

治疗类风湿性关节炎新药托法替布

杨玉慧, 许秀丽, 张波*

(中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730)

【摘要】 托法替布 (tofacitinib, 商品名尚杰) 是一类 Janus 激酶抑制剂。2017 年 3 月被中国食品药品监督管理局批准上市, 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类风湿性关节炎成年患者, 可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药联合使用。本文对托法替布的药效学、药动学、药物相互作用、临床疗效、安全性及经济性进行综述。

【关键词】 托法替布; 类风湿性关节炎; JAK 抑制剂; 缓解病情抗风湿药

【中图分类号】 R979.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0053-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.013

Tofacitinib as a new drug for the treatment of rheumatoid arthritis

YANG Yu-hui, XU Xiu-li, ZHANG Bo*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Tofacitinib is a small molecule inhibitor of Janus associated kinases (JAK). In March 2017, China Food and Drug Administration (CFDA) has approved tofacitinib to treat adult patients with active moderate to severe rheumatoid arthritis (RA), who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate (MTX). Tofacitinib may be used in combination with MTX or other non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) for patients with RA. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interaction, clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of tofacitinib were reviewed in this research.

【Key words】 tofacitinib; rheumatoid arthritis; Janus kinase inhibitor; disease-modifying anti-rheumatic drugs

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫疾病。RA 导致关节破坏和畸形, 降低患者身体机能、生活质量及社会参与度, 更给患者家庭和社会带来沉重的经济负担^[1]。临床常用的 RA 治疗药物可分为非甾体抗炎药、糖皮质激素、改善病情抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)^[2]。DMARDs 是治疗与缓解类风湿性关节炎的基石, 主要分为传统合成型 (conventional synthetic, CS): 甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶等; 生物制剂型 (biological, B): 阿达木单抗、托珠单抗等和靶向合成型 (targeted synthetic, TS): 托法替布^[3]3 种类型。

托法替布 (tofacitinib, 商品名尚杰) 作为最新的 tsDMARDs 口服片剂 (5 mg), 于 2017 年 3 月被中

国食品药品监督管理局批准上市, 其有效成分是化学合成的小分子 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂。该药于 2012 年首次被美国 FDA 批准上市, 分为 XELJANZ[®] (托法替布片, 5 mg) 和 XELJANZ[®] XR (托法替布缓释片, 11 mg) 2 种剂型。在中国托法替布被批准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类风湿性关节炎成年患者。本文对托法替布的药效学、药动学、药物相互作用、临床疗效、安全性及经济性进行综述。

1 药效学

人类基因组学研究发现, 细胞因子与相应受体结合后触发的酪氨酸激酶磷酸化作用在多种炎症疾病的病理进程中起着重要作用 (如 RA), 因此, 酪

[收稿日期] 2018-09-18

[作者简介] 杨玉慧, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: 624151194@qq.com

[通讯作者] *张波, 男, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69156535; E-mail: zhangbopumch@163.com

氨酸激酶已发展成为治疗此类炎性疾病的重要靶点^[4]，其中，JAK 激酶家族（主要包括 JAK1、JAK2、JAK3）在 RA 的病理进程中扮演着首要角色。细胞因子受体与 JAK 激酶结合后，后者通过构象变化和磷酸化作用被激活，同时激活信号转导因子和转录激活因子（signal transducers and activators of transcription, STAT），从而调控多种炎性细胞因子的基因表达与释放^[4-5]。

托法替布对 JAK 激酶具有靶向性，主要通过 JAK1 和 JAK3 的 ATP 结合位点相作用（对 JAK2 的靶向抑制作用较弱）^[6]，抑制激酶的磷酸化，阻断 JAK 途径，在基因层面降低 STAT1 与 STAT1-诱导基因的表达，抑制有关炎性细胞因子的释放，达到有效抗炎，缓解 RA 的治疗效果。对于 RA 患者而言，B 细胞、T 细胞、巨噬细胞以及其他白细胞在促炎性细胞因子、趋化因子的作用下向滑膜聚集与浸润，导致了炎症的发生，它们还能够通过诱导金属基质蛋白酶产生，催化破骨细胞的成熟与活化，最终导致软骨和骨组织的破坏。托法替布的主要靶位包括了树突细胞、CD₄⁺ T 细胞及活化的 B 细胞^[7]，从而具有除了 JAK 激酶抑制作用之外的多细胞因子抑制作用，能够很好地保护 RA 患者的软骨与骨组织。

