

# 克立硼罗软膏

协议期内新增适应症：**治疗3月龄-2岁婴儿**轻度至中度特应性皮炎  
(新增人群仅占**1%**)

企业：辉瑞投资有限公司

## 克立硼罗软膏

协议期内新增适应症：治疗3月龄-2岁轻度至中度特应性皮炎**婴儿**患者

1

药品基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性

# 基本信息 (1/2) 婴儿仅占全部患者人群 **1%**，但婴儿**疾病负担重**、且**缺乏安全性良好的外用治疗药**

## 婴儿期特应性皮炎疾病负担重

### 皮损程度更高

- **多形性表现**：同时分布在面部、四肢伸侧、躯干等弯曲褶皱处<sup>1</sup>
- **更易出现急性期皮损**：婴儿患者通常易呈现**不明确的红斑水肿、水疱、严重脱皮和分泌物渗出**

### 更易进展为高危

- 婴儿期发病患者未及时治疗，更易持续发病，进展至成年并发展为**最高风险人群**<sup>3</sup>

### 更易发生过敏性共患病或并发症

- 婴儿特应性皮炎患者，3.7%合并**哮喘**、28%合并**过敏性鼻炎/结膜炎**<sup>21</sup>
- 特应性皮炎导致**皮肤金黄色葡萄球菌数量增加**，可**合并脓包疮**<sup>21</sup>

### 严重影响生活质量

- 患儿**严重瘙痒导致睡眠障碍**<sup>4</sup>
- 患儿照护者更易发生**睡眠障碍、焦虑**，影响工作、增加**经济负担**<sup>4</sup>

3月龄-2岁轻中度特应性皮炎患者仅占全部患者人群的**1%**  
新增适应症人群的**医保基金影响非常有限**

## 未满足需求：

## 婴儿患者缺乏安全的外用治疗药物

### 存在严重安全性不良事件

- 糖皮质激素 (TCS)：长期使用会导致**局部和全身性不良事件** (如皮质醇增多症、生长迟缓等)<sup>5</sup>
- 钙调神经磷酸酶抑制剂 (TCI)：导致更多的**皮肤灼热、及全身性不良事件**<sup>6</sup>

### FDA黑框警告

- 经TCI (如吡美莫司) 治疗患儿后发生**恶性肿瘤** (淋巴瘤、白血病、皮肤恶性肿瘤等)<sup>7</sup>



## 基本信息 (2/2) 新增适应症: 3月龄-2岁婴幼儿轻中度特应性皮炎患者的局部外用治疗

通用名	克立硼罗软膏
注册规格	30g/支 (仅上市销售规格, 原谈判主规格); 60g/支、2.5g/支 (未上市销售, 无上市销售计划)
适应症	<b>新增适应症: 3月龄-2岁婴幼儿轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗</b> 目录内适应症: 2岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗
现行医保目录的 医保支付范围	限2岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗
用法用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 将一薄层克立硼罗软膏涂于患处, 每日2次。达到临床效果后可减为每日一次。</li> <li>• 【用量】根据三级医疗机构儿童用药指导原则<sup>22</sup>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 3月龄-2岁: 18.9g克立硼罗软膏/月, 即0.63支/月</li> <li>➢ 2岁-18岁: 45g克立硼罗软膏/月, 即1.5支/月</li> <li>➢ 18岁以上: 60g克立硼罗软膏/月, 即2支/月</li> </ul> </li> </ul>
中国大陆首次上市时间	2020年7月
新增适应症获批时间	2023年8月1日
全球首个上市国家/地区 及上市时间	美国, 2016年12月
目前大陆地区同通用名上市情况	<b>无 (独家)</b>
是否为OTC药品	否
大陆地区发病率/年发病 患者总数	3月龄-2岁轻中度特应性皮炎患者仅占全部患者人群的 <b>1%</b>

### 建议参照药: 吡美莫司乳膏

参照药选择理由:

#### 1. 适应症一致:

- 目录内仅吡美莫司与克立硼罗一致, 均获批具有3月龄-2周岁适应症婴幼儿轻中度特应性皮炎外用治疗适应症。

#### 2. 临床应用广泛:

- 吡美莫司乳膏是目前我国3月龄-2岁婴幼儿轻中度特应性皮炎患者临床应用最广泛药品

#### 3. 指南推荐:

- 均推荐用于轻中度儿童特应性皮炎外用治疗药物。



#### 与建议参照药相比:

##### • 更安全:

- ① 无黑框警告, 不会引发恶性肿瘤<sup>9</sup>;
- ② 无全身性不良事件<sup>9</sup>;
- ③ 不受免疫受损限制、不受治疗方案限制

##### • 更强效:

- ① ISGA\*改善几率更大 (优势比=2.03)<sup>8</sup>
- ② 分子量更小, 更好渗透皮肤, 实现更深度抗炎<sup>9-11</sup>
- ③ 更适合亚洲患者及各类皮损患者

