

恩替卡韦与阿德福韦酯对慢性乙型肝炎的成本-效果分析

张亚峰, 王 鹏

渭南市中心医院, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 分析恩替卡韦与阿德福韦酯对慢性乙型肝炎的成本-效果。**方法** 将84例慢性乙型肝炎患者随机分为恩替卡韦组40例和阿德福韦酯组44例治疗, 两组均治疗观察12个月。运用药物经济学方法分析其成本-效果(C/E)。**结果** 治疗3个月恩替卡韦组丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率明显高于阿德福韦酯组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗6、12个月两组ALT复常率无明显差异。治疗3、6、12个月恩替卡韦组乙型肝炎病毒(HBV)-DNA转阴率均明显高于阿德福韦酯组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3、6、12个月恩替卡韦组乙型肝炎E抗原(HBeAg)转阴率均明显高于阿德福韦酯组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗12个月恩替卡韦组的ALT复常率、HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率的C/E分别为273.3、352.6、911.0, 阿德福韦酯组分别为194.2、328.6、908.6。将阿德福韦酯组作为参照, 恩替卡韦组HBV-DNA转阴率及HBeAg转阴率的增量成本-效果($\Delta C/\Delta E$)分别为129.7、182.1。**结论** 从短期看, 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效尚可, 药物经济学价值较高, 而恩替卡韦虽然疗效更好, 但疗效与成本尚未达到理想的平衡。

关键词: 慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 阿德福韦酯; 成本-效果分析

中图分类号: R956 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)12-2322-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.039

Cost-effectiveness analysis of different drugs in patients with chronic hepatitis B

ZHANG Yafeng, WANG Peng

Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: **Objective** To analysis the cost-effectiveness analysis of different drugs in patients with chronic hepatitis B. **Methods** 84 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into Entecavir (ETV) group with 40 cases and Adefovir dipivoxil (ADV) group with 44 cases, and pharmacoeconomic analysis of cost effectiveness (C/E) were conducted. **Results** ALT complex rate, HBV-DNA negative rate and HBeAg negative rate after 12 months treatment of the ETV group were 100.0%, 77.5% and 30.0%, and of the ADV group were 100.0%, 59.1% and 13.6%, the HBV-DNA negative rate and HBeAg negative rate between the two groups were statistical significant ($P < 0.05$). The C/E of ALT complex rate, HBV-DNA negative rate and HBeAg negative rate of the ETV group were 273.3, 352.6 and 911.0, and of the ADV group were 194.2, 328.6 and 908.6. ADV group as a reference, the $\Delta C/\Delta E$ of HBV-DNA negative rate and HBeAg negative rate of the ETV group were 129.7 and 182.1. **Conclusions** In the short term, Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B is acceptable, the value of pharmacoeconomics is high, but whether it is the ideal long-term antiviral program remains to be studied.

Key words: chronic hepatitis B; Entecavir; Adefovir dipivoxil; cost-effectiveness analysis

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)是乙型肝炎发生发展的重要驱动因素, 故抗病毒治疗是控制病情的首要策略。现阶段, 抗病毒药物主要有干扰素和核苷类药物。核苷类药物抑制HBV的能力强, 安全性高, 可用于肝功能失代偿患者, 而且口服给药较干扰素注射给药更为方便, 近些年已有多种高效、安全的核苷类药物相继上市, 引起业界的广

泛关注。阿德福韦酯为阿德福韦的前体药物, 能有效抑制HBV DNA复制; 恩替卡韦为脱氧鸟嘌呤核苷类似物, 能特异性针对嗜肝性DNA病毒, 二药均是目前治疗慢性乙型肝炎的一线核苷类药物^[1]。由于抗病毒治疗周期长, 花费大, 所以在选药上要出于安全有效且经济的考虑, 以减轻患者的经济负担。本研究运用药物经济学分析方法对恩替卡韦

收稿日期: 2018-05-08

第一作者: 张亚峰(1966—), 男, 本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学临床药学。Tel: 13609237333 E-mail: zhangyafeng_1966@medicinepap.cn

和阿德福韦酯的成本-效果作了分析,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015年1—12月渭南市中心医院收治的84例慢性乙型肝炎患者,均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]诊断标准,本次治疗前半个月内未接受抗病毒治疗及免疫调节剂治疗,检测肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 2倍正常值,HBV-DNA $10^5 \sim 10^9$,HBeAg、HBsAg阳性超过半年,排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒、酒精性肝病、肝硬化、肾功能损害、恶性肿瘤及妊娠哺乳期妇女。随机将其分为恩替卡韦组40例和阿德福韦酯组44例,恩替卡韦组男17例,女13例,年龄21~65岁,平均年龄(37.9±7.1)岁;阿德福韦酯组男24例,女20例,年龄23~63岁,平均年龄(40.5±9.5)岁;两组年龄、性别分布无统计学差异。

