

3种Janus激酶抑制剂治疗类风湿关节炎的快速卫生技术评估



李 宇¹, 冯晓俊², 吕 鹏¹, 张京莉¹, 史天陆²

1. 安徽省太和县人民医院/皖南医学院附属太和医院药剂科(安徽阜阳 236600)
2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药学部(合肥 230001)

【摘要】目的 采用快速卫生技术评估方法评价3种Janus激酶抑制剂治疗类风湿关节炎(RA)的有效性、安全性和经济性,为药品准入和临床合理用药提供依据。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data数据库和国外卫生技术评估(HTA)机构官方网站,搜集托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼治疗RA的HTA报告、系统评价/ Meta分析和药物经济学研究,检索时限均从建库至2024年12月31日。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的质量后,对结果进行描述性分析。**结果** 共纳入16篇文献,包括系统评价/ Meta分析12篇,药物经济学研究4篇。有效性方面,以美国风湿病学会(ACR)评估标准症状缓解20%(ACR20)、缓解50%(ACR50)、缓解70%(ACR70)应答率和类风湿关节炎疾病活动评分28(DAS28) < 2.6达标率为有效性指标,乌帕替尼30 mg和乌帕替尼15 mg治疗RA患者具有较好的有效性。安全性方面,乌帕替尼15 mg的不良事件发生率最低;托法替布5 mg的严重不良事件发生率最低。经济性方面,相较于托法替布、巴瑞替尼,乌帕替尼15 mg最具经济性。**结论** 乌帕替尼15 mg治疗RA患者具有较好的有效性、安全性和经济性。

【关键词】 托法替布; 巴瑞替尼; 乌帕替尼; 类风湿关节炎; 快速卫生技术评估

【中图分类号】 R 593.22 **【文献标识码】** A

Three Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a rapid health technology assessment

LI Yu¹, FENG Xiaojun², LYU Peng¹, ZHANG Jingli¹, SHI Tianlu²

1. Department of Pharmacy, Taihe County People's Hospital of Anhui Province/Taihe Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Fuyang 236600, Anhui Province, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: SHI Tianlu, Email: tianlu828@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and economy of three Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) using a rapid health technology assessment method, and to provide a basis for drug access and rational clinical use. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang Data databases and the official websites of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202501022

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82003740)

通信作者: 史天陆, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: tianlu828@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

foreign health technology assessment (HTA) institutions were searched electronically to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomics studies of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib in the treatment of RA from inception to December 31, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted information and performed quality assessment of the included studies, and then performed descriptive analysis on the results. **Results** A total of 16 literature were included, including 12 systematic reviews/Meta-analysis and 4 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, taking the American College of Rheumatology (ACR) evaluation criteria for symptom relief 20% (ACR20), ACR50, ACR70 and disease activity score 28 (DAS28) <2.6 response rates as the efficacy indicators, upadacitinib 30 mg and upadacitinib 15 mg had better effectiveness in the treatment of RA patients. In terms of safety, the incidence of adverse drug events was the lowest in RA patients treated with 15 mg of upadacitinib. The incidence of serious adverse drug events in RA patients treated with tofacitinib 5 mg was the lowest. In terms of economy, compared with tofacitinib and baricitinib, upadacitinib 15 mg was the most economical. **Conclusion** Upadacitinib 15 mg has better efficacy, safety and economy in the treatment of RA patients.

【Keywords】Tofacitinib; Baricitinib; Upadacitinib; Rheumatoid arthritis; Rapid health technology assessment

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的自身免疫性疾病, 可损害关节和关节外器官^[1]。流行病学调查^[2]显示, 我国 RA 的患病率为 0.39%~0.45%, 以女性多见, 年龄多在 30~60 岁。目前的指南推荐甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 作为 RA 的首选治疗策略^[3]。对于不能耐受 MTX 的患者, 可以考虑使用其他传统的合成疾病缓解抗风湿药物 (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs), 如来氟米特和磺胺嘧啶, 作为治疗策略的一部分^[4]。欧洲风湿病联盟 (European league of rheumatology, EULAR) 指南^[5]推荐 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂用于治疗常规 csDMARDs 不敏感或反应不足的中度至重度 RA 患者。因此, JAK 抑制剂的单一疗法或联合疗法, 将为 RA 临床治疗提供新的策略。目前国内已批准 7 款 JAK 抑制剂, 其中托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼分别于 2017 年、2019 年、2022 年在我国获批风湿免疫病的适应证^[6]。研究^[7-8]表明, JAK 抑制剂对 RA 具有较好的疗效和安全性, 但缺少不同 JAK 抑制剂之间的直接比较, 其孰优孰劣尚不明确。因此, 本研究采用快速卫生技术评估方法评价 3 种 JAK 抑制剂治疗 RA 患者的有效性、安全性和经济性, 以期 JAK 抑制剂准入和临床合理用药提供更科学合理的参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告、系统评价 (systematic review, SR) / Meta 分析、药物经济学研究 (成本-效果分析、成本-效益分析、最小成本分析等)。

