

中图分类号: R969; R986 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0108-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.026



度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的快速卫生技术评估*

王惠铎^{1,2}, 杨宏昕², 尚予淇^{1,2}, 郭浩^{2Δ}

(1. 包头医学院, 内蒙古 包头 014040; 2. 内蒙古自治区人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要:目的 为临床合理、安全应用度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎(AD)提供循证依据。方法 采用计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库和各国卫生技术评估(HTA)官方网站中自建库起至2023年12月1日关于度普利尤单抗治疗中重度AD的HTA报告、系统评价/ Meta分析、药物经济学研究。采用系统性评价方法学质量工具AMSTAR2量表评价系统评价/ Meta分析的质量, 采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)评价药物经济学文献的质量。采用快速HTA法对结果进行描述性分析。结果 共纳入11篇文献, 其中系统评价/ Meta分析9篇、药物经济学研究2篇。有效性方面, 度普利尤单抗较安慰剂/外用糖皮质激素(TCS)可显著改善湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分、研究者整体评估(IGA)评分、瘙痒指数(NRS)评分、体表受累面积(BSA)较基线下降的百分比、皮肤病生活质量指数(DLQI)评分、湿疹测量(POEM)评分较基线下降的百分比、AD严重程度积分量表(SCORAD)评分较基线下降的百分比($P < 0.05$)。安全性方面, 度普利尤单抗较安慰剂显著增加了头痛、注射部位反应、结膜炎的发生率($P < 0.05$), 但患者均可耐受; 显著降低了皮肤过敏及严重不良反应的发生率($P < 0.05$), 但总不良事件发生率无显著差异($P > 0.05$)。经济性方面, 度普利尤单抗较常规治疗具有经济学优势。结论 度普利尤单抗治疗中重度AD的有效性、安全性和经济性均良好。

关键词:度普利尤单抗; 特应性皮炎; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Dupilumab in the Treatment of Moderate - to - Severe Atopic Dermatitis

WANG Huiduo^{1,2}, YANG Hongxin², SHANG Yuqi^{1,2}, GUO Hao²

(1. Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia Autonomous Region, China 014040; 2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous, China 010017)

Abstract: Objective To provide an evidence - based basis for the rational and safe application of dupilumab in the treatment of moderate - to - severe atopic dermatitis (AD) in the clinic. **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang databases, the official websites and databases of health technology assessment (HTA) in various countries were searched to collect HTA reports, systematic reviews / Meta - analysis and pharmacoeconomic studies related to the dupilumab in the treatment of moderate - to - severe AD from the inception to December 1, 2023. The systematic evaluation methodology quality tool AMSTAR2 scale was used to evaluate the quality of systematic reviews / Meta - analysis, and the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) were used to evaluate the quality of pharmacoeconomic studies. The rapid HTA method could be used for descriptive analysis of the results. **Results** Eleven studies were included, including nine systematic reviews / Meta - analysis and two pharmacoeconomic studies. In terms of effectiveness, compared with placebo / topical corticosteroids (TCS), dupilumab significantly improved the eczema area and severity index (EASI) score, investigator global assessment (IGA) score, numeric rating scale (NRS) score, percentage decrease from baseline in body surface area (BSA) of involvement, dermatology life quality index (DLQI), patient - oriented eczema measure (POEM) score over the percent decreased from baseline, and percent

*基金项目: 内蒙古自治区人民医院院内基金项目[2020YN23]。

第一作者: 王惠铎, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为药品卫生技术评估, (电子信箱) dddyoyo@163.com。

Δ通信作者: 郭浩, 男, 博士研究生, 副主任药师, 研究方向为药品卫生技术评估, (电子信箱) guohao19870323@yeah.net。

2018, 24(10): 1602 - 1606. [19] 龙忽林, 郭耀光, 王德英, 等. 急性脑梗死患者血清 BDNF 及 IGF - 1 水平与进展性运动功能缺损的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(5): 633 - 636.

[17] 冯慧, 刘义, 徐虹, 等. 针刺与艾司唑仑对慢性失眠患者情景记忆及睡眠结构的影响: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(7): 707 - 712. [20] 郭筱王, 雍志军. 颅磁刺激治疗脑梗死后患者抑郁疗效及对 5 - HT 和 BDNF 的影响[J]. 解剖学研究, 2021, 43(3): 222 - 225.