动物实验显示，在类风湿性关节炎小鼠模型中，给予托法替布治疗能够减少炎症信号与组织病理表现，具体表现为模型小鼠的 RA 体征和症状呈现剂量依赖性改善^[8,9]。在 RA 患者进行的 6 个月的托法替布治疗中，CD_{16/56}⁺ NK（nature killer）细胞呈现剂量依赖性减少，并在治疗的第 8~10 周达到最低值；患者血清 C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）亦出现快速减少并保持，在停药长达 2 周时间内仍能观察到该现象，表明托法替布良好的治疗效果，且药效持续时间较半衰期更长。

2 药动学

托法替布的药动学研究分别在健康志愿者、RA、银屑病、克罗恩病、溃疡性结肠炎及肾移植患者中进行，研究表明，托法替布的药物代谢动力学与剂量呈正相关，口服生物利用度达 74%，具有快速吸收与代谢的特点。血药浓度的达峰时间约 0.5 h（时间范围在 0.3~1.0 h），半衰期为（3.3 ± 0.5）h，在 24~48 h 内达到稳态血药浓度^[10-12]。

托法替布 30% 经肾脏代谢，而有 70% 经肝脏代

谢，2 项 I 期临床研究将肝药酶抑制剂（酮康唑、氟康唑）分别与托法替布合用，托法替布的药时曲线下面积和血药峰浓度呈现不同水平的增高；将肝药酶诱导剂（利福平）与托法替布合用，托法替布的药时曲线下面积和血药峰浓度降低，表明催化托法替布代谢的酶主要是肝药酶 CYP3A4，另有部分经肝药酶 CYP2C19 代谢^[13]。RA 的群体药动学研究表明，体重、年龄、性别及种族对托法替布的药动学参数无明显影响。

3 药物相互作用

托法替布与甲氨蝶呤联用不会对彼此的药动学产生明显影响，无需调整剂量^[14]。与影响 CYP 酶的表达及活性的药物（如酮康唑、氟康唑、利福平等）合用时，由于会潜在地影响托法替布的药动学性质，托法替布的剂量需调整。暂时没有研究报道托法替布与生物制剂型 DMARDs [如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、白介素-1 受体拮抗剂、白介素-6 受体拮抗剂等] 之间的相互作用，禁止在 RA 患者中进行这 2 类药物的联合使用。托法替布与免疫抑制剂（如他克莫司、环孢素等）合用，会增强免疫抑制作用，从而导致感染风险增加，建议尽量避免合用^[15]。

4 临床疗效

已有证据表明，早期使用 DMARDs 进行治疗，不仅能够改善疾病的临床预后，同时还降低了关节损伤与残疾的发生率^[16]。在此背景下，多项基于托法替布的临床试验在全球范围内实施，进一步探索其临床疗效。

Kremer 等^[17]课题组在 II 期临床研究中发现，给予 RA 患者托法替布 5、10、15 mg，每日 2 次，与安慰剂进行对比，6 周后 3 个试验组美国风湿病学会 20% 改善标准（American College of Rheumatology 20% improvement criteria, ACR20）值分别为 70.5%、81.2% 和 76.8%，而安慰剂对照组 ACR20 仅为 29.2%，两者存在显著差异，表明与安慰剂相比，托法替布能够快速、有效地缓解 RA 的临床症状。随后该课题组在此基础上，进行了 24 周的 II 期临床研究，设置安慰剂组别的同时，增设了阿达木单抗作为阳性对照组，结果显示托法替布 ≥ 3 mg 每日 2 次，即能对 RA 产生良好的治疗效果，并具有可控的安全

性^[18]。值得关注的是,对于早期 RA 患者或仅对 cs-DMARDs 疗效不足的患者,给予托法替布的临床有效性及与阿达木单抗的治疗效果不存在显著性差异^[16],表明托法替布具有良好的临床疗效。

目前,已有多项随机、双盲、对照、多中心的Ⅲ期临床试验以及正在进行的、开放式、长期扩展研究^[19-27],用以评估托法替布对不同类型 RA 患者的有效性与安全性。试验涉及的患者类型包括从未使用过甲氨蝶呤的患者;生物制剂型 DMARDs、非生物制剂型 DMARDs 治疗失败的活动性 RA 患者等。研究结果显示,口服托法替布 5 或 10 mg,单药治疗或与传统合成型 DMARDs (主要为甲氨蝶呤) 联合治疗,均较安慰剂组显示出 RA 体征和症状、躯体功能和患者报告结局的持续改善,托法替布起效迅速且效果更强。

