

## 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的快速卫生技术评估

孔滢,肖劲娜,胡智,何礼标,刘立立,万露,胡锦芳,周颖\*

南昌大学第一附属医院 药学部,南昌 330006

**【摘要】目的** 评估恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的有效性、安全性和经济性。**方法** 计算机检索the Cochrane Library、Science Direct、PubMed、Embase、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯等相关数据库和有关卫生技术评估网站,收集并分析从数据库建库至2023年8月恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的研究文献。2名研究者通过相应标准进行质量评价,并对所得结果进行综合分析。**结果** 共纳入33篇文献,其中卫生技术评估报告1篇,系统评价/meta分析25篇,经济学分析7篇。评估结果显示,在有效性方面,恩替卡韦HBV-DNA阴转率、ALT复常率均优于阿德福韦酯,恩替卡韦对预防HBV再激活效果良好。在安全性方面,恩替卡韦不良反应一般较为轻微,总体不良反应发生率较低,与同类其他药物如拉米夫定和阿德福韦酯等相比无显著差异。在经济性方面,与未进行抗病毒药物治疗相比,口服恩替卡韦具有更好的经济性,相较于联合用药策略,恩替卡韦单药治疗更具有经济性优势。**结论** 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的有效性、安全性和经济性。

**【关键词】** 恩替卡韦;慢性乙型肝炎;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2024)02-0055-08

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.011

### Rapid health technology evaluation of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B

KONG Ying, XIAO Jin-na, HU Zhi, HE Li-biao, LIU Li-li, WAN Lu, HU Jin-fang, ZHOU Ying\*

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effectiveness, safety, and economics of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** The Cochrane Library, Science Direct, PubMed, Embase, SinoMed, CNKI, Wanfang Data, VIP databases, and health technology assessment websites were searched by computer. The literature on entecavir for the treatment of chronic HBV infection was collected and analyzed from the inception of the database until August, 2023. Two researchers evaluated the quality according to the corresponding criteria and conducted a comprehensive analysis of the obtained results. **Results** A total amount of 33 literature entries were included in this study, including 1 HTA report, 25 systematic reviews/meta-analyses, and 7 pharmacoeconomic studies. In terms of effectiveness, the HBV-DNA negative conversion rate and ALT normalization rate of entecavir were better than those of adefovir, and entecavir had an excellent effect on preventing HBV reactivation. In terms of safety, the adverse reactions of entecavir were generally mild, and the overall incidence were low, there existed no significant difference compared with other drugs such as lamivudine and adefovir. In terms of pharmacoeconomics, compared with patients without antiviral drug treatment, oral entecavir had a better cost performance, and entecavir monotherapy had more economic advantages compared with combination with other therapeutic drugs. **Conclusion** For chronic hepatitis B treatment, entecavir can achieve excellent outcomes with a low safety risk and decent cost-effectiveness.

基金项目:重大新药创制科技重大专项(2020ZX09201027)

\*通信作者:周颖,博士,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:zyyiva@163.com

**[Key words]** entecavir; chronic hepatitis B; effectiveness; safety; economics; rapid health technology assessment

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是临床常见的感染性疾病,疾病进展可导致肝硬化、肝癌;病原体为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)。抗HBV药物治疗是CHB最常规的治疗方式。恩替卡韦是临床用于抗HBV感染的首选药物之一<sup>[1]</sup>。恩替卡韦能明显降低HBV复制速度,减缓肝脏的炎症反应<sup>[2]</sup>,长期治疗能够降低肝硬化及肝癌的发生率,降低肝脏相关和全因病死率<sup>[3]</sup>。本研究利用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)技术,探讨恩替卡韦在HBV感染人群中应用的有效性、安全性和经济性,为临床应用提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

纳入恩替卡韦治疗CHB有效性、安全性及经济性研究。纳入标准:①干预措施,观察组采用恩替卡韦单药或联合用药,对照组为抗HBV药物;②研究类型,公开发表的HTA报告、系统评价(systematic review, SR)/meta分析、药物经济学研究。排除标准:①重复发表的文献;②不能获取全文或信息数据获取不完全的文献;③基础研究如细胞、动物实验等。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索** 以entecavir、chronic hepatitis B及相应的中文恩替卡韦、慢性乙型肝炎作为检索词,计算机检索the Cochrane Library、Science Direct、PubMed、Embase、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯等相关数据库和国际卫生技术评估协会网站、国际卫生技术评估机构网站等;此外,还用Google Scholar等搜索引擎检索作为补充。检索时间为数据库建库至2023年8月,语种限定为英文和中文。