[18] 王苇, 周汝宁, 郝丽丽. 脑卒中后睡眠障碍患者血清 NSE IL - 1β 及 5 - HT 水平的变化及意义[J]. 中国神经疾病杂志, 2021, 24(8): 714 - 719. (收稿日期: 2024 - 05 - 11; 修回日期: 2024 - 09 - 29)

decreased from baseline in the scoring of atopic dermatitis (SCORAD) ($P < 0.05$). In terms of safety, compared with placebo, dupilumab significantly increased the incidence of headache, injection site reactions, and conjunctivitis ($P < 0.05$), but all of them were tolerated by the patients; dupilumab significantly decreased the incidence of skin sensitization, and the incidence of serious adverse drug reactions ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the incidence of adverse events between dupilumab and placebo ($P > 0.05$). In terms of economics, dupilumab had more economic advantage than the conventional treatment.

Conclusion Dupilumab is effective, safe, and cost-effective in the treatment of moderate to severe AD.

Key words: dupilumab; atopic dermatitis; effectiveness; safety; economy; rapid health technology assessment

特应性皮炎(AD)为慢性炎性皮肤病,临床基本特征为剧烈瘙痒与慢性湿疹样皮损,同时可伴发过敏性鼻炎、哮喘等2型炎症疾病。AD可能持续多年,但也可能呈反复发作的“复发-缓解”模式,严重影响患者的生活质量^[1]。1990年至2019年,中国AD患者增加了25.65%,在所有皮肤病中社会经济负担排名第1^[2]。AD的治疗以缓解临床症状、减少和预防复发、提高患者生活质量为主要目标,临床常用口服免疫抑制剂联合外用药物、紫外线光疗等方案治疗中重度AD,我国还常用中西药联合治疗的方案^[3]。但外用药物与光疗较烦琐,而免疫抑制剂对AD的治疗效果欠佳,且有诸多潜在药品不良反应(ADR),患者依从性低。度普利尤单抗是首个在我国获批用于治疗AD的全人源单克隆抗体,通过选择性结合白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素13(IL-13)的共同受体的 α 亚单位,影响辅助型T细胞2(Th₂)炎症轴的调控,进而减轻炎症反应,阻断AD的发生与发展^[4]。2020年6月,度普利尤单抗在我国获批用于治疗成人及6岁以上儿童的中重度AD,并纳入《国家基本医疗保险目录》^[5],且《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》推荐使用度普利尤单抗配合外用药物及保湿剂用于长期维持治疗^[6]。但由于该药在我国的上市时间较短,临床治疗经验十分有限,随着临床证据的更新与政策的完善,有必要对其进行综合评估,为度普利尤单抗的临床应用提供循证支持。本研究中采用快速卫生技术评估(rHTA)法,全面、系统地梳理、整合现有研究成果,评估度普利尤单抗治疗中重度AD的有效性、安全性和经济性^[7]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

采用计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库和各国卫生技术评估(HTA)相关学术机构官方网站中的相关文献,检索时限为自建库起至2023年12月1日。以“度普利尤单抗”“达必妥”“特应性皮炎”“系统评价”“荟萃分析”“Meta分析”“成本”“经济”“费用”为中文关键词,以“dupilumab”“Atopic Dermatitis”“cost”“economic”为英文关键词进行全文检索或主题检索,必要时限定文献类型。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为HTA报告、系统评价/ Meta分析、药物经济学研究;研究对象为确诊为中度或重度AD的患者(年龄、种族、性别不限);干预措施为度普利尤单抗或联合其他药物治疗(干预组),安慰剂、其他阳性对照药物单药或联合其他常规用药治疗(对照组),剂量和疗程不限;结局指标为有效性指标[①湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分、②达到研究者整体评估(IGA)应答患者的比例、③瘙痒指数(NRS)评分的平均百分比变化、④体表受累面积(BSA)较基线下降的百分比、⑤皮肤病生活质量指数(DLQI)评分、⑥湿疹测量(POEM)评分较基线下降的百分比、⑦特应性皮炎严重程度积分量表(SCORAD)评分较基线下降的百分比],安全性指标[⑧ADR总发生率、⑨严重ADR发生率、⑩各类ADR发生率],经济性指标[⑪增量成本-效果比(ICER)^[8]]

