

度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的临床综合评价

安琪,孙劲楠,周雨驰,徐伟*

中国药科大学 国际医药商学院,南京 211198

【摘要】目的 研究特应性皮炎治疗药物度普利尤单抗对比常规治疗方案的临床综合价值,以期对相关卫生决策提供参考。**方法** 通过文献复习、专家论证会构建中重度特应性皮炎治疗药品的临床综合评价指标体系。采用文献综述法、专家访谈法综合比较度普利尤单抗的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性。**结果** 度普利尤单抗在安全性、有效性、经济性、创新性和适宜性5个维度优于常规治疗方案。在可及性方面,度普利尤单抗主要在我国三级医疗机构配备,在基层医疗机构的可获得性有待提高。德尔菲法结果显示,成人患者中度普利尤单抗和常规治疗方案得分分别为8.0384分和6.5115分,儿童患者得分分别为8.3375分和6.6605分,度普利尤单抗优于常规治疗方案。**结论** 综合来看,度普利尤单抗在治疗儿童及成人特应性皮炎的临床综合价值高于常规治疗方案。

【关键词】 度普利尤单抗;特应性皮炎;临床综合评价

【中图分类号】 R986;R751.05

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0071-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.014

Comprehensive clinical evaluation of dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis

AN Qi, SUN Jin-nan, ZHOU Yu-chi, XU Wei*

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical comprehensive value of the atopic dermatitis treatment drug dupilumab in comparison with conventional treatment regimens, so as to provide a reference for health-related decision-making. **Methods** A comprehensive clinical evaluation index system of drugs for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis was constructed through a literature review and expert evaluation sessions. The literature review method and expert interview method were used to comprehensively compare the safety, efficacy, economy, innovation, appropriateness, and accessibility of dupilumab. **Results** Dupilumab is superior to the best supportive treatment option in five dimensions: safety, efficacy, economy, innovation, and appropriateness. In terms of accessibility, dupilumab is mainly available in tertiary care facilities in China, and its availability in primary care facilities needs to be improved. The results of the Delphi method showed that, in adult patients, the scores were 8.0384 and 6.5115 for dupilumab and conventional treatment regimens, respectively, and 8.3375 and 6.6605 in pediatric patients, respectively. Dupilumab was overall superior to the best supportive treatment option. **Conclusion** Taken together, the clinical value of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in children, adolescents, and adults is higher than the best supportive treatment option.

【Key words】 dupilumab; atopic dermatitis; comprehensive clinical evaluation

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性皮肤病^[1-2],也是一种典型的T细胞介导的皮肤炎症性疾病。常见的症状为皮肤剧烈瘙痒,还可能引起代谢紊乱、心血管疾病等多种并发症,严重影

响患者身心健康^[3-4]。

《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》^[5]和《特应性皮炎基层诊疗指南(2022年)》^[6]等指南均指出常规治疗药物包括环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、保湿剂及

*通信作者:徐伟,博士,教授,研究方向:医疗保险与药物政策。E-mail: xu2012wei@126.com

其他外用药等。环孢素、甲氨蝶呤以及硫唑嘌呤等药物已纳入《国家基本药物目录(2018年版)》^[7],但由于药物毒性等原因导致大部分重度AD患者无法长期使用^[8-9],尤其是儿童。亟需安全性、有效性更好的治疗药物。度普利尤单抗(dupilumab)是首个获批用于治疗全年龄人群(婴幼儿、儿童、青少年和成人)中重度特应性皮炎的靶向生物制剂^[10],由于其无免疫抑制作用^[11-12],在有潜在感染风险的患儿中无应用禁忌,为特应性皮炎患者(尤其是儿童患者)提供了新的治疗选择。本研究选取常规治疗方案中具有代表性的环孢素、甲氨蝶呤以及硫唑嘌呤作为对照组,开展度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的临床综合评价,以期对相关卫生决策提供参考。