**1.2.2 资料提取** 由2名研究者独立按照纳入和排除标准对文献进行筛选,根据事先制订的表格提取信息,并进行交叉对比,若出现分歧,则与第3名研究者进行协商解决。

**1.2.3 质量评价** 筛选出的方法学质量按照相应的文献类型进行评价:HTA报告选择HTA报告清单;

SR/meta分析采用AMSTAR II量表,文献质量等级分为高、中、低和极低4个等级;经济学研究采用CHEERS 2022量表评价。

**1.2.4 观察指标** 有效性指标:HBV-DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、HBeAg转换率、肝细胞癌发生率、HBV再激活率;安全性指标:不良反应总发生率、转氨酶升高发生率、严重不良反应发生率;经济学指标:增量成本-效果比。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共得到文献5564篇(PubMed 2287篇、the Cochrane Library 690篇、中国知网330篇、万方数据知识服务平台428篇、Science Direct 1821篇,以及通过国际HTA网站检索获得相关文献8篇),剔除后获得文献2639篇;阅读文题和摘要初筛获得文献125篇,复筛获得文献80篇,排除会议摘要8篇、研究方法不符合标准25篇和一般综述14篇,最终纳入文献33篇,其中,(HTA报告1篇、SR/meta分析25篇和药物经济学研究7篇。

### 2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

**2.2.1 卫生技术评估报告** 共纳入1篇<sup>[4]</sup>HTA文献,该研究共纳入5个RCTs研究,观察组采用恩替卡韦,对照组采用拉米夫定、阿德福韦酯、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 或替比夫定,从安全性、有效性、经济性3个维度进行评价,HTA评分为8分。

**2.2.2 系统评价/meta分析** 共纳入25篇<sup>[5-29]</sup>文献,其中高质量文献17篇,中等质量6篇,低质量2篇,纳入研究的基本特征及质量评价见表1。

**2.2.3 药物经济学评价** 共纳入7篇<sup>[30-36]</sup>文献,其中3篇<sup>[31-33]</sup>评分24分,2篇<sup>[30,34]</sup>评分23分,1篇<sup>[35]</sup>评分22分,1篇<sup>[36]</sup>评分19分。纳入药物经济学研究的基本特征见表2。

### 2.3 有效性评价

1篇HTA报告和25篇SR/meta分析系统评价了恩替卡韦的治疗效果。其中1篇<sup>[4]</sup>HTA报告和19篇<sup>[5-23]</sup>SR/meta分析系统分析和评价了恩替卡韦治疗CHB

