[25]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Gil 2022 ^[26]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Kobayashi 2023 ^[27]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是

注：1. 标题；2. 摘要；3. 背景和目的；4. 卫生经济学分析计划；5. 研究人群；6. 现场和地点；7. 比较对象；8. 角度；9. 时间范围；10. 贴现率；11. 结果指标选择；12. 结果指标测量；13. 结果评估；14. 资金来源和成本的测量与评价；15. 币种、价格和兑换；16. 模型的基本原理和描述；17. 分析和假设；18. 描述异质性；19. 描述分布效应；20. 描述不确定性；21. 描述患者及其他受研究影响人群参与研究的方注；22. 研究参数；23. 主要结果总结；24. 不确定性影响分析；25. 患者和其他相关人群参与研究的影响；26. 研究结果、局限性和当前知识；27. 资金来源；28. 利益冲突。

维持期，在既往接受过TNFi治疗的患者中，只有TOF[OR=8.66, 95%CI (3.87, 65.79)]和VDZ[OR=6.51, 95%CI (2.45, 46.58)]临床反应率高于安慰剂，但在既往未接受过TNFi治疗的患者中，TOF与生物制剂的临床反应率与安慰剂差异均无统计学意义。Li等^[18]研究结果显示，在剂量分组方面，TOF高剂量组临床反应率显著优于低剂量组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3.2 临床缓解率

9篇文献^[11-19]报道了临床缓解率，结果显示，TOF组临床缓解率明显高于安慰剂组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。2篇文献^[13, 17]结果显示，TOF组临床缓解率显著高于安慰剂组[OR=2.47, 95%CI (1.40, 4.34)]，而与ADA、IFX、GOL、VDZ和FMT之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。3篇文献^[12, 14, 16]报道了亚组分析结果，Lohan等^[16]研究结果显示，在诱导期，在未接受过TNFi的患者中，TOF临床缓解率高于安慰剂[OR=2.99, 95%CI (1.67, 5.45)]，与生物制剂(ADA、IFX、GOL、VDZ)之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。在既往接受过TNFi的患者中，只有TOF诱导临床缓解率高于安慰剂[OR=5.61, 95%CI (1.36, 24.53)]。在维持期，只有TOF[OR=8.98, 95%CI (3.91, 80.19)]和VDZ[OR=6.78, 95%CI (2.49, 56.15)]在既往接受过TNFi治疗的患者中临床缓解率高于安慰剂。Singh等^[12]研究结果显示，对于既往接受过TNFi的患者，TOF在诱导临床缓解方面排名最高(SUCRA=0.96)，其次是VDZ(SUCRA=0.62)和ADA(SUCRA=0.31)；在维持期，TOF排名(SUCRA=0.66)高于GOL(SUCRA=0.65)、VDZ(SUCRA=0.61)，但劣于IFX(SUCRA=0.83)、ADA(SUCRA=0.67)。

2.3.3 黏膜愈合率

6篇文献^[11-15, 18]报道了黏膜愈合率，结果显示，TOF诱导黏膜愈合效果均明显优于安慰剂，差异有统计学意义($P < 0.05$)。Bonovas等^[13]研究结果显示，TOF组黏膜愈合率显著优于PBO组[OR=2.06, 95%CI (1.25, 3.40)]，但与ADA、IFX、GOL、VDZ之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。而另一篇网状Meta分析^[15]显示，TOF黏膜愈合率在诱导期与ADA、IFX、GOL、VDZ和OZA无显著差异，但在维持期，TOF黏