排除标准:普通综述;干预措施或对照措施不符;内容与本研究无关;数据不完整或无法获取全文;会议摘要;非中、非英文。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献,对于系统评价/ Meta分析,使用预先设计的表格提取作者、发表时间、纳入研究数量、样本量、干预措施、结局指标、研究结论等信息;对于经济学研究,提取作者、发表时间、国家、研究视角、研究方法、研究年限、干预措施、ICER/质量调整生命年(QALY)等信息。如有分歧,则与第三位研究者协商。采用系统性评价方法学质量工具AMSTAR2量表评价系统评价/ Meta分析的质量^[9];采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)评价药物经济学文献的质量^[8]。

1.4 统计学处理

采用描述性统计法对纳入的HTA报告、系统评价/ Meta分析、药物经济学研究进行分类汇总与总结。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本特征

共检索到相关文献414篇,经逐层筛选,最终纳入11篇^[10-20],其中HTA报告0篇,系统评价/ Meta分析9篇^[10-18],药物经济学研究2篇^[19-20]。文献筛选流程见

图1, 纳入研究基本特征见表1和表2。

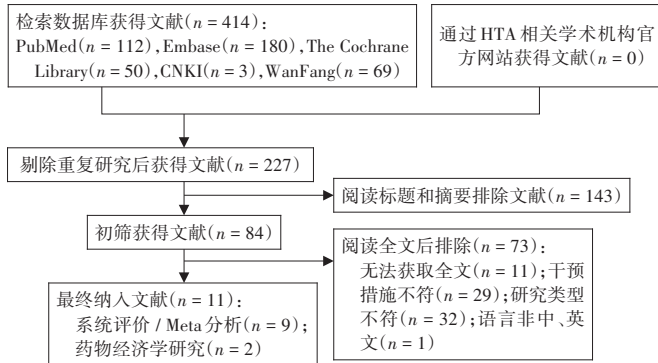


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入文献质量评价

纳入系统评价 / Meta 分析的 AMSTAR2 量表评价结果见表 3, 评价为极低、低、中、高的分别有 1 篇^[14]、4 篇^[11, 13, 15, 18]、1 篇^[10]、3 篇^[13, 16-17], 总体研究质量中等; 纳入经济学文献的 CHEERS 量表评价结果见表 4, 文献总体质量良好。

2.3 有效性评价

EASI 评分: 7 篇系统评价 / Meta 分析^[10-14, 16-17] 报道。结果显示, 干预组 EASI 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。其中 2 项研究^[13, 16] 的结果表明, 度普利尤单抗剂量不同, 疗效结局有差异; 1 项研究^[16] 的汇总分析结果显示, 300 mg、每周 1 次比 300 mg、每 2 周 1 次更能有效降低

EASI 评分 ($SMD = -0.93, -0.86$), 但 300 mg、每周 1 次组内存在显著异质性 ($I^2 = 55%, P = 0.05$), 故该结论的证据等级为中等; 另 1 项网状 Meta 研究^[13] 的结果表明, 300 mg、每 2 周 1 次 [$RR = 2.38, 95\%CI (2.10, 2.69), P < 0.05$] 与 300 mg、每周 1 次 [$RR = 2.30, 95\%CI (2.03, 2.60), P < 0.05$] 在结局评分改善方面的效果相当, 但从成本-效益角度考虑, 300 mg、每 2 周 1 次患者更易接受。

达到 IGA 应答患者的比例: 6 项研究^[10, 12-14, 16-17] 报道。结果显示, 干预组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。但 WU 等^[12] 纳入研究间存在显著异质性 ($I^2 = 85.70%, P < 0.001$), 该结论的证据质量较低。

NRS 评分的平均百分比变化: 5 项研究^[10-13, 17] 报道。结果显示, 干预组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。XU 等^[17] 的研究结果表明, 与安慰剂相比, 度普利尤单抗在改善 NRS 评分方面更有效 [$WMD = -2.22, 95\%CI (-2.52, -1.93), P < 0.05$]。

BSA 较基线下降的百分比: 5 项研究^[10-12, 16-17] 报道。结果显示, 干预组 BSA 较基线下降的百分比显著高于对照组 ($P < 0.05$)。1 篇 Meta 分析的固定效应分析结果显示, 度普利尤单抗能显著改善 BSA 较基线下降的百分比 [$MD = -17.55, 95\%CI (-17.55, -19.91), P < 0.001$]^[10]。