表1 纳入系统评价/meta分析研究的基本特征

第一作者	研究数量(个)	样本量(例)	原始研究类型	观察组	对照组	结局指标	文献质量
李媚 <sup>[5]</sup>	4	259	RCT	干扰素 $\alpha$ +恩替卡韦	干扰素	①②③④⑦⑧	高
陆忆娟 <sup>[6]</sup>	12	1130	RCT	干扰素 $\alpha$ -2 $\alpha$ +恩替卡韦	干扰素 $\alpha$ -2 $\alpha$	①②③④⑤⑦⑧⑨	高
温晓娜 <sup>[7]</sup>	9	702	RCT	恩替卡韦	阿德福韦酯	①②④⑦	低
伍俊妍 <sup>[8]</sup>	12	922	RCT	恩替卡韦	阿德福韦酯	①②④⑤⑦	中
马莉莉 <sup>[9]</sup>	46	4059	RCT	恩替卡韦	阿德福韦酯	①②④⑦⑨	高
刘浏 <sup>[10]</sup>	7	833	RCT	恩替卡韦	阿德福韦酯或拉米夫定	①②④	中
黄睿 <sup>[11]</sup>	4	587	RCT	恩替卡韦	拉米夫定+阿德福韦酯	①②④⑤⑥	低
欧阳仁杰 <sup>[12]</sup>	6	506	RCT	恩替卡韦	拉米夫定+阿德福韦酯	①②④⑤⑦	中
叶振 <sup>[13]</sup>	11	1260	RCT/quasi-RCT	恩替卡韦	替比夫定	①②④⑤⑥⑦	中
丁荣蓉 <sup>[14]</sup>	6	860	RCT	恩替卡韦	替诺福韦酯	①④⑤⑥⑦	中
尹丹萍 <sup>[15]</sup>	13	2783	队列研究	恩替卡韦	替诺福韦酯	①	高
杨友道 <sup>[16]</sup>	22	4143	RCT+队列研究	恩替卡韦	替诺福韦酯	①④	高
Zhao <sup>[17]</sup>	13	1230	RCT	恩替卡韦	阿德福韦酯	①②④⑦	高
Zhang <sup>[18]</sup>	209	3698	RCT	恩替卡韦	替诺福韦	⑬⑭⑮⑯⑰	高
Dave <sup>[19]</sup>	14	263 947	RCT+观察性研究	恩替卡韦	替诺福韦酯	⑬	高
Yuan <sup>[20]</sup>	13	80 202	RCT	恩替卡韦	替诺福韦酯	⑬	高
Tan <sup>[21]</sup>	14	24 269	RCT	恩替卡韦	替诺福韦酯	⑬	高
Yang <sup>[22]</sup>	16	7251	RCT+队列研究	恩替卡韦	替诺福韦酯	⑤⑯⑰⑱⑲⑳㉑	高
Yuan <sup>[23]</sup>	24	109 865	RCT+队列研究	恩替卡韦	替诺福韦酯	⑬	高
Ye <sup>[24]</sup>	13	873	RCT	恩替卡韦	拉米夫定	①⑤⑥⑦⑩⑪⑫	高
Zheng <sup>[25]</sup>	17	7274	RCT	恩替卡韦	拉米夫定或替诺福韦酯或阿德福韦酯,或拉米夫定+阿德福韦酯,或拉米夫定+替诺福韦酯	⑱	高
Yu <sup>[26]</sup>	8	770	RCT	恩替卡韦	拉米夫定	⑱⑲	高
Zhang <sup>[27]</sup>	52	3892	RCT	恩替卡韦	拉米夫定或阿德福韦酯或替诺福韦酯	⑭⑱⑲	高
赵攀 <sup>[28]</sup>	3	330	RCT	恩替卡韦	阿德福韦或拉米夫定+阿德福韦酯	①	中
刘秀荣 <sup>[29]</sup>	8	840	RCT	恩替卡韦+阿德福韦酯	拉米夫定+阿德福韦酯	①②④⑤⑥	高

注: ①表示HBV-DNA阴转率;②表示HBeAg阴转率;③表示HBsAg阴转率;④表示ALT复常率;⑤表示不良反应发生率;⑥表示耐药率;⑦表示HBeAg血清学转换率;⑧表示HBsAg转换率;⑨表示AST复常率;⑩表示白蛋白水平;⑪表示总胆红素水平;⑫表示凝血酶原时间;⑬表示肝细胞癌发生率;⑭表示死亡率;⑮表示移植率;⑯表示脑病发生率;⑰表示静脉曲张出血发生率;⑱表示HBV再激活/复发率;⑲表示肝炎发生率;⑳表示血清肌酐水平;㉑表示肾小球滤过率;㉒表示血磷水平;㉓表示血钙水平;㉔表示骨质减少/骨质疏松发生率;㉕表示化疗终止率

的有效性;2篇<sup>[28-29]</sup>SR/meta分析系统评价了拉米夫定治疗耐药CHB患者的疗效;4篇SR/meta分析分别系统分析和评价了恩替卡韦对CHB失代偿期<sup>[24]</sup>、肝移植术后HBV再激活<sup>[25]</sup>、CHB合并淋巴瘤<sup>[26]</sup>、化疗引起的

HBV再激活的效果<sup>[27]</sup>。

**2.3.1 乙型肝炎病毒DNA阴转率** 1篇<sup>[4]</sup>HTA及16篇<sup>[5-17,24,28-29]</sup>SR/meta分析对HBV-DNA阴转率进行了报道,其中2篇<sup>[28-29]</sup>纳入人群为耐拉米夫定的