5 治疗地位

近年来,美国风湿病学会、欧洲抗风湿病联盟及亚太风湿病学学会联盟等多个国际风湿病领域的学术组织分别制订或修订了各自的 RA 诊疗指南。欧洲抗风湿病联盟早在 2013 版 RA 诊疗指南中推荐 JAK 抑制剂托法替布用于生物制剂型 DMARDs 治疗失败的 RA 患者^[28]。随着Ⅲ期临床数据的扩充、长期扩展研究及上市后研究的继续进行,欧洲抗风湿病联盟在其 2016 版更新指南中则提出,当传统合成型 DMARDs 治疗未能达到目标且出现不良预后因素时,生物制剂型 DMARDs 与靶向合成型 DMARDs (目前仅指托法替布,其他 JAK 激酶抑制剂仍在研究或临床阶段) 均可纳入考虑^[3]。中华医学会儿科分会在《2018 年中国类风湿关节炎诊疗指南》中指出,对于中度或重度活动性类风湿性关节炎患者,单一传统合成型 DMARDs 治疗可能无法达标,在这种情形下,推荐使用 1 种传统合成型 DMARDs 联合 1 种靶向合成型 DMARDs 进行治疗(这里提到的靶向合成型 DMARDs,目前仅指 JAK 抑制剂托法替布)^[1]。由此可见,托法替布作为类风湿性关节炎的靶向治疗药物,正在受到更多学术组织、医生及患者的重视。

6 安全性

临床研究的安全性数据显示,托法替布安全性可控,在使用托法替布治疗 RA 期间出现感染与死

亡的总体概率与生物制剂型 DMARDs 相似^[29]。托法替布的常见不良反应主要包括:腹泻、头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、高血压等。值得引起注意的是托法替布治疗过程中可能引起的严重感染,可导致患者住院或死亡。托法替布治疗的类风湿关节炎患者中曾报道过细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒或其他机会致病菌引起的严重感染,偶有致死性感染,为了预防以上严重感染发生,应避免在活动性感染(包括局部感染)的 RA 患者中使用托法替布。在开始托法替布治疗前,应进行潜伏性结核筛查^[30],结果为阳性时首先进行标准的抗分枝杆菌治疗,并在随后的托法替布治疗期间密切监测患者是否出现结核病的症状和体征(潜伏性结核筛查结果为阴性者同样需要密切监测)。使用托法替布治疗可能出现的严重不良事件中,恶性肿瘤(包括长期扩展研究期间观察到的恶性肿瘤)主要为肺癌和乳腺癌,其次为胃癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤等,建议对癌症风险增高的患者进行定期检查^[31]。

7 经济性

RA 的治疗需要大量的医疗资源,给患者带来极重的经济负担,包括直接经济损失(如医药费用)和间接经济损失(如失去劳动能力)^[32]。由于人口老龄化、肥胖及缺乏运动,该类疾病导致的经济损失的总值仍然呈现上升趋势。

Lindsay Claxton 课题组将托法替布用于严重 RA 患者的治疗费用,与阿达木单抗、依那西普、赛妥珠单抗及托珠单抗的治疗费用进行对比,结果表明,托法替布 5 mg 每日 2 次的治疗方案,无论是单药治疗还是联合用药,用于甲氨蝶呤疗效不足的患者,均较其他各组显示出更低的治疗费用^[33]。Claxton 等^[34]的研究显示,在其模拟的模型中,托法替布无论是作为甲氨蝶呤治疗失败后的二线治疗还是 TNF 治疗失败后的三线治疗,均表现出良好的成本效益,能够很好的节约成本。该研究还发现同一种 TNF 抑制剂的循环使用常出现渐进性地疗效下降,而不同 TNF 抑制剂交错使用,则存在费用增加与疗效增强不成正比的现象,因而提出使用不同作用机制的治疗药物或最新的靶向治疗药物(托法替布)可能获得更好的疗效与成本效益。综上所述,将托法替布纳入 RA 患者的治疗能够降低治疗费用,具有良好的成本-效益。

8 小结

托法替布是我国最新上市的 JAK 激酶抑制剂, 临床研究证实托法替布可产生良好的治疗效果, 为一些使用 DMARDs 效果不佳的患者带来了希望。本品有潜力成为治疗 RA 的重要药物, 但托法替布作为新上市的药品, 需结合我国患者的基本情况, 并全面评估其在我国人群中的药效作用。