1.1.2 研究对象

RA 患者。

1.1.3 干预措施

干预措施和对照措施至少使用托法替布、巴瑞替尼或乌帕替尼中的一种 JAK 抑制剂治疗, 剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标

有效性指标: 美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 评估标准症状缓解 20% (ACR20)、缓解 50% (ACR50)、缓解 70% (ACR70) 应答率和类风湿关节炎疾病活动评分 28 (Disease Activity Score 28, DAS28) < 2.6 达标率; 安全性指标: 药品不良事件 (adverse drug events, ADE)、严重药品不良事件 (serious adverse drug events, SADE)、感染、严重感染、恶性肿瘤、静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 和主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 等发生率; 经济性指标: 节省/

增加花费、治疗成本、延长患者质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)、伤残调整生命年、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 等。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①干预措施为其他 JAK 抑制剂如培非替尼、非戈替尼等或其他抗风湿药物或安慰剂，或与其他抗风湿药物合用无法区分数据；②无法获取全文；③非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI 和 WanFang Data 数据库，同时检索国际技术评估协会 (Health Technology Assessment International, HTAi)、美国卫生保健与质量研究局 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)、加拿大药品与卫生技术局 (Canadian

Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、澳大利亚健康和福利研究院 (Australian Institute of Health and Welfare, AIHW) 等 HTA 机构官方网站，搜集托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼治疗类风湿关节炎的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究，检索时限均从建库至 2024 年 12 月 31 日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括：托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼、JAK 抑制剂、类风湿关节炎、系统评价、Meta 分析、经济性、成本-效果分析、成本-效益分析、最小成本分析等；英文检索词包括：tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、JAK、Janus kinase、rheumatoid arthritis、RA、systematic review、meta analysis、economics、cost-effectiveness analysis、cost-benefit analysis、cost minimization analysis 等。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 tofacitinib[MeSH Terms] OR baricitinib[MeSH Terms] OR upadacitinib[MeSH Terms] OR JAK[MeSH Terms] OR Janus kinase[MeSH Terms]
#2 tofacitinib[Title/Abstract] OR baricitinib[Title/Abstract] OR upadacitinib[Title/Abstract] OR JAK[Title/Abstract] OR Janus kinase
  [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 rheumatoid arthritis[MeSH Terms] OR RA[MeSH Terms]
#5 rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR RA[Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 systematic review[MeSH Terms] OR meta analysis[MeSH Terms] OR economics[MeSH Terms] OR cost-effectiveness analysis[MeSH Terms]
  OR cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR cost minimization analysis[MeSH Terms]
#8 systematic review[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract] OR economics[Title/Abstract] OR cost-effectiveness analysis
  [Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[Title/Abstract] OR cost minimization analysis[Title/Abstract]
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
```

框1 PubMed检索策略
Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料、评价纳入文献的质量并交叉核对。如遇分歧，则咨询第 3 位研究者讨论解决。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。提取的基本特征包括：纳入研究数、病例数、疾病类型、干预措施、对照措施、结局指标等。HTA 报告采用国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) 制定的 HTA 清单^[9]评价其质量；SR/Meta 分析采用系统评价评估

测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR 2) 量表^[10]进行质量评价；经济学研究采用 2022 版卫生经济学评价综合报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表^[11]评价质量。

1.4 统计学分析

对纳入的 HTA、SR/Meta 分析及经济学研究采用描述性分析方法对结果进行分类汇总。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排序，针对有利指标，SUCRA 值越大，表明效果越好^[12]。对于同一指标有多篇

研究结果,以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述;若同等质量仍有多篇研究,则综合考虑纳入文献的发表时间和纳入的样本量大小^[13]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献1 280篇,经逐层筛选,最终纳入16篇文献,包括SR/Meta分析12篇^[14-25]和经济学研究4篇^[26-29]。文献筛选流程见图1。

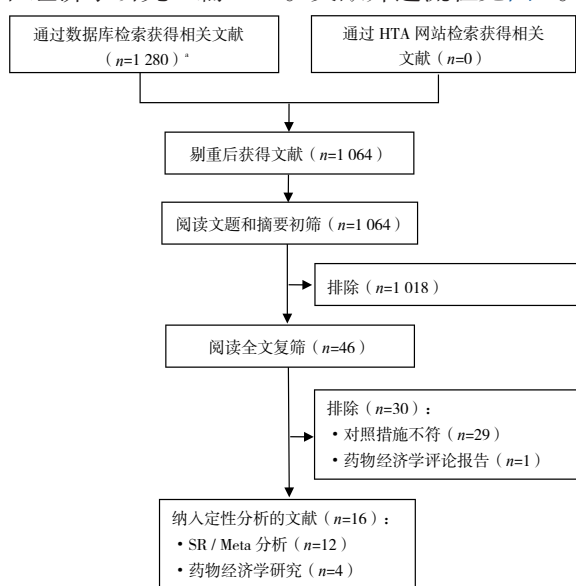


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed ($n=226$)、Embase ($n=1 019$)、Cochrane Library ($n=7$)、CNKI ($n=17$)、WanFang Data ($n=11$)。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

12篇SR/Meta分析发表年限为2019—2024年,其中9篇文献^[14, 16-20, 23-25]为3种JAK抑制剂比较,2篇文献^[21-22]为巴瑞替尼和托法替布比较,1篇文献^[15]为乌帕替尼和托法替布比较,见表1;1篇文献^[17]为高质量,2篇文献^[16, 20]为中等质量,8篇文献^[14-15, 18-19, 21, 23-25]为低质量,1篇文献^[22]为极低质量,见表2。纳入的药物经济学研究发表年限为2021—2024年。4篇药物经济学研究^[26-29]整体质量一般,基本特征见表3,质量评价结果见表4。