1 研究方法

1.1 临床综合评价指标体系的构建

基于《药品临床综合评价管理指南(2021年)》^[11],围绕度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行分析。采用文献回顾、专家调查、访谈等方法,筛选出主要的评价指标。召开专家论证会,对构建的评价体系指标开展评价,邀请5名皮肤科领域的三甲医院权威临床专家、5名药学专家、5名卫生经济学领域教授和5名药物政策专家,共25名学历均为博士及以上专家团队对该指标体系进行论证。最终形成专家认可、有临床指导意义的特应性皮炎评价指标体系。

1.2 临床综合评价

采用文献综述的方法对安全性、有效性和经济性进行定量分析,并结合国际卫生技术评估报告、药品不良反应监测报告进行定性分析。通过查询药智网、药融云等数据库,比较国内外药品价格、国内药品配置率并结合其他相关数据对创新性、适用性和可及性进行定量分析,并结合药品说明书进行定性分析。

2 结果

2.1 度普利尤单抗治疗成人及儿童中重度特应性皮炎的临床综合评价指标体系

汇总25名专家的意见,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度进行定性及定

量分析,形成了包含权重系数在内的成人及儿童中重度特应性皮炎的临床综合评价指标体系,见表1。从权重系数角度来看,成人患者6个维度权重排序:有效性>安全性>经济性>可及性>适宜性>创新性;儿童患者6个维度权重排序:安全性>有效性>经济性>适宜性>可及性>创新性。不论成人还是儿童,安全性、有效性以及经济性3项指标权重占比最大,在6个维度中总占比超过60%。

表1 度普利尤单抗治疗成人及儿童中重度特应性皮炎的临床评价综合体系及指标权重

评价指标	成人权重(%)	儿童权重(%)
安全性	24.13	25.26
药品说明书内容	8.62	8.04
不良反应或事件	8.56	8.95
药品监督管理部门监测	6.95	8.27
有效性	24.38	23.15
临床疗效	12.14	11.66
指南推荐	12.24	11.49
经济性	15.00	15.07
成本-效果比	7.99	8.03
卫生技术评估机构推荐	7.01	7.04
创新性	11.29	10.51
专利价值和技术国产化	2.68	2.28
解决临床未满足需求	3.31	3.03
给药方式	2.77	2.83
药物机制	2.53	2.38
适宜性	12.03	14.52
依从性	6.09	7.68
医疗保险目录	5.94	6.84
可及性	13.20	11.49
价格	4.30	3.88
可负担性	3.98	3.27
可获得性	4.92	4.34

2.2 特应性皮炎治疗方案临床综合评价证据

2.2.1 安全性 根据药品说明书资料,度普利尤单抗的不良反应大多数较为轻微,如结膜炎、注射部位反应、口腔疱疹,患者停药后可自行缓解,安全性可接受。儿童AD患者观察到的度普利尤单抗的长期与短期安全性特征与在成人AD患者一致^[13]。环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等常规治疗药物的说明书中未检索到治疗AD的相关安全性数据。

不良反应或事件方面,检索PubMed、中国知网等中英文数据库,经筛选纳入3篇有关安全性的文献,3项研究均为临床试验^[10,12,14]。成年AD患者中,度普利尤单抗相较于环孢素与甲氨蝶呤的停药率更低^[15],两者不良事件发生率相似^[10]。1项全人群前瞻性观察性队列研究报告度普利尤单抗停药率最低(13.7%),其次是环孢素(46.2%)和甲氨蝶呤(30.8%)^[12]。儿童AD患者,度普利尤单抗相较于常规治疗方案严重不良事件发生率较低^[14]。Paller等^[14]分析了6~11岁儿童使用度普利尤单抗16周后的不良事件与严重不良事件发生率,安慰剂联合常规治疗组(73.3%)不良事件发生率高于度普利尤单抗联合常规治疗组(度普利尤单抗300 mg 每4周1次联合常规治疗为65.0%;100/200 mg 每2周1次联合常规治疗为67.2%);严重不良事件发生率安慰剂联合常规治疗组(1.70%)与度普利尤单抗联合常规治疗组(300 mg 每4周1次联合常规治疗为1.70%;100/200 mg 每2周1次联合常规治疗为0%)类似。