表2 纳入经济学研究的基本特征

第一作者	研究国家	角度	模型	患者	干预措施	对照措施	研究时限
Dai <sup>[30]</sup>	中国	全社会	Markov	CHB	TAF/TDF/ETV/Peg-IFN	不接受药物治疗	终身
Kim <sup>[31]</sup>	韩国	医疗保健系统	Markov	IT期 CHB	ETV/ TDF	不接受药物治疗	20年
Yin <sup>[32]</sup>	中国	全社会	Markov	HBeAg 阳性CHB	ETV/TDF	ETV+Peg-IFN	终身
Lai <sup>[33]</sup>	中国	医疗保健系统	Markov	HBeAg 阳性和阴性 CHB	NA联合疗法	NA单一疗法	99年
Oyagüez <sup>[34]</sup>	西班牙	公共卫生保障系统	Markov	HBeAg 阳性和阴性 CHB	Peg-IFN/TDF/ETV	不接受药物治疗	终身
Ruggeri <sup>[35]</sup>	意大利	国家卫生服务局	Markov	CHB	TDF/ETV	不接受药物治疗	1年
宣建伟 <sup>[36]</sup>	中国	患者	Budget Impact	HBeAg 阳性CHB	LdT优化治疗	ETV单一治疗	5年

注:CHB表示慢性乙型肝炎;IT表示成人免疫耐受;TAF表示富马酸替诺福韦艾拉酚胺;TDF表示富马酸替诺福韦酯;ETV表示恩替卡韦;Peg-IFN表示聚乙二醇干扰素;NA表示核苷酸类似物;LdT表示替比夫定

CHB患者。1篇<sup>[4]</sup>HTA及7篇<sup>[7-10,17,24,28]</sup>SR/meta分析研究显示,在HBV-DNA抑制方面,恩替卡韦治疗效果优于拉米夫定或阿德福韦酯;另4篇<sup>[13-16]</sup>研究显示,在初始治疗的48h或96h内恩替卡韦对HBV-DNA阴转率与替诺福韦酯、替比夫定相比无显著差异,但其中1篇<sup>[16]</sup>研究发现,随访时间延长到72周以上,恩替卡韦组患者的血清HBV-DNA阴转率不及替诺福韦酯。比较恩替卡韦与其他药物联合治疗的研究中,2篇<sup>[5-6]</sup>SR/meta分析结果显示恩替卡韦联合干扰素α治疗优于干扰素α单药治疗。刘秀荣等<sup>[29]</sup>研究发现,恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的CHB患者,其HBV-DNA阴转率显著优于拉米夫定联合阿德福韦酯组,3篇<sup>[11-12,28]</sup>SR/meta分析提示恩替卡韦与拉米夫定联合阿德福韦酯相比,血清HBV-DNA阴转率在各阶段无显著差异。

**2.3.2 丙氨酸氨基转移酶复常率** 1篇<sup>[4]</sup>HTA及13篇<sup>[5-14,16-17,29]</sup>SR/meta分析对ALT复常率进行报道,纳入人群均为CHB患者。1篇<sup>[4]</sup>HTA及5篇<sup>[7-10,17]</sup>SR/meta显示,在ALT复常率方面,恩替卡韦优于拉米夫定和阿德福韦酯;另3篇<sup>[14-16]</sup>研究显示,恩替卡韦与替诺福韦酯治疗CHB患者,两组ALT复常率无显著差异。在联合治疗方面,2篇<sup>[5-6]</sup>SR/meta分析结果显示,恩替卡韦联合干扰素α治疗优于干扰素α单药治疗;另有研究发现,对于拉米夫定耐药的慢性CHB患者,与拉米夫定联合阿德福韦酯相比,恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗48周ALT复常率较高<sup>[29]</sup>;2篇<sup>[11-12]</sup>SR/meta分析发现,对比恩替卡韦和拉米夫定联合阿