2.3 有效性评价

2.3.1 ACR20应答率

10篇文献^[14-17, 20-25]报道了ACR20应答率。Sung等^[14]的研究结果显示,使用托法替布5 mg与使用乌帕替尼15 mg、巴瑞替尼4 mg患者的ACR20应答率差异无统计学意义($P > 0.05$);SUCRA概率排序为乌帕替尼15 mg > 巴瑞替尼4 mg > 托法替布5 mg。Song等^[15]的研究结果显示,使用托法替布5 mg与使用托法替布10 mg、乌帕替尼15 mg、乌帕替尼30 mg患者的ACR20应答率差异无统计学意义($P > 0.05$);SUCRA概率排序为乌帕替尼15 mg > 乌帕替尼30 mg > 托法替布10 mg > 托法替布5 mg。Qu等^[16]的研究结果显示,使用托法替布10 mg和托法替布5 mg患者的ACR20应答率优于使用巴瑞替尼2 mg者

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of SR/Meta-analysis

| 纳入研究 | 纳入研究数 | 纳入患者数 | 研究对象 | 研究类型 | 干预措施 vs. 对照措施 | 结局指标 |
|-----------------------------|-------|--------|--------------|----------|------------------------|----------------|
| Sung 2021 ^[14] | 4 | 2 185 | 未经抗风湿药物治疗的RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①②③⑤⑥ |
| Song 2019 ^[15] | 9 | 5 794 | 活动性RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼+MTX vs. 托法替布+MTX | ①⑥ |
| Qu 2024 ^[16] | 33 | 15 961 | RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①②③⑤ |
| Cai 2024 ^[17] | 36 | 16 713 | 中重度活动性RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①②③④⑤⑥ ⑦⑧⑨⑩ |
| Lee 2023 ^[18] | 4 | 2 185 | 未经抗风湿药物治疗的RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ④ |
| Lee 2024 ^[19] | 4 | 3 507 | 活动性RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ④ |
| Weng 2021 ^[20] | 88 | 31 566 | RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ① |
| Bae 2019 ^[21] | 12 | 5 883 | 活动性RA | 网状Meta分析 | 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①⑥ |
| Tanaka 2019 ^[22] | 21 | 6 542 | RA | 网状Meta分析 | 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①② |
| Lee 2020 ^[23] | 5 | 1 547 | 活动性RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ① |
| 谭鑫 2023 ^[24] | 30 | 19 002 | RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①②③⑤⑥ |
| 范小冬 2021 ^[25] | 27 | 13 589 | RA | 网状Meta分析 | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | ①②③ |

注: ①ACR20应答率; ②ACR50应答率; ③ACR70应答率; ④DAS28 < 2.6达标率; ⑤ADE发生率; ⑥SADE发生率; ⑦感染发生率; ⑧严重感染发生率; ⑨恶性肿瘤发生率; ⑩MACE发生率。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Table 2. Quality evaluation results of SR/Meta-analysis

| 纳入研究 | 评价条目 | | | | | | | | | | | | | | | | 质量等级 |
|-----------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| Sung 2021 ^[14] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Song 2019 ^[15] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Qu 2024 ^[16] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 中 |
| Cai 2024 ^[17] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 高 |
| Lee 2023 ^[18] | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Lee 2024 ^[19] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 低 |
| Weng 2021 ^[20] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 中 |
| Bae 2019 ^[21] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Tanaka 2019 ^[22] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 是 | 是 | 极低 |
| Lee 2020 ^[23] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 低 |
| 谭鑫 2023 ^[24] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 否 | 否 | 低 |
| 范小冬 2021 ^[25] | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 低 |

注：1. 研究问题和纳入标准是否包括PICO? 2. 是否在SR实施前确定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Meta分析, 是否使用适当的统计方法进行结果合并分析? 12. 如进行Meta分析, 是否考虑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. 是否报告所有潜在利益冲突的来源?

表3 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 3. Basic characteristics of pharmacoeconomics studies

| 纳入研究 | 国家 | 分析方法 | 研究视角 | 研究时限 | 研究对象 | 干预措施 vs. 对照措施 | 结局指标 |
|------------------------------|----|---------|--------|------|-------|------------------------|---------|
| Xu 2024 ^[26] | 中国 | 成本-效果分析 | 医疗系统 | 终身 | 中重度RA | 乌帕替尼 vs. 托法替布 | ICER |
| Bergman 2021 ^[27] | 美国 | 成本-效益分析 | 支付方 | 48周 | RA | 乌帕替尼 vs. 托法替布 | 节省/增加花费 |
| Atsumi 2023 ^[28] | 日本 | 成本-效益分析 | 国民健康服务 | 24周 | 中重度RA | 乌帕替尼 vs. 巴瑞替尼 vs. 托法替布 | 治疗成本 |
| 牟瑶 2024 ^[29] | 中国 | 成本-效果分析 | 医疗系统 | 24周 | RA | 托法替布 vs. 巴瑞替尼 | ICER |

注：“-”表示未提及。

表4 纳入药物经济学研究质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of pharmacoeconomics studies

| 纳入研究 | 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 | |
| Xu 2024 ^[26] | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 |