DLQI 评分: 3 项研究^[11-12, 17] 报道。结果显示, 干预

表1 纳入系统评价 / Meta 分析基本特征

Tab.1 Basic characteristics of the included systematic reviews / Meta-analysis

第一作者及发表年份	纳入研究数量(个)	病例数	干预措施		随访时间(周)	AMSTAR2 评级	结局指标
			干预组	对照组			
何混含 2023 ^[10]	10	3 383	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w	安慰剂	4~36	中	①②③④⑥⑦⑧⑨⑩
KOSKERIDIS 2022 ^[11]	14	4 435	度普利尤单抗 75~300 mg, qw	安慰剂	4~16	低	①③④⑤⑥⑦⑧
WU 2022 ^[12]	11	4 094	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w; 300 mg, q4w	安慰剂 / TCS	12~76	高	①②③④⑤⑧⑩
SHIH 2022 ^[13]	8	3 679	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w; 200 mg, q2w; 300 mg, qm; 300 mg, q2m; 100 mg, qm	安慰剂	16~36	低	①②③⑧⑨
HALLING 2021 ^[14]	22	3 303	度普利尤单抗 300 mg, q2w	安慰剂	4~52	极低	①②
OU 2018 ^[15]	8	2 702	度普利尤单抗 75 mg, qw; 150 mg, qw; 300 mg, qw; 300 mg, q2w	安慰剂	4~52	低	⑩
WANG 2018 ^[16]	6	2 447	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w	安慰剂	4~52	高	①②④⑧
XU 2017 ^[17]	7	2 705	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w	安慰剂 / TCS	12~52	高	①②③④⑤⑧⑨
FLEMING 2018 ^[18]	8	2 706	度普利尤单抗 300 mg, qw; 300 mg, q2w	安慰剂	4~16	低	⑩

注: TCS 为局部应用糖皮质激素; qw 为每周 1 次; q2w 为每 2 周 1 次; q4w 为每 4 周 1 次; qm 为每个月 1 次; q2m 为每 2 个月 1 次。

Note: TCS refers to topical corticosteroids; qw refers to once a week; q2w refers to once every 2 weeks; q4w refers to once every 4 weeks; qm refers to once a month; q2m refers to once every two months.

表2 纳入经济学研究基本特征

Tab.2 Basic characteristics of the included economic studies

文献	国家	研究视角	研究方法	研究年限	干预措施(干预组 / 对照组)	ICER(美元) / QALY
KUZNIK 2017 ^[19]	美国	支付者	成本-效果分析	终生	度普利尤单抗 / 常规治疗(润肤剂)	28 770~39 940
ZIMMERMANN 2018 ^[20]	美国	支付者	成本-效用分析	终生	度普利尤单抗 / 常规治疗(润肤剂)	124 500

表3 纳入系统评价 / Meta 分析的质量评价结果
Tab. 3 Quality evaluation of the included systematic reviews / Meta - analysis

评价条目	何涯含	KOSKERIDIS	WU	SHIH	HALLING	OU	WANG	XU	FLEMING
	2023 ^[10]	2022 ^[11]	2022 ^[12]	2022 ^[13]	2021 ^[14]	2018 ^[15]	2018 ^[16]	2017 ^[17]	2018 ^[18]
是否基于PICO原则构建	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否提供前期研究方案	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否说明纳入研究的类型	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否采用全面的检索策略	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否采用双人重复式文献选择	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否采用双人重复式数据提取	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否提供排除文献清单并说明其原因	√	×	√	√	√	√	√	√	√
是否详细描述纳入的研究	√	×	√	√	√	√	√	√	√
是否采用合适工具评估偏倚风险	√	√	√	√	×	√	√	√	√
是否报告系统评价纳入研究的基金资助信息	×	√	√	√	√	×	√	√	√
是否采用合适的统计方法合并研究结果	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否评估每项纳入研究的偏倚风险对Meta分析结果或其他证据综合结果的潜在影响	√	×	×	√	×	√	×	√	×
解释或讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险	√	√	×	√	×	√	×	√	√
是否对异质性的合理解释和讨论	√	√	√	√	√	√	√	√	√
是否对发表偏倚进行充分调查,并讨论其对结果可能的影响	√	×	√	×	×	×	√	√	×
是否报告所有潜在利益冲突的来源	×	√	√	√	√	×	√	√	√
质量等级	中	低	高	低	极低	低	高	高	低