1.2 治疗方法

两组均予相同的基础保肝药物治疗,在此基础上恩替卡韦组予恩替卡韦片(苏州东瑞制药有限公司,批号20140129,规格0.5 mg),0.5 mg/d;阿德福韦酯组予阿德福韦酯片(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,批号30710001,规格10 mg),10.0 mg/d。共治疗观察12个月。

1.3 观察指标

(1)分别在治疗3、6、12个月时检测患者肝肾功能、血清ALT、HBV-DNA定量及HBeAg转阴或血清学转换。

(2)成本的确定,药物经济学成本由直接成本、间接成本、隐性成本组成,由于间接成本和隐性成本难以把握,故忽略不计只考虑直接成本。直接成本主要包括检查和药品费用,而本组挂号费、诊疗费、检查费基本相同,所以只考虑药品费用,恩替卡韦零售价240.0元,阿德福韦酯零售价151.0元,根据公式“药品费用=疗程用量×药品零售价”计算,恩替卡韦组和阿德福韦酯组的药品成本分别为24 597.0、19 423.0元。

(3)成本-效果(C/E),目的是找到一种疗效与成本相平衡的最佳治疗方案,根据公式“总成本/有效率×100%”计算,本文中总成本为药品费用,有效率为复常率或转阴率。

(4)增量成本-效果($\Delta C/\Delta E$),当治疗方案疗效好且成本高时,这时可考虑每增加一个效果单位所需花费的成本,是一个治疗方案相对另一方案对比

而得,根据公式“(A成本-B成本)/(A有效率-B有效率)”计算。

(5)敏感性分析,在药物经济学分析中,样本数、收集数据的时间及区域等多种因素均会对结果的信度和效度产生较大影响,所以有必要进行敏感性分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件分析处理数据,计数资料以率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。

2 结果

2.1 ALT复常率

治疗3个月恩替卡韦组ALT复常率明显高于阿德福韦酯组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗6、12个月两组ALT复常率无明显差异,见表1。

表1 两组治疗后ALT复常率比较

Table 1 Comparison on ALT recurrence rate between two groups after treatment

组别	n/例	复常率/%		
		治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
阿德福韦酯	44	36.4	88.6	100.0
恩替卡韦	40	57.5*	92.5	100.0

与阿德福韦酯组治疗3个月时比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ADV group after three months treatment

2.2 HBV-DNA转阴率

治疗3、6、12个月恩替卡韦组HBV-DNA转阴率均明显高于阿德福韦酯组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗后HBV-DNA转阴率比较

Table 2 Comparison on HBV-DNA negative rate between two groups after treatment

组别	n/例	HBV-DNA转阴率/%		
		治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
阿德福韦酯	44	18.2	43.2	59.1
恩替卡韦	40	32.5*	62.5*	77.5*

与阿德福韦酯组治疗同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ADV group at same time after treatment

2.3 HBeAg转阴率

治疗3、6、12个月恩替卡韦组HBeAg转阴率均明显高于阿德福韦酯组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗后 HBeAg 转阴率比较

Table 3 Comparison on HBeAg negative rate between two groups after treatment

组别	n/例	HBeAg 转阴率/%		
		治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
阿德福韦酯	44	0	6.8	13.6
恩替卡韦	40	10.0*	22.5*	30.0*

与阿德福韦酯组治疗同期比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs ADV group at same time after treatment

2.4 两组成本-效果分析

治疗12个月,阿德福韦酯组 ALT 复常率和 HBV-DNA 转阴率的 C/E 低于恩替卡韦组,而 HBeAg 转阴率的 C/E 高于恩替卡韦组。将阿德福韦酯组作为参照,恩替卡韦组 HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为 129.7、182.1。见表4。

2.5 敏感性分析

对价格因素进行敏感性分析,假设2中药物的价格均在目前的基础上下调10%,ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率的成本-效果分析与表4基本一致,见表5。

表4 两组成本-效果分析比较

Table 4 Cost effectiveness analysis and comparison between the two groups

组别	n/例	ALT 复常率成本-效果				HBV-DNA 转阴率成本-效果				HBeAg 转阴率成本-效果			
		C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
阿德福韦酯	44	19 423.0	100.0	194.2	—	19 423.0	59.1	328.6	—	19 423.0	13.6	1428.2	—
恩替卡韦	40	27 330.0	100.0	273.3		27 330.0	77.5	352.6	129.7	27 330.0	30.0	911.0	182.1

表5 敏感性分析

Table 5 Sensitivity analysis

组别	n/例	ALT 复常率成本-效果				HBV-DNA 转阴率成本-效果				HBeAg 转阴率成本-效果			
		C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
阿德福韦酯	44	17 480.7	100.0	174.8	—	17 480.7	59.1	295.7	—	17 480.7	13.6	1 258.3	—
恩替卡韦	40	24 597.0	100.0	245.9		24 597.0	77.5	317.3	124.2	24 597.0	30.0	819.9	191.4