药品监督管理部门监测报告方面,中国、美国、欧洲、加拿大和日本等国家的药品监督管理部门网站中暂未检索到度普利尤单抗治疗AD的安全风险信息,亦无已知的药物相互作用。

2.2.2 有效性 检索PubMed、中国知网等数据库,检索采用主题词与自由词相结合的方式,检索词包括度普利尤单抗注射液、特应性皮炎、常规治疗、环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、效果、皮损严重程度评价表中采用特应性皮炎积分指数(scoring of atopic dermatitis, SCORAD)、湿疹面积和严重程度指数评分(eczema area and severity index, EASI)、研究者的全球皮肤清晰/几乎清晰评估(investigator's global assessment of clear/almost clear skin, IGA0/1)等。初步检索获得126篇相关文献,逐层筛选后共纳入2项研究^[10,15],临床试验^[10]与meta分析各1项^[15]。

成人患者中,度普利尤单抗相较于常规治疗方案在改善临床体征(IGA0/1、EASI-50/75)方面具有更好的有效性。Blauvelt等^[10]报告在成人患者中,16周时,度普利尤单抗每4周1次联合常规治疗(39%)、度普利尤单抗每2周1次联合常规治疗(39%)患者达到0/1比例大于安慰剂联合常规治疗(12%);EASI-75患者比例分别为64%、69%和23%。

儿童患者中,meta分析结果显示,度普利尤单抗相较于常规治疗方案,在青少年患者中,度普利尤单抗降低SCORAD更多($MD=-34\%$, $95\%CI:-43.74\%~-24.26\%$);达到EASI-50的患者比例更高($RR=4.71$, $95\%CI:2.64~8.40$),差异有统计学意义^[15]。

在临床指南推荐情况方面,共检索到中国、欧洲、美国、澳大利亚等11个国家或地区权威机构或行业协会发布的皮肤科指南,均推荐使用度普利尤单抗和常规治疗方案。欧洲指南给予了度普利尤单抗用于局部治疗效果不理想而系统治疗不推荐使用的中重度AE患者较高的推荐等级^[16];美国和澳大利亚的指南虽未给予明确的推荐等级,但均推荐其作为一线治疗方案^[11-12]。我国2020年发布的《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》^[5]中同样将度普利尤单抗作为重度患者短期使用的推荐用药。

2.2.3 经济性 在经济性方面,检索获得61篇文献,逐层筛选后纳入4项研究^[13,17-19]。其中3项研究基于决策树-马尔科夫模型评估度普利尤单抗与常规治疗方案的经济性^[13,17-18],1项研究构建了马尔科夫模型比较了度普利尤单抗和常规护理的成本-效用^[19]。4项研究均认为度普利尤单抗在治疗中重度AD相较于常规治疗方案的增量成本-效果比低于阈值。4项研究中,有2项研究基于意大利国家医疗保健服务^[13,18],另2项研究基于美国付款人群^[17,19]。敏感性分析均证实了上述分析结果的稳健性。

检索英国、澳大利亚和加拿大关于特应性皮炎的卫生技术评估报告,发现这3个国家或地区均推荐了度普利尤单抗;经济性模型显示,度普利尤单抗单用或联合常规治疗与常规治疗方案相比都更具经济性^[20]。基于中国卫生体系开展的成本-效果分析结果见表2,儿童、青少年及全人群的增量成本-效果比均低于我国2022年的人均GDP(85 698元)。

2.2.4 创新性 药物机制方面,根据药品说明书、公开发表的文献,度普利尤单抗可降低2型炎症的病理反应。研究表明,IL-4和IL-13是导致2型炎症的关键细胞因子,度普利尤单抗可直接竞争性结合IL-4和IL-13受体,抑制IL-4和IL-13的信号传导,与环孢素、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤作用机制不同^[21]。度普利尤单抗皮下给药后,生物利用度约为64%^[22]。