德福韦酯治疗CHB患者,在ALT复常率方面,未能得到一致结论。

**2.3.3 乙型肝炎e抗原阴转率** 共有11篇<sup>[5-13,17,29]</sup>SR/meta分析对HBeAg阴转率进行了报道。3篇<sup>[8,13,17]</sup>研究显示,恩替卡韦HBeAg阴转率优于替比夫定、阿德福韦酯;另有3篇<sup>[7,9-11]</sup>研究显示,恩替卡韦组和阿德福韦酯组HBeAg阴转率在第24周及第48周时无显著差异。在联合治疗方面,2篇<sup>[5-6]</sup>SR/meta分析研究显示,恩替卡韦联合干扰素α治疗CHB对于改善病毒学应答及生化学应答的疗效显著高于干扰素α单药治疗;2篇<sup>[11-12]</sup>SR/meta分析发现,恩替卡韦与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗CHB患者,两组HBeAg阴转率无显著差异;另有研究发现,对于拉米夫定耐药的CHB患者,恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗相比,两组HBeAg阴转率无显著差异<sup>[29]</sup>。

**2.3.4 乙型肝炎e抗原血清学转换率** 1篇<sup>[4]</sup>HTA及10篇<sup>[5-9,12-14,17,24]</sup>SR/meta分析对HBeAg血清学转换率进行了报道。HTA报告提示,经过1年治疗,恩替卡韦HBeAg血清学转换率与拉米夫定比较无显著差异。2篇<sup>[8,17]</sup>研究显示,恩替卡韦组HBeAg血清学转换率优于阿德福韦酯组;2篇<sup>[5-6]</sup>SR/meta分析显示,与干扰素α单药治疗相比,恩替卡韦联合干扰素α治疗可提高HBeAg血清学转换率。另有3篇<sup>[7,9,14]</sup>研究显示,恩替卡韦分别与阿德福韦酯、拉米夫定、替诺福韦酯比较,HBeAg血清学转换率均无显著差异。而叶振等<sup>[13]</sup>研究发现,替比夫定组比恩替卡韦组HBeAg

血清学转换率更高。与拉米夫定的对照试验中, Ye 和 Su<sup>[24]</sup>的研究发现, 恩替卡韦治疗 12 周时, 患者 HBeAg 血清学转换率高于拉米夫定, 而在第 24、48 周时, 两组 HBeAg 血清学转换率相似。HTA 报告提示, 经 1 年治疗, 恩替卡韦与拉米夫定对患者 HBeAg 血清学转换率无显著差异<sup>[4]</sup>。欧阳仁杰和叶晓光<sup>[12]</sup>研究发现, 恩替卡韦单药与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗后第 24 周和第 48 周, 两组患者的 HBeAg 血清学转换率类似, 而在第 96 周时, 联合组高于单药组。

**2.3.5 肝细胞癌发生率** 共有 5 篇<sup>[18-21,23]</sup>SR/meta 分析对恩替卡韦与替诺福韦酯预防 CHB 患者肝细胞癌的效果进行了评价, 但未得出一致性结论。其中, 3 篇<sup>[18-19,23]</sup>研究提示替诺福韦酯降低肝细胞癌发病率的效果优于恩替卡韦, 另 2 篇<sup>[20-21]</sup>研究则认为二者在降低肝细胞癌发病率的效果方面无显著性差异。

**2.3.6 乙型肝炎病毒再激活率** 共有 3 篇<sup>[25-27]</sup>SR/meta 分析对口服核苷类似物(nucleoside analogues, NAs)预防免疫抑制人群 HBV 再激活的效果进行了评价。Zheng 等<sup>[25]</sup>研究分析了拉米夫定、恩替卡韦、替诺福韦酯、阿德福韦酯、拉米夫定联合阿德福韦酯、拉米夫定联合替诺福韦酯 6 种方案对 CHB 肝移植术后 HBV 再激活的预防效果, 结果表明, 恩替卡韦单药组对预防 HBV 再激活的效果最佳, 是预防肝移植后 HBV 复发的首选药物。Yu 等<sup>[26]</sup>研究发现, 在接受化疗的 HBV 携带淋巴瘤患者中, 恩替卡韦比拉米夫定更能有效预防 HBV 再激活。Zhang 等<sup>[27]</sup>研究发现, 在接受化疗的 CHB 患者中, 对于 HBV 再激活, 最有效的干预为替诺福韦酯, 其次为恩替卡韦。