组 DLQI 评分的改善程度显著优于对照组 [SMD = - 0. 80, 95%CI (- 0. 91, - 0. 69), P < 0. 001]^[11], [SMD = - 9. 66, 95%CI (- 11. 50, - 7. 82), P < 0. 001]^[12], [WMD = - 5. 16, 95%CI (- 5. 95, - 4. 37), P < 0. 05]^[17], 但结果均存在不同程度的异质性, 证据质量较差。

POEM 评分较基线下降的百分比: 2 项研究^[10-11]报道。结果显示, 干预组 POEM 评分较基线下降的百分比显著优于对照组 [MD = - 7. 35, 95%CI (- 8. 11, - 6. 60), P < 0. 001]^[10], [SMD = - 1. 00, 95%CI (- 1. 15, - 0. 85), P < 0. 001]^[11], 其中 1 项研究^[11]结果的异质性较大 (I² = 72. 00%)。

SCORAD 评分较基线下降的百分比: 2 项研究^[10-11]报道。结果显示, 干预组 SCORAD 评分较基线下降的百分比显著优于对照组 [MD = - 31. 04, 95%CI (- 34. 12, - 27. 96), P < 0. 05]^[10], [MD = - 31. 56, 95%CI (- 33. 75, - 29. 36), P < 0. 001]^[11]。KOSKERIDIS 等^[11]的研究结果显示, 度普利尤单抗在成人和青少年组的改善程度无显著差异 [MD = - 31. 56, 95%CI (- 33. 75, - 29. 36), P < 0. 05]。

2.4 安全性评价

ADR 总发生率: 6 项研究^[10-13, 16-17]报道。结果显示, 两组患者的 ADR 总发生率相当 (P > 0. 05), 其中文献^[16]的证据质量较好 [RR = 1. 00, 95%CI (0. 96, 1. 04), P < 0. 05]。

严重 ADR 发生率: 3 项研究^[10, 13, 17]报道。结果显示, 干预组严重 ADR 发生率显著低于对照组 [RR = 0. 54, 95%CI (0. 35, 0. 83), P < 0. 005]^[10], [RR = 0. 51, 95%CI (0. 31, 0. 85), P < 0. 05]^[13], [RR = 0. 45, 95%CI (0. 23, 0. 93), P < 0. 05]^[17]。

各类 ADR 发生率: 4 项研究^[10, 12, 15, 18]报道。结果显示, 干预组注射部位反应发生率 [RR = 1. 63, 95%CI (1. 12, 2. 37), P < 0. 05]^[10], [RR = 2. 45, 95%CI (1. 63, 3. 75), P < 0. 01]^[12], [RR = 2. 24, 95%CI (1. 68, 2. 99), P < 0. 05]^[15], 头痛发生率 [RR = 1. 41, 95%CI (1. 04, 1. 90), P < 0. 05]^[10], [RR = 1. 23, 95%CI (1. 07, 2. 54), P = 0. 04]^[12], [RR = 1. 47, 95%CI (1. 05, 2. 06), P < 0. 05]^[15], 结膜炎发生率 [RR = 3. 26, 95%CI (2. 01, 4. 77), P < 0. 001]^[12], [RR = 2. 64, 95%CI (1. 79, 3. 89), P < 0. 05]^[15]均显著高于对照组, 皮肤过敏发生风险 [RR = 0. 47, 95%CI (0. 39, 0. 58), P < 0. 001]^[10], [RR = 0. 54, 95%CI (0. 42, 0. 69), P < 0. 05]^[15], [RR = 0. 54, 95%CI (0. 42, 0. 70), P < 0. 05]^[18], 显著低于对照组; 但是否显著增加感染疱疹病毒的风险 [RR = 1. 77, 95%CI (1. 06, 2. 95), P = 0. 03]^[10], [RR = 1. 21, 95%CI (0. 84, 1. 74), P = 0. 30]^[15], [RR = 1. 16, 95%CI (0. 78, 1. 74), P > 0. 05]^[18]尚无统一论。