| Bergman 2021 ^[27] | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Atsumi 2023 ^[28] | 否 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 牟瑶 2024 ^[29] | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 否 |

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. 资源和成本的测量与评价；15. 币种、价格日期和兑换；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法；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、普遍性和当前知识；27. 资金来源；28. 利益冲突。

[托法替布 10 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=1.34, 95%CI (1.08, 1.70); 托法替布 5 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=1.27, 95%CI (1.03, 1.61)]; 使用巴瑞替尼 2 mg 与使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、巴瑞替尼 4 mg 的患者, ACR20 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg > 巴瑞替尼 2 mg。Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用乌帕替尼 15 mg、乌帕替尼 30 mg、托法替布 5 mg 的患者, ACR20 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Weng 等^[20]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 患者的 ACR20 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg。Bae 等^[21]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg 患者的 ACR20 应答率相较于使用托法替布 10 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 托法替布 5 mg。Tanaka 等^[22]的研究结果显示, 对于疗效指标 ACR20, SUCRA 概率排序为巴瑞替尼 4 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg。Lee 等^[23]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg 患者的 ACR20 应答率优于使用巴瑞替尼 4 mg 者 [OR=1.98, 95%CI (1.01, 3.84)]; 使用乌帕替尼 15 mg 和巴瑞替尼 4 mg 患者的 ACR20 应答率差异无统计学意义 [OR=1.48, 95%CI (0.80, 2.73)]; SUCRA 概率排序为托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg。谭鑫等^[24]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg 和托法替布 10 mg 患者的 ACR20 应答率均优于使用巴瑞替尼 2 mg 者 [乌帕替尼 30 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=1.80, 95%CI (1.12, 2.93)]; 乌帕替尼 15 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=1.79, 95%CI (1.15, 2.80); 托法替布 10 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=1.72, 95%CI (1.11, 2.68)]; 使用巴瑞替尼 2 mg 患者的 ACR20 应答率与使用托法

替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 巴瑞替尼 4 mg。范小冬等^[25]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 患者的 ACR20 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 乌帕替尼 30 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg。鉴于以上研究结果不一致, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述, 故选择 Cai 等^[17]的研究结果, 即乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者的 ACR20 应答率较优。

2.3.2 ACR50 应答率

6 篇文献^[14, 16-17, 22, 24-25]报道了 ACR50 应答率。Sung 等^[14]的研究结果显示, 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用乌帕替尼 15 mg、托法替布 5 mg 患者的 ACR50 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Qu 等^[16]的研究结果显示, 使用托法替布 10 mg 患者的 ACR50 应答率优于使用巴瑞替尼 2 mg 者 [OR=1.43, 95%CI (1.02, 1.98)]; 使用巴瑞替尼 2 mg 与使用托法替布 5 mg、乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、巴瑞替尼 4 mg 患者的 ACR50 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg。Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 15 mg 或乌帕替尼 30 mg 患者的 ACR50 应答率优于使用巴瑞替尼 4 mg 者 [乌帕替尼 30 mg vs. 巴瑞替尼 4 mg: OR=2.25, 95%CI (1.25, 4.07)]; 乌帕替尼 15 mg vs. 巴瑞替尼 4 mg: OR=1.94, 95%CI (1.07, 3.52)], 而与使用托法替布 5 mg 者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Tanaka 等^[22]的研究结果显示, 对于 ACR50 应答率, SUCRA 概率排序为巴瑞替尼 4 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg。谭鑫等^[24]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌

帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg 患者的 ACR50 应答率优于使用巴瑞替尼 2 mg 者 [乌帕替尼 30 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=2.94, 95%CI (1.76, 4.93); 乌帕替尼 15 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=2.43, 95%CI (1.51, 3.97); 托法替布 10 mg vs. 巴瑞替尼 2 mg: OR=2.08, 95%CI (1.27, 3.40)]; 使用巴瑞替尼 2 mg 与使用托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 患者的 ACR50 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg。范小冬等^[25]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 患者的 ACR50 应答率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 乌帕替尼 15 mg > 乌帕替尼 30 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 巴瑞替尼 2 mg。鉴于以上研究结果不一致, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述, 故选择 Cai 等^[17]的研究结果, 即使用乌帕替尼 30 mg 或乌帕替尼 15 mg 患者的 ACR50 应答率优于使用巴瑞替尼 4 mg 者, 与使用托法替布 5 mg 者相当; 乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者的 ACR50 应答率较优。