膜愈合率明显优于 ADA[OR=2.80, 95%CI (1.46, 5.50)] 和 GOL[OR=2.85, 95%CI (1.43, 5.81)], 与 IFX 和 VDZ 相似。2 篇文献^[12, 14]报道了亚组分析结果, Singh 等^[12]研究结果显示, 在既往接受过 TNFi 的中重度 UC 患者中, TOF 在诱导黏膜愈合方面效果最优 (SUCRA=0.99), 其次是 VDZ (SUCRA=0.57) 和 ADA (SUCRA=0.27); 在维持期, TOF 排名 (SUCRA=0.63) 高于 GOL (SUCRA=0.60)、ADA (SUCRA=0.57), 但劣于 IFX (SUCRA=0.93)、VDZ (SUCRA=0.74)。

2.3.4 内镜缓解率

2 篇 SR/Meta 分析^[14, 18]报道了内镜缓解率, 结果显示, TOF 组达到内镜缓解的比例显著高于安慰剂组 [OR=5.65, 95%CI (2.25, 14.17)]。在剂量分组方面, TOF 高剂量组内镜缓解率显著优于低剂量组 [RR=3.06, 95%CI (1.01, 13.39)]^[18]。

2.3.5 短期结肠切除率

1 篇 SR/网状 Meta 分析^[20]报道了短期结肠切除率, 结果显示, 作为糖皮质激素难治性急性严重 UC 患者的挽救疗法, 与安慰剂相比, TOF、IFX 和 TAC 显著降低了患者的短期结肠切除率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 TOF 疗效最为显著 [OR=0.09, 95%CI (0.02, 0.52)], 其次分别是 IFX、TAC、UST、ADA 和 CsA, 但 TOF 治疗该类人群的最佳剂量尚不明确。

2.4 安全性评价

纳入的 1 篇 HTA 报告^[11]和 9 篇 SR/Meta 分析^[12-20]均报告了 ADE 发生情况, 常见 ADE 多为轻中度, 包括鼻咽炎、胆固醇水平升高、头痛、上呼吸道感染、血肌酸激酶升高、皮疹、腹泻和带状疱疹等。本研究结果显示, TOF 组在 ADE 发生率^[12-14, 17-19]、SADE 发生率^[12-15, 17]和因 ADE 退出治疗率^[12, 14, 18]方面与 PBO 组相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 篇文献^[12, 14-15]报道了感染发生率, 结果显示, TOF 组感染发生率略高于安慰剂组, 差异有统计学意义 [OR=1.51, 95%CI (1.05, 2.19), $P < 0.05$]。Singh 等^[12]研究的敏感性分析结果显示, 与 ADA 和 VDZ 相比, 维持期使用更高剂量的 TOF 与感染风险增加相关。另有 4 篇文献^[11-12, 14, 16]结果表明 TOF 组严重感染发生率与安慰剂组相比并未显著增加 ($P > 0.05$)。Lohan 等^[16]研究结果显示, TOF 与生物制剂 (ADA、IFX、GOL、VDZ) 和安慰剂的严重感染发生率亦

无显著差异。Li 等^[18]研究表明, 相比于其他小分子药物 (FIL、PEF、UPA、TD-1473), TOF 的 ADE 发生率和因 ADE 退出治疗率并无显著差异。1 篇 SR/网状 Meta 分析^[20]结果显示, 作为糖皮质激素难治性急性严重 UC 患者的挽救疗法, TOF 与 ADA、IFX、UST、CsA、TAC 和安慰剂组总死亡率相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 经济性评价

本研究纳入的 1 篇 HTA 报告^[11]和 8 篇药物经济学研究文献^[16, 21-27], 均为成本-效果分析, 纳入文献的经济学评价结果见表 5。其中 8 篇文献^[11, 16, 21, 23-27]结果显示 TOF 治疗中重度 UC 与传统治疗或生物制剂 (ADA、IFX、GOL、VDZ、UST) 相比具有成本-效果优势。