【参考文献】

- [1] 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]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12):201.
- [2] 刘雪涛, 李庆. 类风湿性关节炎治疗药物进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6):1171-1173, 1014.
- [3] Smolen J S, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6):960-977.
- [4] Swanson C D, Paniagua R T, Lindstrom T M, et al. Tyrosine kinases as targets for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(6):317-324.
- [5] Walker J G, Ahern M J, Coleman M, et al. Characterisation of a dendritic cell subset in synovial tissue which strongly expresses Jak/STAT transcription factors from patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(8):992-999.
- [6] Pisetsky D S, Ward M M. Advances in the treatment of inflammatory arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26(2): 251-261.
- [7] Hodge J A, Kawabata T T, 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.
- [8] Fridman J S, Scherle P A, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: pre-clinical characterization of INCB028050[J]. J Immunol, 2010, 184(9):5298-5307.
- [9] Lin T H, Hegen M, Quadros E, et al. Selective functional inhibition of JAK-3 is sufficient for efficacy in collagen-induced arthritis in mice[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8):2283-2293.
- [10] Krishnaswami S, Wang T, Yuan Y, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of tofacitinib in healthy Chinese volunteers[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2015, 4(5):395-399.
- [11] Gupta A K, Daigle D, Abramovits W, et al. XELJANZ (tofacitinib) for chronic plaque psoriasis[J]. Skinmed, 2015, 13(3):227-229.
- [12] Dowty M E, Lin J, Ryder T F, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4):759-773.
- [13] Chow V, Wilkinson B, LaBadie R, et al. Open label study of the pharmacokinetics of a JAK3 antagonist (CP-690550) and single doses of oral methotrexate in rheumatoid arthritis subjects[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(1):36.
- [14] Cohen S, Zwillich S H, Chow V, et al. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment[J]. Brit J Clin Pharmacol, 2010, 69(2):143-151.
- [15] IBM Micromedex. Tofacitinib[EB/OL]. (2018-10-24)[2018-10-26]. <https://www.micromedexsolutions.com>.
- [16] Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside[J]. J Biochem, 2015, 158(3):173-179.
- [17] Kremer J M, Bloom B J, Breedveld F C, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690550 versus placebo[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(7):1895-1905.
- [18] Kremer J M, Cohen S, Wilkinson B E, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(3): 970-981.
- [19] van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(3): 559-570.
- [20] Strand V, van Vollenhoven R F, Lee E B, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2016, 55(6):1031-1041.
- [21] Strand V, Lee E B, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial[J]. RMD Open, 2016, 2(2):e000308.
- [22] Li Z, An Y, Su H, et al. Tofacitinib with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(2): 402-414.
- [23] Burmester G R, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9865):451-460.

(下转第 60 页)

告知医师患者诊疗方案的调整,保证主管医师与药师为患者制定诊疗原则和诊疗方案的一致性,共同改善患者的药物治疗结局。

医疗机构试点推行签署医师与药师间合作实践协议,可根据临床药师的专业领域有条件地授予其部分医疗决策权或处方权。例如开展抗凝门诊的专科药师获得抗凝药物的处方权,可在协议许可的范围内开启抗凝药物治疗、调整抗凝药物剂量和开具相关凝血指标检查;开展疼痛门诊的专科药师可获得止痛药的处方权等。现阶段药师治疗合作管理通过合作实践协议使得药师获得经授权的部分处方权,是药师获得药物治疗决策权的关键途径,也为下阶段药师服务费的收取积累了实践基础。

【参考文献】

- [1] McBane S E, Dopp A L, Abe A, et al. Collaborative drug therapy management and comprehensive medication management-2015 [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(4):e39-e50.
- [2] 范璟蓉, 李歆. 美国合作药物治疗管理及对我国的启示 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(23):2381-2386.
- [3] Kuo G M, Buckley T E, Fitzsimmons D S, et al. Collaborative drug therapy management services and reimbursement in a family medicine clinic [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, 61(4):343-354.
- [4] Thomas J, Bharmal M, Lin S W, et al. Survey of pharmacist collaborative drug therapy management in hospitals [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(24):2489-2499.
- [5] Mishra P, Thomas J. Survey of collaborative drug therapy management in U.S. hospitals [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(21):1791-1905.
- [6] Pedersen C A, Schneider P J, Scheckelhoff D J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2013 [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(11):924-942.
- [7] Pedersen C A, Schneider P J, Scheckelhoff D J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2010 [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(8):669-688.
- [8] Alkhateeb F M, Clauson K A, McCafferty R, et al. Physician attitudes toward pharmacist provision of medication therapy management services [J]. *Pharm World Sci*, 2009, 31(4):487-493.
- [9] Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6):495-507.
- [10] Strand V, Kremer J M, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial [J]. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(4):592-598.
- [11] Sexton D. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12):1163.
- [12] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093):457-468.
- [13] Smolen J S, Landewe R, Breedveld F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3):492-509.
- [14] Cohen S, Radominski S C, Gomez-Reino J J, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11):2924-2937.
- [15] Singh J A, Saag K G, Bridges S L Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(1):1-26.
- [16] FDA. Xeljanz (tofacitinib) tablets, 5 mg [EB/OL]. (2012-06-11) [2018-09-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/203214orig1s000ltr.pdf.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state medical expenditures and lost earnings attributable to arthritis and other rheumatic conditions: United States 2003 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007, 56(1):4-7.
- [18] 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.
- [19] Claxton L, Taylor M, Gerber R A, 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):1-29.

(上接第56页)