2.3.3 ACR70 应答率

5 篇文献^[14, 16-17, 24-25]报道了 ACR70 应答率。Sung 等^[14]的研究结果显示, 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用乌帕替尼 15 mg、托法替布 5 mg 患者的 ACR70 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Qu 等^[16]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 患者的 ACR70 应答率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 托法替布 10 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 托法替布 5 mg。Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 5 mg 和巴瑞替尼 2 mg 治疗的患者, ACR70 应答率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼

15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg。谭鑫等^[24]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg 或乌帕替尼 15 mg 患者的 ACR70 应答率优于使用巴瑞替尼 2 mg、巴瑞替尼 4 mg、托法替布 5 mg 者 ($P < 0.05$); 使用巴瑞替尼 2 mg、巴瑞替尼 4 mg 与使用托法替布 10 mg、托法替布 5 mg 患者的 ACR70 应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 巴瑞替尼 4 mg。范小冬等^[25]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 治疗 RA 患者的 ACR70 应答率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为托法替布 10 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg。鉴于以上研究结果不一致, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述, 故选择 Cai 等^[17]的研究结果, 即乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者的 ACR70 应答率较优。

2.3.4 DAS28 < 2.6 达标率

3 篇文献^[17-19]报道了 DAS28 < 2.6 达标率。Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg 治疗患者的 DAS28 < 2.6 达标率优于使用巴瑞替尼 4 mg、托法替布 5 mg 者 [乌帕替尼 30 mg vs. 巴瑞替尼 4 mg: OR=4.73, 95%CI (1.53, 14.57); 乌帕替尼 30 mg vs. 托法替布 5 mg: OR=1.89, 95%CI (1.05, 3.41)]; 使用乌帕替尼 15 mg 治疗患者的 DAS28 < 2.6 达标率优于使用巴瑞替尼 4 mg 者 [OR=4.05, 95%CI (1.31, 12.46)]; 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用托法替布 5 mg 的患者, DAS28 < 2.6 达标率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Lee 等^[18]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 15 mg 患者的 DAS28 < 2.6 达标率优于使用巴瑞替尼 4 mg 者 [OR=2.12, 95%CI (1.07, 4.21)]; 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用托法替布 5 mg 患者的 DAS28 < 2.6 达标率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg。Lee 等^[19]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 15 mg

患者的 DAS28 < 2.6 达标率优于使用托法替布 5 mg 者 [OR=1.95, 95%CI (1.29, 2.99)]; 使用巴瑞替尼 4 mg 与使用托法替布 5 mg 的患者, DAS28 < 2.6 达标率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 概率排序为乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 托法替布 5 mg。以上研究结果显示, 乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者的 DAS28 < 2.6 达标率优于巴瑞替尼 4 mg 和托法替布 5 mg。

2.4 安全性评价

2.4.1 ADE 发生率

4 篇文献^[14, 16-17, 24]报道了 ADE 发生率。Sung 等^[14]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg 的患者 ADE 发生率与使用乌帕替尼 15 mg、巴瑞替尼 4 mg 者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 15 mg。Qu 等^[16]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg 患者的 ADE 发生率低于使用乌帕替尼 30 mg 者 ($P < 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 托法替布 10 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg。Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 30 mg、乌帕替尼 15 mg、托法替布 5 mg 和巴瑞替尼 4 mg 治疗的 RA 患者, ADE 发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg。谭鑫等^[24]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 15 mg、托法替布 10 mg、托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和巴瑞替尼 2 mg 治疗的 RA 患者, ADE 发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为巴瑞替尼 2 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg > 乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 托法替布 10 mg。鉴于以上研究结果不一致, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述, 故选择 Cai 等^[17]的研究结果, 即乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者的 ADE 发生率最低。

2.4.2 SADE 发生率

5 篇文献^[14-15, 17, 21, 24]报道了 SADE 发生率。Sung 等^[14]和 Cai 等^[17]的研究结果显示, 使用乌帕替尼 15 mg、托法替布 5 mg 和巴瑞