我国学者 Wu 等^[21]以高收入和中等收入地区代表的英国和中国为例, 评估了 TOF、ADA、IFX、GOL 和 VDZ 治疗中重度 UC 的经济效果。结果显示, 在高收入的英国, 包含 TOF 和 VDZ 的治疗方案是有利的、具有成本-效果优势的选择, 而从中等收入的中国国家医疗服务体系角度来看, TOF 治疗是最具成本-效果的选择, TOF 相比传统治疗的 ICER 为 16 707 英镑/QALY, 低于意愿支付阈值 (willingness to pay, WTP) 18 647 英镑/QALY。英国学者 Lohan 等^[16]研究结果表明, 在既往未接受及接受过 TNFi 治疗的人群中, TOF 相比传统治疗的 ICER 分别为每 QALY 21 338 英镑和 22 816 英镑。而 TOF 与 VDZ 相比, QALY 相似, 但成本更低。对于 WTP 30 000 欧元, 与生物制剂相比, TOF 可能是最具成本-效果优势的选择。NICE 的 HTA 报告^[11]基于英国国家医疗服务体系的视角, 运用 Markov 模型分析了 TOF 治疗中重度 UC 的经济性, 结果显示, 在未接受过 TNFi 的患者中, TOF 相比 ADA、IFX 和 GOL 的治疗成本更低, 产生的 QALY 更多。与传统治疗相比, TOF 的 ICER 为 8 564 英镑/QALY。在既往接受过 TNFi 的患者中, TOF 相比传统治疗的 ICER 为 10 311 英镑/QALY。均表明 TOF 对中重度 UC 具有成本-效果优势。

希腊学者 Vellopoulou 等^[23]从支付方角度比较了 TOF 与 IFX (原研药)、IFX (生物类似药)、VDZ 和 GOL 治疗中重度 UC 成人患者的成本-效果。结果显示, 在终身期限, TOF 可增加 QALY (0.009~0.042), 且降低总成本 (1 988~6 724 欧

表5 纳入的经济学研究结果
Table 5. Results of the included cost-effectiveness studies

纳入研究	产出指标	增量成本	增量效果 (QALYs)	ICER	意愿支付阈值	结论
Wu 2018 ^[21]	ICER, QALY	①英国: 19 841 英镑 ②中国: 16 704 英镑	①英国: 1.02 ②中国: 1	①英国: 19 411 英镑/QALY ②中国: 16 707 英镑/QALY	①英国: 30 000 英镑/QALY ②中国: 18 647 英镑/QALY	具有经济性
Lohan 2019 ^[16]	ICER, QALY	①既往未接受过 TNFi: 11 615 英镑 ②既往接受过 TNFi: 7 132 英镑	①既往未接受过 TNFi: 0.544 ②既往接受过 TNFi: 0.337	①既往未接受过 TNFi: 21 338 英镑/QALY ②既往接受过 TNFi: 22 816 英镑/QALY	30 000 英镑/QALY	具有经济性
Trigo-Vicente 2020 ^[22]	ICER, QALY	42 469 欧元	0.16	270 503.19 欧元/QALY	30 000 欧元/QALY	不具有经济性
Vellopoulou 2021 ^[23]	ICER, QALY	1 988~6 724 欧元	0.009~0.042	绝对优势	34 000 欧元/QALY	具有经济性
Sardesai 2021 ^[24]	ICER, QALY	4 228~17 184 欧元	0.035~0.083	绝对优势	10 000 欧元/QALY	具有经济性
Taxonera 2022 ^[25]	ICER, QALY	①既往未接受过 TNFi: -23 816 欧元 ②既往接受过 TNFi: -11 438 欧元	①既往未接受过 TNFi: 0.000 14 ②既往接受过 TNFi: 0.042	①既往未接受过 TNFi: 绝对优势 ②既往接受过 TNFi: 绝对优势	25 000 欧元/QALY	具有经济性
Gil 2022 ^[26]	ICER, QALY	①一线治疗: 71 美元 ②二线治疗: -67 美元	①一线治疗: 0.080 3 ②二线治疗: -0.004 5	①一线治疗: 883 美元/QALY ②二线治疗: 14 927 美元/QALY	16 174 美元/QALY	具有经济性
Kobayashi 2023 ^[27]	ICER, QALY	-119 594~-98 639 美元	-0.046~-0.007	绝对优势	38 023 美元/QALY	具有经济性