3 讨论

抗病毒核苷类药物在近年的发展很快,包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦在内的几种核苷类药物已在我国上市并广泛用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗,其抗病毒的机制主要为:(1)可抑制 HBVDNA 逆转录酶活性,抑制逆转录过程;(2)磷酸化后可竞争性结合 DNA 链 3'-OH 基团产生无复制功能的模板,阻止 HBVDNA 链复制^[3]。治疗的总体目标为:长时间有效地抑制 HBV 复制,延缓肝细胞炎症坏死及肝纤维化,防止并发症出现。

拉米夫定因耐药率较高已被建议退出临床一线用药^[4]。阿德福韦酯是具有双酯结构的阿德福韦前体药物,阿德福韦具有广泛的抗病毒活性,但口服生物利用度不到12%,而阿德福韦酯的口服生物利用度可达32%~45%。研究证明,阿德福韦酯对 HBeAg 阳性的乙型肝炎的疗效确切,同时耐药突变率低^[5]。研究还发现,阿德福韦酯除了具有显著的

抗野生型 HBV 外,还对感染拉米夫定耐药病毒株及人免疫缺陷病毒(HIV-1)有较强的抑制作用^[6]。恩替卡韦为新一代口服抗 HBV 药物,研究发现,与拉米夫定和阿德福韦比较,其对 HBVDNA 聚合酶的抑制作用明显增强^[7]。体外试验表明,与天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷比较,恩替卡韦三磷酸盐对 HBVDNA 聚合酶的亲和力更好,而且对病毒复制的抑制能从三个环节上发挥作用^[8]。我国的临床试验显示,恩替卡韦抗病毒的疗效优于拉米夫定和阿德福韦酯,而且对早慢性乙型肝炎患者出现的早期肝纤维化及肝硬化有逆转作用^[9]。

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗周期长,除了药物的疗效外,药物费用也是需考虑的一个方面,对于慢性乙型肝炎患者来说,长期积累的治疗费用是个沉重的负担。从本研究看,恩替卡韦确实能显著提升疗效,但费用也高,ALT 复常率和 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率的 C/E 高于阿德福韦酯,以阿德

福韦酯为参照,HBV-DNA转阴率及HBeAg转阴率的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为129.7、182.1,说明每增加1个疗效单位需多花费129.7元、182.1元。从短期看,阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效尚可,药物经济学价值较高,而恩替卡韦虽然疗效更好,但疗效与成本尚未达到理想的平衡。闫泰山等^[10]研究也指出,从药物经济学角度考虑,阿德福韦酯是治疗慢性乙型肝炎较理想的方案。

值得注意的是,恩替卡韦能更快使ALT复常及HBV-DNA、HBeAg转阴,缩短了疗程,而阿德福韦酯则需更长的治疗时间,所以费用也会随之增加,而且还可能因用药时间延长而出现耐药,耐药会使HBV变异。前有研究已证明,拉米夫定的耐药率最高,恩替卡韦最低^[11]。照此看来,从长远考虑,阿德福韦酯的药物经济学价值并不一定高,而高效、低耐药的恩替卡韦可能反而更为经济,适合长期抗病毒治疗。有待进一步研究。

参考文献

- [1] 赫晓林,黄建炜,许瑞安,等.HBV病毒复制机制及慢性乙型肝炎药物靶点[J].中国药理学通报,2015(2): 152-156.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华内科杂志,2011,50(2): 168-179.
- [3] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015年更新[J].临床肝胆病杂志,2015,31(8): 1185-1192.
- [4] 喻剑华,施军平,武静,等.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较[J].中华肝脏病杂志,2011,19(2): 88-92.
- [5] 李娜,苟卫,崔伟丽.替比夫定联合阿德福韦酯与PEG-IFN联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果比较[J].临床肝胆病杂志,2016,32(9): 1714-1716.
- [6] 欧阳仁杰,叶晓光.核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价[J].中华肝脏病杂志,2015,23(1): 28-33.
- [7] 李伟,张大志.替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者对肾脏功能影响的比较[J].中华肝脏病杂志,2015,23(6): 407-411.
- [8] 卢婷,宋玉霞,李成忠.核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清磷变化及其相关影响因素分析[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2): 168-171.
- [9] Brouwer W P,王欢,赵旭.一项关于恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的多中心随机对照研究[J].临床肝胆病杂志,2015(1): 37.
- [10] 闫泰山,孙为鹏,刘杰.恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(17): 1499-1501.
- [11] 庄辉,翁心华.核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J].中华肝脏病杂志,2013,21(1): 1-8.