替尼 4 mg 治疗 RA 的患者, SADE 发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 15 mg。Song 等^[15]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg、托法替布 10 mg 与使用乌帕替尼 15 mg、乌帕替尼 30 mg 的患者, SADE 发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 乌帕替尼 15 mg > 乌帕替尼 30 mg。Bae 等^[21]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg、托法替布 10 mg 与使用巴瑞替尼 2 mg、巴瑞替尼 4 mg 的患者, SADE 发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为巴瑞替尼 2 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg。谭鑫等^[24]的研究结果显示, 使用托法替布 5 mg、托法替布 10 mg 患者的 SADE 发生率低于使用乌帕替尼 30 mg、巴瑞替尼 4 mg 者 [托法替布 5 mg vs. 乌帕替尼 30 mg: OR=0.06, 95%CI (0.00, 0.40); 托法替布 10 mg vs. 乌帕替尼 30 mg: OR=0.05, 95%CI (0.00, 0.38); 托法替布 5 mg vs. 巴瑞替尼 4 mg: OR=0.09, 95%CI (0.01, 0.56); 托法替布 10 mg vs. 巴瑞替尼 4 mg: OR=0.08, 95%CI (0.01, 0.53)]; SUCRA 结果显示, 安全性从高到低排序为托法替布 10 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 2 mg > 乌帕替尼 15 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 30 mg。鉴于以上研究结果不一致, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述, 故选择 Cai 等^[17]的研究结果, 即托法替布 5 mg 治疗 RA 患者的 SADE 发生率最低。

2.4.3 其他不良反应发生率

仅 1 篇文献^[17]报道了感染、严重感染、恶性肿瘤和 MACE 发生率。结果显示, 使用托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 和乌帕替尼 15 mg 的患者, 上述不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。基于 SUCRA 的排序概率显示, 感染发生率为托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 15 mg; 严重感染发生率为乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg; 恶性肿瘤发生率为乌帕替尼 15 mg > 托法替布 5 mg > 巴瑞替尼 4 mg; MACE 发生率为巴瑞替尼 4 mg > 乌帕替尼 15 mg。

2.5 经济性评价

共纳入 4 项经济学研究^[26-29]，其中 2 项研究来自国内，Xu 等^[26]的研究比较了乌帕替尼 15 mg 和托法替布 5 mg 治疗中重度 RA 患者的成本-效果，结果显示，与托法替布 5 mg 相比，乌帕替尼 15 mg 组每例患者额外花费 1 375 元，增量效果为 0.17 QALYs。ICER 为 7 880.38 元/QALY，远低于意愿支付（willingness to pay, WTP）阈值（我国 2023 年人均国内生产总值的 1.5 倍），表明乌帕替尼 15 mg 具有良好的成本-效果。牟瑶等^[29]从医疗系统角度出发，比较巴瑞替尼与托法替布临床疗效的真实世界研究数据，以临床应答 [临床疾病活动指数（clinical disease activity index, CDAI） \leq 2.8 分] 率或低疾病活动度（2.8 分 $<$ CDAI \leq 10 分）达成率为结局指标，建立决策树模型，比较两者的经济性。结果显示，巴瑞替尼相比托法替布的 ICER 分别为 27 574.21、27 125.85；概率敏感性分析显示，每单位效果的 WTP 阈值大于 28 766 元和 24 743 元时，巴瑞替尼为最优方案的概率更大，因此，认为巴瑞替尼相较于托法替布更具经济学优势。

1 项来自美国的研究^[27]比较乌帕替尼 15 mg, qd 联合治疗（乌帕替尼组）与托法替布 5 mg, bid 联合治疗（托法替布组）在改善 RA 患者健康相关生活质量（health-related quality of life, HRQOL）方面的经济效益。结果显示，在 12 周内，乌帕替尼组每例患者每月（person per month, PPM）直接医疗费用比托法替布组降低了 252 美元 [95%CI (72, 446)]；第 24 周、第 48 周的 PPM 医疗费用和整个 48 周期间的累积费用 [差额 =1 759 美元, 95%CI (1 162, 2 449)]，乌帕替尼组的费用显著低于托法替布组。因此，从短期和长期来看，乌帕替尼 15 mg 联合治疗 RA 患者的直接医疗费用低于托法替布 5 mg 联合治疗。

1 项来自日本的研究^[28]从国民健康服务角度考虑，评估巴瑞替尼、乌帕替尼、托法替布方案对 csDMARDs 反应不充分的中重度 RA 患者与单独使用 csDMARDs 相比的成本-效益，以治疗所需数量（number needed to treat, NNT）和每个应答者成本（cost per responder, CPR）衡量，结果显示，在 12 周内，乌帕替尼 15 mg+csDMARDs 达到 DAS28 $<$ 2.6 的中位 NNT 和中位 CPR 分别为 4.3 和 1 799 696 日元（折合 16 361 美元）。

巴瑞替尼 4 mg+csDMARDs 的等效结果为 6.0 和 2 691 684 日元（折合 24 470 美元），托法替布 5 mg+csDMARDs 的等效结果为 5.6 和 2 507 152 日元（折合 22 792 美元）。因此，对于 csDMARDs 反应不足的中重度 RA 患者，乌帕替尼 15 mg 在 3 种 JAK 抑制剂中具有最低的 NNT 和 CPR，可作为主要治疗方案。

3 讨论

JAK 抑制剂是一种小分子药物，主要通过竞争性地将二磷酸腺苷结合到激酶的结构域以产生治疗效果^[30]。《Janus 激酶抑制剂治疗风湿免疫病的中国专家共识（2024 版）》^[6]指出，JAK 抑制剂可用于 csDMARDs 治疗应答不佳或不耐受的成人 RA 患者，也可应用于 1 种及或多种生物改善病情抗风湿药物（biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs）治疗应答不佳或不耐受的成人 RA 患者。托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼同为 JAK 抑制剂，对 RA 具有较好的疗效和安全性，但缺少不同 JAK 抑制剂之间的直接比较，其孰优孰劣尚不明确。

本研究对乌帕替尼、托法替布与巴瑞替尼在 RA 治疗中的相关文献进行了快速 HTA。结果显示，在有效性方面，乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者 ACR20、ACR70 应答率和 DAS28 $<$ 2.6 达标率优于托法替布和巴瑞替尼。在 ACR50 应答率方面，乌帕替尼 30 mg 和乌帕替尼 15 mg 优于巴瑞替尼 4 mg，与托法替布 5 mg 相当。谭鑫等^[24]的研究发现，在 JAK 抑制剂之间的对比中，选择性 JAK 抑制剂乌帕替尼较非选择性 JAK 抑制剂托法替布、巴瑞替尼的 ACR 应答率高，与本研究结果一致。在安全性方面，乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 的患者 ADE 发生率最低；在 SADE 方面，托法替布 5mg 治疗 RA 患者的 SADE 发生率最低；在 ADE、SADE、感染、严重感染、恶性肿瘤和 MACE 发生率方面，3 种 JAK 抑制剂（乌帕替尼、巴瑞替尼、托法替布）之间无差异性。一项临床研究^[31]数据显示，托法替布与巴瑞替尼主要不良反应发生率类似，与本研究结果基本一致。《2024 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[3]指出，使用 JAK 抑制剂需注意可能增加心血管不良事件、肿瘤及发生静脉血栓的风险。并建议在应用 JAK 抑制剂前，对心血管事件和恶性肿瘤的危险因素

进行评估,并在用药期间定期监测。总体而言, JAK 抑制剂治疗 RA 具有可接受的安全性。

临床医生和政策制定者在确定 RA 患者的治疗方案时会参考相关的药物经济学评价的结果。因此,有必要对 JAK 抑制剂治疗 RA 的药物经济学研究进行全面系统的评估和分析。在经济性方面,本研究结果提示乌帕替尼 15 mg 治疗中重度 RA 患者在中美日三国与托法替布 5 mg、巴瑞替尼 4 mg 相比具有经济性。然而,这些结果是基于现有研究数据和模型分析得出,实际临床应用中,还需考虑患者个体差异、医疗资源的可及性、医保政策等因素。不同地区的药物价格、医疗服务成本等存在差异,可能会影响药物的经济学效果。因此,从现阶段的证据表明,乌帕替尼 15 mg 治疗中重度 RA 患者最具经济性。

本研究存在一定的局限性:① 3 种 JAK 抑制剂缺少直接比较的 Meta 分析;② 各国药品价格、成本计算方式、医疗报销比例不同,可能会导致经济性评价会有所不同;③ 针对乌帕替尼和巴瑞替尼比较的药物经济学评价,均来自国外,并不一定适用于中国 RA 患者,其适用性有待进一步探索;④ 纳入的多篇文献的方法学质量相对较低;⑤ 3 篇网状 Meta 分析文献的第一作者相同,可能存在发表偏倚。