\*ISGA: 研究者静态整体评估; ISGA=0: 完全消除; ISGA=1: 几乎消除

# 安全性

外用**非激素**制剂，**安全耐受** (不良反应均 < 4%)，与**建议参照药**相比**无黑框**、**无恶性肿瘤**发生风险

## 婴儿患者安全耐受

- 克立硼罗软膏是首个用于3月龄-2岁婴儿轻中度特应性皮炎的**外用非激素**靶向PDE-4抑制剂，更安全耐受
- 克立硼罗治疗3月龄-2岁轻中度特应性皮炎婴儿**安全性良好**，治疗相关不良事件发生率全部均<4%，且**98.9%**为**轻/中度**<sup>12</sup>。
- 不良反应发生率更低**：三期临床研究证实，与赋形剂相比，使用克立硼罗软膏婴儿呈现**更低**的**总体全因不良事件发生率** (26.7% vs. 36.3%)、**治疗相关不良事件发生率** (1.5% vs. 3%)、**及因不良事件停药比例** (0.7% vs. 2.2%)<sup>13</sup>。
- 最常见不良反应为：用药部位疼痛 (3.6%)、用药部位不适 (2.9%)、红斑 (2.9%)<sup>12</sup>。

## 弥补医保目录内婴儿外用药安全性不足

	克立硼罗软膏	TCI (建议参照药)	TCS (其他同类)
获批婴儿适应症	3月龄-2岁 <sup>9</sup>	仅吡美莫司有 <sup>10</sup>	大部分婴儿慎用 (无婴儿安全性研究)
说明书黑框警告	<b>无黑框警告</b> <sup>9</sup> (不存在恶性肿瘤风险)	<b>有FDA黑框警告</b> <sup>7</sup> (恶性肿瘤风险 <b>增加35%</b> )	无黑框警告
局部不良事件	用药部位疼痛/不适 <sup>9</sup> <b>发生率&lt;4%</b> <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤感染 (毛囊炎)，发生率&gt;10%</li> <li>用药部位烧灼 (&gt;10%)</li> <li>鼻炎息肉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤萎缩</li> <li>反弹性皮炎</li> <li>毛细血管扩张</li> <li>纹状和色素沉着</li> </ul>
全身性不良事件	<b>无全身性不良事件</b> <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腹泻</li> <li>发热</li> <li>上呼吸道感染</li> <li>咳嗽</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制</li> <li>生长迟缓</li> <li>库欣综合征</li> </ul>

TCI: 钙调神经磷酸酶抑制剂  
TCS: 糖皮质激素

# 有效性 (1/2) 快速起效、更强效改善皮损、助力屏障修复、减少复发

## 快速起效、更强效改善皮损

- **3小时**快速达峰<sup>12</sup>
- 与建议参照药相比，克立硼罗**分子量更低**，更好渗透至皮肤真皮层，**ISGA改善几率更大** (优势比=2.03)<sup>11</sup>
- 显著**降低婴儿患者皮损面积和严重程度指数** (EASI评分第15天较基线改善**49.6%**、第29天改善**57.5%**)<sup>12</sup>

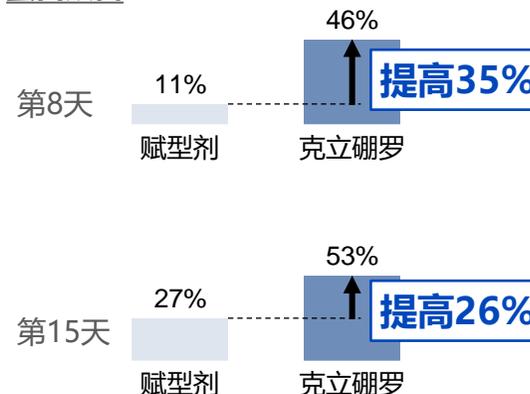


- **适合亚洲婴儿**: 亚裔婴儿ISGA清除/几乎清除比例比白人和黑人更高<sup>14</sup>

## 助力屏障修复

- 将**皮损部位蛋白组**逆转为正常**皮肤蛋白组**，助力屏障修复<sup>15</sup>
- **整体蛋白改善情况更高** (第8天改善**提高34.8%**、第15天改善**提高26.1%**)，实现**更强的皮肤屏障修复**效果<sup>15</sup>