在专利价值和技术国产化方面,度普利尤单抗生

表 2 度普利尤单抗对比常规治疗方案成本-效果分析

人群	度普利尤单抗	常规治疗方案	增量
儿童			
总成本(元)	645 388	502 943	142 445
效果(QALYs)	12.34	8.36	3.98
ICER	—	35 822	—
青少年			
总成本(元)	675 798	562 279	113 519
效果(QALYs)	12.32	7.15	5.17
ICER	—	21 978	—
全人群			
总成本(元)	727 155	538 927	188 228
效果(QALYs)	10.06	5.99	4.08
ICER	—	46 165	—

注:QALYs 表示质量调整生命年;ICER 表示增量成本-效果比;—表示无数据

物制品活性成分的序列结构专利及生物制品医疗用途专利仍处在保护期内,具有较好的专利价值。国内尚未有度普利尤单抗的国产仿制药登记上市,技术国产化仍然存在一定困难。

2.2.5 适宜性 在给药便利性方面,目前国内批准上市的度普利尤单抗有 300 mg(2 mL)和 200 mg(1.14 mL)两种规格且均配备预充注射器,经培训后可供诊所或家庭自行使用。患者用药前无需筛查,用药后无需进行治疗药物监测、每 2 周或 4 周 1 次的用药方案提高了患者用药依从性。在医疗保险目录方面,度普利尤单抗被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022 年)》。

2.2.6 可及性 在药品价格水平方面,查询各国药品监督管理部门网站数据发现,度普利尤单抗[规格为 300 mg(2 mL)]在中国的售价低于日本、韩国、澳大利亚、美国、法国、意大利。

在可负担性方面,度普利尤单抗组的年治疗费用高于常规治疗方案。依据药品说明书用法用量(给药 16 周),度普利尤单抗治疗 AD 的费用,医疗保险报销后成人患者需自付 7833.51 元(按 2021 年我国平均实际报销比例 68.7% 计算),儿童需自付 4351.95~5743.18 元,见表 3。

2.2.7 德尔菲法结果 结果显示,度普利尤单抗在治疗成人 AD 患者(8.0384 分)和儿童 AD 患者(8.3375 分)的综合评分相比常规治疗方案更高,各维度评分亦高于常规治疗,具有较优的临床综合价值,见图 1~2。

3 讨论

本研究以《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》为基础,临床需求为导向,选择对度普利尤单抗与常规治疗方案进行临床综合评价。结果显示,不论是成人患者还是儿童患者,度普利尤单抗在安全性、有效性、经济性、创新性和适宜性等 5 个维度均优于常规治疗方案;在可及性方面,度普利尤单抗主要在我国三级医疗机构配备,在基层医疗机构的可获得性有待提高。德尔菲法结果表明,度普利尤单抗除可及性外其余各项指标均优于常规治疗方案。进一步证明,度普利尤单抗具有较高的临床综合价值。

本研究具有一定的局限性。首先,本研究仅纳入了中英文文献,未纳入其他语种发表的研究,存在研究遗漏的可能性;其次,由于缺乏常规治疗方案与生物制剂的随机对照试验,已有的研究对照组大多为安慰剂,本文将度普利尤单抗的疗效和安全性与常规治疗方案对比分析存在一定的不确定性。值得指出的是,本研究是对已发表文献资料的整合分析,未来还

表 3 治疗特应性皮炎各类药品的可负担性情况

药物	患者自付费用(元)	自付费用占全国居民人均可支配收入比例(%)	自付费用占城镇居民人均可支配收入比例(%)	自付费用占乡村居民人均可支配收入比例(%)
度普利尤单抗				
成人	7833.51	21.24	15.89	38.91
儿童	4351.95~5743.18	11.80~11.57	8.83~11.65	21.62~28.53
甲氨蝶呤片	136.72~205.08	0.37~0.56	0.28~0.42	0.68~1.02
环孢素	688.29~1376.58	1.87~3.73	1.40~2.79	3.42~6.84
硫唑嘌呤	468.40~702.61	1.27~1.90	0.95~1.43	2.33~3.49