综上所述,乌帕替尼 15 mg 治疗 RA 患者具有较好的有效性、安全性和经济性。鉴于 3 种 JAK 抑制剂缺少直接比较的 Meta 分析和国内药品带量采购政策的推进,需进一步验证 3 种 JAK 抑制剂的有效性、安全性及经济性。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023–2038. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1316–1322. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204627](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627).
- 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院),中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(11): 1059–1077. [National

- Clinical Research Centre for Skin and Immunity Diseases (Peking Union Medical College Hospital), Rheumatology and Immunology Specialists Branch of Chinese Medical Doctors' Association, Rheumatology and Immunity Disease Rehabilitation Committee of Chinese Society of Rehabilitation Medicine, et al. 2024 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2024, 63(11): 1059–1077. DOI: [10.3760/ema.j.cn112138-20240531-00360](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn112138-20240531-00360).
- Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 357–375. DOI: [10.1111/1756-185X.13513](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13513).
 - Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, 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. DOI: [10.1136/ard-2022-223356](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356).
 - 张卓莉,赵岩. Janus 激酶抑制剂治疗风湿免疫病的中国专家共识(2024 版)[J]. *中华风湿病学杂志*, 2024, 28(7): 433–444. [Zhang ZL, Zhao Y. Chinese expert consensus on the use of Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatic and immunological diseases (2024)[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2024, 28(7): 433–444. DOI: [10.3760/cma.j.cn141217-20240522-00164](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn141217-20240522-00164).
 - Wang F, Tang X, Zhu M, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: a Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4459. DOI: [10.3390/jcm11154459](https://doi.org/10.3390/jcm11154459).
 - Tóth L, Juhász MF, Szabó L, et al. Janus kinase inhibitors improve disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: a systematic review and Meta-analysis of 24,135 patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1246. DOI: [10.3390/ijms23031246](https://doi.org/10.3390/ijms23031246).
 - 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).
 - 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).
 - 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]. *Health Policy Open*, 2022, 3: 100063. DOI: [10.1016/j.hpopen.2021.100063](https://doi.org/10.1016/j.hpopen.2021.100063).
 - 李慧玲,段银银,李倩倩,等. 托法替布治疗溃疡性结肠炎的快速卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(12): 1414–1424. [Li HL, Duan YY, Li QQ, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: a rapid health technology assessment[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2024, 33(12): 1414–1424. DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202408086](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202408086).
 - 张许,高洁,张厚莉,等. 维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎的快速卫生技术评估[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(19): 2187–2193. [Zhang X, Gao J, Zhang HL, et al. Rapid

- health technology assessment of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(19): 2187–2193. DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.19.10](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.19.10).
- 14 Sung YK, Lee YH. Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2021, 80(9): 889–898. DOI: [10.1007/s00393-020-00889-x](https://doi.org/10.1007/s00393-020-00889-x).
- 15 Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8): 1563–1571. DOI: [10.1111/1756-185X.13616](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13616).
- 16 Qu B, Zhao F, Song Y, et al. The efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian network Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0305621. DOI: [10.1371/journal.pone.0305621](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305621).