元), 相比所有对照药物具有绝对经济优势。

德国学者 Sardesai 等^[24]从法定医疗保险角度出发, 比较了 TOF 相对传统治疗和生物制剂治疗中重度 UC 患者的成本-效果。结果显示, 在终身期限, 与 ADA 生物类似药以外的生物制剂相比, 接受 TOF 治疗的患者获得了 0.035~0.083 QALY, 并直接节省了 4 228~17 184 欧元的成本。TOF 与 ADA 生物类似药相比 ICER 为 17 497 欧元, 仍可视作为一种具有成本-效果的替代方案。

哥伦比亚学者 Gil 等^[26]从国家医疗服务体系的角度比较了 TOF 与生物制剂治疗中重度活动性 UC 患者的成本-效果。结果显示, TOF 相比 ADA 在一二线治疗中的 ICER 分别为 883 和 14 927 美元, 低于 3 倍人均 GDP 的 WTP: 16 174 美元, 具有成本-效果优势。

日本学者 Kobayashi 等^[27]从支付方角度出发比较了在传统治疗反应不足且既往未接受过生物制剂的中重度 UC 患者中, TOF 与生物制剂相比的长期成本-效果。结果显示, 包含一线 TOF 的治疗模式在获得的每 QALY 成本方面比 IFX、GOL、VDZ 和 UST 更具成本-效果优势 [基于 WTP 为 500 万日元/QALY (38 023 美元/QALY)]。

西班牙学者 Taxonera 等^[25]从国家医疗服务体系角度出发, 比较了 TOF 与 VDZ 在传统治疗或一线生物制剂治疗失败或不耐受的中重度 UC 患者中的成本-效果。结果显示, TOF 相比于 VDZ 可节省 23 816 欧元 (未接受过生物制剂) 和 11 438 欧元 (接受过生物制剂) 的总成本。概率敏感性分析结果显示, 在 WTP 值为 25 000 欧元/QALY 时, TOF 相比 VDZ 在既往未接受及接受过生物制剂的患者中具有成本-效果优势的概率分别为 82.5% 和 90.6%。西班牙另一学者 Trigo-Vicente 等^[22]比较了 TOF 与生物制剂治疗中重度 UC 患者中的成本-效果。结果显示, TOF 与 IFX 相比, QALY 略有增加 (0.16), 但 ICER 估计值为 270 503.19 欧元/QALY, 高于 WTP 30 000 欧元/QALY, 不具有经济效果优势。

3 讨论

目前国内外多个国家已将 TOF 纳入 UC 治疗指南推荐, 美国胃肠病协会 (American Gastroenterological Association, AGA) 建议 TOF 可用于 UC 的诱导和维持治疗^[28], 奥地利胃肠病

学和肝病学会 (Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology, ÖGGH) 发布的文件表明 TOF 是治疗 UC 的有效药物且具有良好的安全性^[29]。《中国溃疡性结肠炎诊治指南 (2023 年)》^[31] 建议 TOF 可用于激素无效或依赖的 UC 患者。迄今上市的 TOF 剂型分为普通片剂和缓释片剂, 在国外被批准用于 UC 的剂量为诱导期: 普通片剂每次 10 mg, bid 或缓释片每次 22 mg, qd, 持续 8 周; 维持期剂量减半。由于为口服小分子制剂, 相比生物制剂需要注射给药, TOF 的药物可获得性更好, 用药依从性更高, 且其分子结构相比于生物制剂而言免疫原性相对较低^[11]。