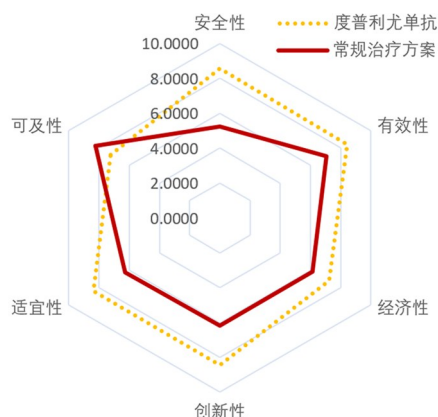


图1 度普利尤单抗用于成人患者的临床综合评价指标得分

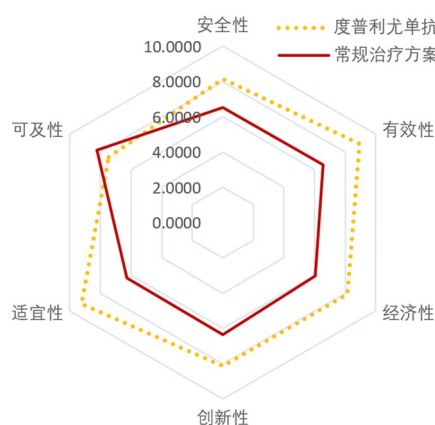


图2 度普利尤单抗用于儿童患者的临床综合评价指标得分

需要结合真实世界数据进一步评估度普利尤单抗临床应用价值。

【参考文献】

- [1] 邓维,苏伟,李倩,等.度普利尤单抗治疗以泛发结节性痒疹为主要表现的儿童中重度特应性皮炎的疗效及安全性分析[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(3):308-313.
- [2] 孙彩虹,顾恒.特应性皮炎的流行病学特征[J].中国医学文摘(皮肤科学),2016,33(2):101-106.
- [3] 束敏,刘枫,赵佳佳,等.特应性皮炎伴发过敏相关疾病的研究进展[J].皮肤病与性病,2020,42(4):496-498.
- [4] 崔丽霞,刘军麟,刘琨,等.特应性皮炎精神心理合并症的研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(7):812-815.
- [5] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组,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.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会皮肤性病学分会,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.
- [7] 中华人民共和国卫生健康委员会.国家基本药物目录(2018年版)[EB/OL].(2018-10-25)[2023-05-01].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [8] Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(6):1519-1531.
- [9] 车丹丹,狄正鸿.特应性皮炎的治疗进展[J].医学综述,2019,25(18):3634-3640.
- [10] Blauvelt A, Marjolein de BW, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10086):2287-2303.
- [11] 中华人民共和国卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL].(2021-07-29)[2023-05-12].<http://wsjkw.hebei.gov.cn/zcfg2/380991.jhtml>.
- [12] Bosma AL, Ouwerkerk W, Heidema MJ, et al. Comparison of real-world treatment outcomes of systemic immunomodulating therapy in atopic dermatitis patients with dark and light skin types[J]. JAAD Int, 2022, 10:14-24.
- [13] Fanelli F, Pedone MP, Serra A, et al. PBI11 cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adolescent patients in Italy[J]. Value in Health, 2022, 25(1):S42.
- [14] Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5):1282-1293.
- [15] Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines [J]. Allergy, 2021, 76(1):45-58.
- [16] Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JL, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in Scoring atopic dermatitis outcomes in paediatric patients with atopic dermatitis [J]. Acta Derm venereol, 2022, 102:726.
- [17] Kuznik A, Bégo-Le-Bagousse G, Ile, 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.
- [18] Costanzo A, Furneri G, Bitonti R, et al. Analisi costo-utilità di dupilumab per il trattamento della dermatite atopica grave negli adulti in Italia [J]. Glob Reg Health Technol Assess, 2020, 7(1):57-65.
- [19] 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.
- [20] Weidinger A, Apfelbacher C. A critical appraisal and implications of the new National Institute for Health and Care Excellence guideline on dupilumab for treating moderate-to-severe atopic eczema[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(3):435-437.
- [21] D'Ippolito D, Michele P. Dupilumab (Dupixent): an interleukin-4 receptor antagonist for atopic dermatitis [J]. P T, 2018, 43(9):532-535.
- [22] Gandhi I, Abreu DR, Gadgil S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(22):2078-2092.

收稿日期:2023-06-12

本文编辑:杨昕