### 蛋白改善



## 减少复发

- **降低复发次数和复发天数** (发作次数**降低30%**，未发作天数**增加17%**)<sup>13</sup>



**有效性 (2/2)** 获国内外权威指南**一致推荐**，用于**3月龄-2岁**轻中度特应性皮炎婴儿外用治疗

<p><b>权威指南 一致推荐 治疗3月龄-2周岁 婴儿轻中度特应性 皮炎</b></p>	指南名称	发布年	发布地区	推荐内容
	《特应性皮炎外用制剂合理应用及患者指导专家共识》 <sup>16</sup>	2022年	中国	2%克立硼罗软膏治疗3月龄-2岁患儿的安全性和有效性良好。
	《中国台湾儿童特应性皮炎诊断和治疗指南》 <sup>17</sup>	2022年	中国台湾	指南证实克立硼罗软膏治疗3月龄-2岁婴儿轻度-中度特应性皮炎的安全性和有效性。克立硼罗软膏可以作为TCI的替代品。
	《儿童特应性皮炎基层诊疗指南》 <sup>18</sup>	2023年	中国	推荐使用克立硼罗软膏对中度特应性皮炎患儿进行维持治疗。
《美国特应性皮炎临床指南2023》 <sup>19</sup>	2023年	美国	推荐使用克立硼罗软膏作为轻中度特应性皮炎患者的外用治疗。	

<p><b>药品审评报告 证实治疗婴儿 特应性皮炎 安全有效</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>克立硼罗软膏治疗3月龄-2岁婴儿轻中度特应性皮炎的临床注册研究与之前≥2岁受试者进行的研究中观察<b>疗效一致</b>。</li> <li>主要终点52周内克立硼罗组<b>无复发维持持续时间</b>和<b>无复发维持比例</b>显著<b>高于</b>赋形剂组。</li> <li><b>亚洲和中国人群</b>观察总体相似趋势，但数值<b>优于</b>总体人群。</li> </ul>
--	--

# 创新性

全球**首个**治疗轻中度特应性皮炎的**PDE-4靶向外用**药，强效治疗**婴儿**患者



全球**首个**获批应用于**3月龄至2周岁**婴儿轻中度特应性皮炎患者的**外用PDE-4抑制剂**



纳入中国《**第二批临床急需境外新药名单**》<sup>20</sup>

## 主要创新机制

全球**首个**外用**PDE-4抑制剂**  
结构中含**硼原子**



提升  
有效性

- ✓ **含硼原子**：选择性结合PDE-4酶活性位点，直接抑制皮肤免疫细胞内PDE-4活性，进而**抑制**促炎细胞因子产生，**广泛抗炎**
- ✓ **减少Th2、Th1和Th17细胞释放因子和趋化因子**：发挥抗炎作用，并可**改善皮肤屏障功能**

分子量**小**



提升  
有效性  
安全性

- ✓ 更易渗透至**皮肤真皮层**，达到**深度抗炎**效果<sup>11</sup>
- ✓ 对于亚洲人群通常出现的**角化增生形皮损**具有**独特优势**，吸收后快速代谢为**无活性代谢产物**，系统暴露吸收量少，**安全性良好、可耐受**

软膏剂型



提升  
有效性

- ✓ 有助于**减少**婴儿患者**经表皮失水**，起到**封包**和**抵御外界刺激**作用
- ✓ 与建议参照药相比，更有利于**皮肤胶原恢复正常稳态**

不含**激素**



提升  
安全性

- ✓ **更安全耐受**，**无激素相关**局部或系统性不良事件出现
- ✓ **唯一**获批应用于**3月龄-2周岁**婴儿特应性皮炎患者的外用**不含激素靶向PDE-4抑制剂**

# 公平性

新增适应症的婴儿人群仅占全部患者**1%**，基金影响**非常有限**，契合国家**儿童用药保障**



## 对公共健康的影响

- **婴儿期特应性皮炎疾病负担重**，严重影响患儿及照护家庭生活和工作质量
- 我国婴儿最早在出生后第二个月内发病，**第三个月达峰**
- 婴儿期特应性皮炎更易出现急性期皮损，**严重影响**婴儿和照护者的生活质量和工作