本研究结果表明, 在有效性方面, TOF 治疗 UC 的临床反应率、临床缓解率、黏膜愈合率和内镜缓解率均显著优于安慰剂, 短期结肠切除率也明显降低, 亚组分析结果表明, 无论患者既往是否接受过 TNFi 治疗, TOF 诱导临床反应率和临床缓解率的效果显著优于安慰剂, 而与生物制剂 (ADA、IFX、GOL、VDZ) 之间差异无统计学意义。

在安全性方面, 本研究结果显示, TOF 在 ADE 发生率、SADE 发生率、因 ADE 退出治疗率、严重感染发生率及总死亡率方面与安慰剂相似, 仅感染发生率略有增加。TOF 英文说明书中黑框警告也提示, 严重细菌、真菌、病毒和机会性感染导致住院或死亡的风险增加, 包括结核病; TOF 在类风湿性关节炎患者中与 TNFi 相比可能导致全因死亡率、恶性肿瘤、重大不良心血管事件和血栓形成风险增加。因此, 在 TOF 治疗 UC 期间, 应密切关注上述 ADE, 做好相关事件的预防和处理。总体而言, TOF 治疗 UC 具有可接受的安全性。

在经济性方面, 本研究结果提示 TOF 治疗中重度 UC 在中国、英国、德国等多个国家与传统治疗或生物制剂相比具有成本-效果优势。目前 TOF 已经被纳入了我国药品集中采购范围^[30], 价格较前有较大幅度下降, 因此现阶段成本-效果优势可能更加显著。

本研究存在一定的局限性: ①纳入的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学文献数量相对有限, 部分文献质量不高; ②纳入文献仅包含中英文文献, 可能有其他语言文献未被纳入; ③纳入的 9 篇 SR/Meta 分析中, TOF 与其他小分子药物

或生物制剂等对比主要来源于间接比较, 结果存在一定偏倚; ④经济学研究中, 无法排除因国家政策、企业营销、经济水平等因素对成本数据的影响, 从而影响研究结果。

综上所述, TOF 治疗 UC 具有良好的有效性和安全性, 且治疗中重度 UC 表现出显著的经济性, 但鉴于该药在我国上市时间较短, 且当前治疗 UC 仍属于超说明书用药, 未来需基于我国医疗背景和真实世界的临床应用研究, 进一步完善对该药的有效性、安全性及经济性评价。

参考文献

- 1 Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584. DOI: [10.1016/s0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00966-2).
- 2 罗瑞丽, 霍丽娟, 张婕, 等. 溃疡性结肠炎病因的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1419-1423. [Luo RL, Huo LJ, Zhang J, et al. Meta-analysis of etiology of ulcerative colitis[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2015, 36(12): 1419-1423.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.023](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.023).
- 3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南 (2023 年·西安) [J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(2): 73-99. [Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association, Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China. Chinese clinical practice guideline on the management of ulcerative colitis (2023, Xi'an)[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2024, 44(2): 73-99.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20240125-00036](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20240125-00036).
- 4 Salvatori S, Neri B, Marafini I, et al. Emerging oral drug options for ulcerative colitis[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2023, 28(3): 191-201. DOI: [10.1080/14728214.2023.2254686](https://doi.org/10.1080/14728214.2023.2254686).
- 5 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(33-34): 564-574. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0564](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0564).
- 6 广东省药学会. 超药品说明书用药目录 (2024 年版) [EB/OL]. (2024-06-13) [2024-07-31]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/3066.html>.
- 7 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法