2.5 经济性评价

2 篇经济学研究^[19-20]均以美国支付者的视角出

表4 纳入经济学研究的质量评价结果

Tab. 4 Quality assessment results of included economic studies

评价条目	KUZNIK 2017 ^[19]	ZIMMERMANN 2018 ^[20]
题目	√	√
摘要	√	√
背景与目的	√	√
目标人群与亚组	√	√
机构设置与地理位置	√	√
研究角度	√	√
对照组	√	√
研究时限	x	√
折现率	x	x
健康结局选择	√	√
有效性指标	√	√
基于偏好结局的评估	√	√
估计成本与资源	√	√
货币单位与价值时点	√	√
模型选择	√	√
假设	√	√
分析方法	√	√
研究参数	√	√
增量成本与结局	√	√
不确定性说明	√	√
异质性说明	√	√
研究的发现、局限、适用性及现有情况描述	√	√
资金来源	√	x
利益冲突	√	x
质量等级	良好	良好

发,模拟了度普利尤单抗与常规治疗的经济性结局。KUZNIK等^[19]使用4种状态建立了AD的终生Markov模型,比较了度普利尤单抗和常规治疗的成本-效果,循环周期为4个月。结果表明,当支付意愿阈值(WTP)为100 000美元/QALY和150 000美元/QALY时,度普利尤单抗的ICER分别为28 770美元和39 940美元,在美国AD患者中具有成本-效果优势。ZIMMERMANN等^[20]通过构建Markov模型评估了度普利尤单抗与常规治疗(润肤剂)的终生成本-效用,结果表明,与常规治疗相比,度普利尤单抗可使患者多获得1.91个QALYs,同时可产生额外成本194 700~238 100美元,ICER为124 500美元/QALY,低于WTP的150 000美元/QALY,在中重度AD患者中均有经济学优势。

3 讨论

度普利尤单抗对成人和儿童中重度AD患者具有良好疗效,使用较普遍。与传统治疗相比,度普利尤单抗的临床疗效显著,严重ADR罕见,多轻微且可控,安全性及耐受性良好。临床使用时应在推荐剂量范围内,尽量根据患者疾病背景进行个体化用药平衡利弊。度

普利尤单抗作为国内外第1个中重度AD的系统性靶向治疗药物,主要被用于成人及6岁以上儿童中重度AD的治疗^[4]。2023年11月,度普利尤单抗在中国获批用于12岁及以上青少年和成人哮喘患者的维持治疗。多项研究结果表明,度普利尤单抗可快速且持续改善哮喘患者肺功能,长期安全性和耐受性均良好^[21-22]。

本研究结果显示,在有效性方面,度普利尤单抗较安慰剂/局部应用糖皮质激素(TCS)可改善EASI评分、IGA评分等7项有效性结局指标,提高AD患者的生活质量,获益显著。多项研究结果显示,300 mg、每周2次的剂量是综合疗效及成本-效益的最优考量,也是药品说明书推荐的给药方案^[13,16]。张龙飞等^[23]报道了1例由程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂诱发皮肤免疫ADR的结直肠癌患者经度普利尤单抗治疗后生活质量提升,且不中断患者原肿瘤免疫治疗(度普利尤单抗药品说明书在恶性肿瘤患者中无使用禁忌证,但尚无相关研究数据支持)。整体而言,度普利尤单抗无论是作为单一疗法还是与TCS联用,在改善疾病症状、患者体征与生活质量方面均有良好效果。但部分研究的异质性较大,其原因可能是研究人群特征、干预药物剂量存在差异等,上述结论证据质量中等。

本研究结果显示,在安全性方面,度普利尤单抗较安慰剂增加了头痛、注射部位反应、结膜炎及疱疹病毒感染的发生率,但患者均可耐受;降低了皮肤过敏、严重ADR的发生率,与现有研究结果^[24]基本一致。度普利尤单抗的眼部ADR最多,截至2022年9月7日,英国药品与健康产品管理局(MHRA)共收集到479例度普利尤单抗相关的疑似眼部ADR报告,同时建议更新“干眼症”为度普利尤单抗的ADR,并强调要对任何潜在的眼部反应进行及时、适当管理^[25]。眼部ADR包括干眼症、结膜炎、角膜炎、眼部瘙痒等多种症状,故有学者认为将其称为度普利尤单抗诱导的眼表疾病(DIOSD)更恰当^[26]。其机制可能与眼部黏膜的上皮屏障功能损坏、免疫调节异常^[27]或结膜杯状细胞缺乏、蠕形螨的定植^[28]相关。付子仪等^[29]提出在使用度普利尤单抗前应监测患者是否有过敏性疾病史和眼部疾病史,使用后需持续关注以避免高危因素患者因发生严重ADR而致眼部不可逆性损伤。国内报道了1例罕见的AD患者经度普利尤单抗治疗后发生风湿性多肌痛(PMR)的病例^[30],推测其机制为度普利尤单抗阻断IL-4和IL-13介导的信号通路,使Th₁₇细胞及其细胞因子占据相对优势,从而增加了PMR的发生风险,建议医师和药师在临床使用中应警惕。度普利尤单抗在不同年龄段患者中表现出相似的安全性,一项多中心Ⅲ期临床试验^[31]观察到度普利尤单抗治疗的6个月至6岁重度AD患儿的