- 17 Cai W, Tong R, Sun Y, et al. Comparative efficacy of five approved Janus kinase inhibitors as monotherapy and combination therapy in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: a systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1387585. DOI: [10.3389/fphar.2024.1387585](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1387585).
- 18 Lee YH, Song GG. Relative remission and low disease activity rates of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate in patients with disease-modifying antirheumatic drug-naïve rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacology*, 2023, 108(6): 589–598. DOI: [10.1159/000527186](https://doi.org/10.1159/000527186).
- 19 Lee YH, Song GG. Relative remission rates of Janus kinase inhibitors in comparison with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network Meta-analysis[J]. *Z Rheumatol*, 2024, 83(Suppl 1): 88–96. DOI: [10.1007/s00393-022-01165-w](https://doi.org/10.1007/s00393-022-01165-w).
- 20 Weng C, Xue L, Wang Q, et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13: 1759720X21999564. DOI: [10.1177/1759720X21999564](https://doi.org/10.1177/1759720X21999564).
- 21 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. DOI: [10.1007/s00393-018-0531-5](https://doi.org/10.1007/s00393-018-0531-5).
- 22 Tanaka Y, Okumura H, Kim S, et al. Comparative efficacy and safety of peficitinib versus tofacitinib and baricitinib for treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(2): 729–750. DOI: [10.1007/s40744-021-00284-1](https://doi.org/10.1007/s40744-021-00284-1).
- 23 Lee HY, Gyu Song G. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 674–681. DOI: [10.1111/jcpt.13142](https://doi.org/10.1111/jcpt.13142).
- 24 谭鑫. JAK 抑制剂治疗类风湿关节炎有效性及安全性的网状 Meta 分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023. DOI: [10.27652/d.cnki.gzyku.2023.000431](https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2023.000431).
- 25 范小冬, 罗宗伟, 张杰, 等. Janus 激酶抑制剂治疗类风湿关节炎疗效的网状 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(7): 531–539. [Fan XD, Luo ZW, Zhang J, et al. Efficacy of Janus kinase inhibitors in treatment of patients with rheumatoid arthritis: a network Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinics*, 2021, 40(7): 531–539.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2021.07.11](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2021.07.11).
- 26 Xu X, Geng L, Xu X, et al. Cost-effectiveness of upadacitinib vs. tofacitinib for moderate-to-severe rheumatoid arthritis in China[J]. *Immunotherapy*, 2024, 16(18–19): 1141–1151. DOI: [10.1080/1750743X.2024.2426972](https://doi.org/10.1080/1750743X.2024.2426972).
- 27 Bergman M, Tundia N, Yang M, et al. Economic benefit from improvements in quality of life with upadacitinib: comparisons with tofacitinib and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(12): 5649–5661. DOI: [10.1007/s12325-021-01930-4](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01930-4).
- 28 Atsumi T, Asakura E, Doi M, et al. Number needed to treat and cost per responder of Janus kinase inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(1): 54–63. DOI: [10.1093/mr/roac015](https://doi.org/10.1093/mr/roac015).
- 29 牟瑶, 江龙洋, 钟小燕, 等. 托法替布与巴瑞替尼治疗类风湿关节炎成本-效果比较分析[J]. *中国药业*, 2024, 33(16): 131–135. [Mou Y, Jiang LY, Zhong XY, et al. Comparative analysis on cost-effectiveness of tofacitinib versus baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *China Pharmaceuticals*, 2024, 33(16): 131–135.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.031).
- 30 Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, et al. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *BioDrugs*, 2016, 30(5): 407–419. DOI: [10.1007/s40259-016-0190-5](https://doi.org/10.1007/s40259-016-0190-5).
- 31 Uchida T, Iwamoto N, Fukui S, et al. Comparison of risks of cancer, infection, and MACEs associated with JAK inhibitor and TNF inhibitor treatment: a multicentre cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(10): 3358–3365. DOI: [10.1093/rheumatology/kead079](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead079).

收稿日期: 2025 年 01 月 08 日 修回日期: 2025 年 03 月 29 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