- 及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4. [Tang HL, Men P, Zhai SD. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Clinical Medication Journal, 2016, 14(2): 1-4.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001).
- 8 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
 - 9 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. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
 - 10 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Clin Ther, 2022, 44(2): 158-168. DOI: [10.1016/j.clinthera.2022.01.011](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.011).
 - 11 NICE. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis[DB/OL]. (2018-11-28) [2024-07-31]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/resources/tofacitinib-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82606966445509>.
 - 12 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network Meta-analysis: first-and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(2): 162-175. DOI: [10.1111/apt.14422](https://doi.org/10.1111/apt.14422).
 - 13 Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al. Systematic review with network Meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(4): 454-465. DOI: [10.1111/apt.14449](https://doi.org/10.1111/apt.14449).
 - 14 Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(5): 572-582. DOI: [10.20524/aog.2018.0276](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276).
 - 15 Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, et al. Systematic review and network Meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(6): 1411-1419. DOI: [10.1007/s11096-018-0743-4](https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4).
 - 16 Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, et al. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network Meta-analysis and economic evaluation[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2019, 6(1): e000302. DOI: [10.1136/bmjgast-2019-000302](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302).
 - 17 Zhou HY, Guo B, Lufumpa E, et al. Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, tofacitinib, and fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: systematic review and network Meta-analysis[J]. Immunol Invest, 2021, 50(4): 323-337. DOI: [10.1080/08820139.2020.1714650](https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1714650).
 - 18 Li Y, Yao C, Xiong Q, et al. Network Meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(7): 851-859. DOI: [10.1111/jcpt.13622](https://doi.org/10.1111/jcpt.13622).
 - 19 卫晶. JAK 抑制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性的 Meta 分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2022. <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/D02772124>.
 - 20 Huang CW, Yen HH, Chen YY. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: a systemic review and network Meta-analysis[J]. J Crohns Colitis, 2024, 9: jjae111. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjae111](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae111).
 - 21 Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-effectiveness of different strategies for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(11): 2291-2302. DOI: [10.1093/ibd/izy114](https://doi.org/10.1093/ibd/izy114).
 - 22 Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Lopez-Del Val A. Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis in Spain[J]. Eur J Hosp Pharm, 2020, 27(6): 355-360. DOI: [10.1136/ejhpharm-2018-001833](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001833).
 - 23 Vellopoulou K, Stefanou G, Tzanetakos C, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of moderate to severe active ulcerative colitis in Greece[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(3): 325-333. DOI: [10.1097/MEG.0000000000001916](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001916).
 - 24 Sardesai A, Dignass A, Quon P, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib compared with infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in

- Germany[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1): 279–290. DOI: [10.1080/13696998.2021.1881323](https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1881323).
- 25 Taxonera C, de Andres–Nogales F, Garcia–Lopez S, et al. Cost–effectiveness analysis of using innovative therapies for the management of moderate–to–severe ulcerative colitis in Spain[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2022, 22(1): 73–83. DOI: [10.1080/14737167.2021.1880324](https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1880324).
- 26 Gil F, Juliao–Banos F, Amador L, et al. Cost effectiveness of tofacitinib for the treatment of moderate to severe active ulcerative colitis in Colombia[J]. *Pharmacoecon Open*, 2022, 6(6): 837–846. DOI: [10.1007/s41669-022-00360-4](https://doi.org/10.1007/s41669-022-00360-4).
- 27 Kobayashi T, Hoshi M, Yuasa A, et al. Cost–effectiveness analysis of tofacitinib compared with biologics in biologic–naïve patients with moderate–to–severe ulcerative colitis in Japan[J]. *Pharmacoeconomics*, 2023, 41(5): 589–604. DOI: [10.1007/s40273-023-01254-x](https://doi.org/10.1007/s40273-023-01254-x).
- 28 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1450–1461. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006).
- 29 Kutschera M, Novacek G, Reinisch W, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis : a position paper issued by the Inflammatory Bowel Disease Working Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH)[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135(1–2): 1–13. DOI: [10.1007/s00508-022-02110-2](https://doi.org/10.1007/s00508-022-02110-2).
- 30 联合采购办公室 . 国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件 (GY–YD2020–1)》的公告 [EB/OL]. (2020–07–29) [2024–07–31]. <https://www.smpaa.cn/gjsdcg/2020/07/29/9516.shtml>.

收稿日期: 2024 年 08 月 28 日 修回日期: 2024 年 12 月 01 日
本文编辑: 沈静怡 杨 燕