## 符合“保基本”原则

- 符合**婴儿患者的安全用药原则**，契合**国家儿童用药保障**、满足婴儿患者基本治疗需求落实《中国儿童发展纲要》<sup>25</sup>推进儿童医疗卫生服务高质量发展，更好**满足儿科基本用药需求**
- 克立硼罗软膏纳入《**第二批临床急需境外新药名单**》<sup>24</sup>
- **不含激素，更安全耐受**：符合国家谨慎选择儿童糖皮质激素用药相关原则<sup>23</sup>



## 弥补目录短板

- **首个**治疗婴儿轻中度特应性皮炎患者的**靶向外用**药
- **填补**婴儿**轻中度特应性皮炎靶向外用**药空白
- **弥补**目录内传统治疗药物（如建议参照药）治疗婴儿特应性皮炎患者的**严重安全性不足**（如黑框警告致癌风险、全身性严重不良反应等）



## 临床管理便利

- 婴儿患者仅占全部患者人群**1%**，医保基金影响**非常有限**
- 轻中度特应性皮炎有**明确的诊断标准**、**清晰的评分方法**、**规范的治疗路径**<sup>9</sup>，婴儿患者人数非常有限且可控，**不易滥用**。

# 参考文献

1. Langan SM, et al. Lancet. 2020;396(10247):345–60.
2. Guo Y, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(8):1569–76.
3. Bieber T, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go?[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017, 139(4): S58-S64.
4. Yang E J, et al. The impact of pediatric atopic dermatitis on families: a review[J]. Pediatric dermatology, 2019, 36(1): 66-71.
5. Carr W W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations[J]. Pediatric Drugs, 2013, 15(4): 303-310.
6. Abędź N, et al. Postepy Dermatol Alergol. 2019 Dec;36(6):752-759.
7. FDA. <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/aap-news-fda-updates>, accessed August 14, 2023.
8. Thom H, et al. 2021 EAACI Hybrid Congress. Abstract 729.
9. 克立硼罗软膏说明书
10. 吡美莫斯说明书
11. Demurtas A, et al. Biomedical Shromatoaraptu. 2019;33(1):e4664
12. Schlessinger J, et al. Am J Clin Dermatol. 2020 Apr;21(2):275-284.
13. Eichenfield LF, Gower RG, Xu J, Alam MS, Su JC, Myers DE, Sanders P, Vlahos B, Zang C, Lan J, Werth J. Once-Daily Crisaborole Ointment, 2%, as a Long-Term Maintenance Treatment in Patients Aged ≥ 3 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A 52-Week Clinical Study. Am J Clin Dermatol. 2023 Jul;24(4):623-635.
14. Charles Lynde, et al. 2021 EADV Annual meeting, Efficacy and Safety of Crisaborole in Asian Infants With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis in the CrisADe CARE 1 Study, P0265.
15. Kim M, et al. J Am Acad Dermatol. 2023 Apr 11:S0190-9622(23)00542-X.
16. 《特应性皮炎外用制剂合理应用及患者指导专家共识》
17. 《2022年台湾儿童特应性皮炎的诊断与治疗》
18. 《2023年儿童特应性皮炎基层诊疗指南》
19. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, Frazier WT, Greenhawt M, Huynh J, Kim E, LeBovidge J, Lind ML, Lio P, Martin SA, O'Brien M, Ong PY, Silverberg JI, Spergel JM, Wang J, Wheeler KE, Guyatt GH; Patient Groups: Global Parents for Eczema Research; Capozza K; National Eczema Association; Begolka WS; Evidence in Allergy Group; Chu AWL, Zhao IX, Chen L, Oykhman P, Bakaa L; AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters; Golden D, Shaker M, Bernstein JA, Greenhawt M, Horner CC, Lieberman J, Stukus D, Rank MA, Wang J, Ellis A, Abrams E, Ledford D, Chu DK. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Mar;132(3):274-312
20. 国家药品监督管理局药品审评中心关于发布《第二批临床急需境外新药名单的通知》
21. Shi M, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011,25 (10) :1206 - 1212.
22. 中国专家调研
23. 中华人民共和国中央人民政府. 卫生部印发糖皮质激素类药物临床应用指导
24. 国家药品监督管理局药品审评中心《关于印发第二批鼓励仿制药品目录的通知》
25. 国务院关于引发《中国儿童发展纲要（2021-2030年）》的通知