安全性与成人及青少年相当;一项 Meta 分析^[32]结果显示,度普利尤单抗用于老年和年轻 AD 患者的安全性相当。

本研究结果显示,在经济性方面,度普利尤单抗在美国中重度 AD 中具有经济学优势。我国 1 篇度普利尤单抗治疗中重度 AD 的临床综合评价^[33]结果显示,度普利尤单抗评分高于常规治疗,具有较优的经济学特性(成人 8.0384 分比 6.5115 分,儿童 8.3375 分比 6.6605 分);依据药品说明书的推荐用量,医疗保险报销后成人患者需自付 7 833.51 元,儿童需自付 4 351.95~5 743.18 元;但由于缺乏常规治疗方案与生物制剂的随机对照试验,结论存在不确定性。本研究中纳入了 TCS 及常规治疗方案的随机对照试验,且完善了度普利尤单抗治疗中重度 AD 的临床评价体系。

综上所述,度普利尤单抗治疗中重度 AD 的有效性、安全性和经济性良好。但由于本研究为 rHTA,对纳入文献研究仅作定性分析,且文献研究的时间较早、数量较少,仅纳入中文和英文文献,具有一定局限性,后续仍需开展更多高质量研究进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤病学分会,等. 特应性皮炎基层诊疗指南(2022年)[J]. 中华全科医师杂志,2022,21(7):609-619.
- [2] 中华医学会皮肤病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会. 中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识(2023版)[J]. 中华皮肤科杂志,2023,56(11):1000-1007.
- [3] 樊静媛,陈晓玲,邢晓晴,等. 六经调理膏联合度普利尤单抗在中重度特应性皮炎中的应用效果[J]. 中国当代医药,2023,30(31):50-54.
- [4] SEEGRÄBER M, SROUR J, WALTER A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018,11(5):467-474.
- [5] 国家医疗保障局,人力资源和社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》的通知[A/OL]. (2020-12-28)[2022-06-20]. https://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.
- [6] 中华医学会皮肤病学分会免疫学组,特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志,2020,53(2):81-88.
- [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.
- [8] 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]. J Manag Care Spec Pharm, 2022,28(2):146-155.
- [9] 葛龙,潘蓓,潘佳雪,等. 解读 AMSTAR-2——基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. 中国药物评价,2017,34(5):334-338.
- [10] 何涯含,冷衍恩,周玺,等. 度普利尤单抗治疗成人中重度特应性皮炎有效性和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23(1):88-95.
- [11] KOSKERIDIS F, EVANGELOU E, NTZANI EE, et al. Treatment with Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Cutan Med Surg, 2022,26(6):613-621.
- [12] WU S, WANG H. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2022,39(3):601-610.
- [13] SHIH YC, YE H MC, YANG FA, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Dermatology, 2022,238(6):1060-1072.
- [14] HALLING AS, LOFT N, SILVERBERG JI, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Dermatol, 2021,84(1):139-147.
- [15] OU Z, CHEN C, CHEN A, et al. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2018,54:303-310.
- [16] WANG FP, TANG XJ, WEI CQ, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Dermatol Sci, 2018,90(2):190-198.
- [17] XU X, ZHENG Y, ZHANG X, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults [J]. Oncotarget, 2017,8(65):108480-108491.
- [18] FLEMING P, DRUCKER AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Acad Dermatol, 2018,78(1):62-69.
- [19] KUZNIK A, BÉGO-LE-BAGOUSSE G, ECKERT L, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2017,7(4):493-505.
- [20] ZIMMERMANN M, RIND D, CHAPMAN R, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis [J]. J Drugs Dermatol, 2018,17(7):750-756.
- [21] PITRE T, JASSAL T, ANGJELI A, et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2023,130(5):595-606.
- [22] 王雯,郭越,李洁莹,等. 度普利尤单抗治疗中重度哮喘的疗效及安全性分析:一项真实世界研究[J]. 中国呼吸