## 2.4 安全性评价

共有 1 篇<sup>[4]</sup>HTA 报告和 9 篇<sup>[6,8,11-14,22,24,29]</sup>SR/meta 分析评估了恩替卡韦的不良反应发生情况。

Shepherd 等<sup>[4]</sup>的 HTA 报告显示, 相比于拉米夫定组, 恩替卡韦组的病死率以及不良反应、严重不良反应所致停药率无显著差异; 陆忆娟等<sup>[6]</sup>的 meta 分析显示, 与聚乙二醇干扰素(pegylated interferon  $\alpha$  2a, Peg-IFN $\alpha$ -2a 治疗相比, Peg-IFN $\alpha$ -2a 联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性患者疗效更好, 并且具有很好的安全性。有关学者指出, 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的 CHB 患者, 在安全性方面相似<sup>[8]</sup>。黄睿等<sup>[11]</sup>研究结果显示, 与恩替卡韦单独用药相比, 拉

米夫定联合阿德福韦酯的治疗效果不存在显著差异, 但安全性方面两组治疗方案均报道了肾小球滤过率下降等不良反应; 此外, 两组均有报道上腹部不适、头痛、咳嗽、皮疹等不良反应, 均不影响治疗; 恩替卡韦组有轻度血小板降低后逐渐恢复, 但两组不良反应发生率差异无统计学意义。丁荣蓉等<sup>[14]</sup>的 meta 分析比较了替诺福韦酯与恩替卡韦治疗 CHB 患者的安全性。结果表明, 两种药物长期使用安全性良好, 均未观察到严重不良反应。Ye 和 Su<sup>[24]</sup>报道显示, 恩替卡韦与拉米夫定不良反应发生率比较无显著差异, 两组患者均未出现严重不良反应。有研究报道, 拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗 CHB, 其不良反应发生率分别为 13% 和 14%, 主要表现为乏力、肌肉酸痛、ALT 一过性升高<sup>[12]</sup>。叶振等<sup>[13]</sup>对替比夫定与恩替卡韦治疗 CHB 时不良反应发生情况进行了报道, 两组均未发生严重不良反应, 在治疗 52 周时替比夫定组 20 例、恩替卡韦组 3 例发生 1~2 级肌酸激酶升高, 72 周时替比夫定 14 例、恩替卡韦组 3 例发生 1~2 级肌酸激酶升高, 两组均未发生 3~4 级肌酸激酶升高。Yang 等<sup>[22]</sup>研究表明, 与恩替卡韦组相比, 替诺福韦酯组在第 12 个月及 18~24 个月时的肾小球滤过率和血磷水平明显降低; 当治疗超过 24 个月时, 两组肾小球滤过率比较差异无统计学意义; 在治疗第 12 个月时, 替诺福韦酯组血磷水平下降, 而当治疗持续至 18~24 个月及 24 个月以上时, 两组血磷水平无显著差异, 骨质减少/骨质疏松发生率亦无显著差异。刘秀荣等<sup>[29]</sup>以拉米夫定联用阿德福韦酯为对照组, 以恩替卡韦联用阿德福韦酯为观察组, 对两组治疗拉米夫定耐药的 CHB 患者安全性进行了系统评价。结果表明, 两组患者不良反应发生率无显著差异。

## 2.5 经济性评价

共有 7 篇<sup>[30-36]</sup>文献探讨了恩替卡韦治疗 CHB 的经济性, 其中 1 篇<sup>[31]</sup>研究对象为成人免疫耐受(adult immune tolerance, IT)期 CHB 患者, 2 篇<sup>[33-34]</sup>为 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者, 2 篇<sup>[32,36]</sup>为 HBeAg 阳性 CHB 患者, 2 篇<sup>[30,35]</sup>为 CHB 患者。

**2.5.1 成人免疫耐受期慢性乙型肝炎患者** Kim 等<sup>[31]</sup>比较了恩替卡韦与替诺福韦酯治疗 IT 期 CHB 的经济性, 以质量调整生命年(quality-adjusted life-years, QALYs)和增量成本-效果比(the incremental

cost-effectiveness ratio, ICER)作为研究指标。结果显示,使用恩替卡韦或替诺福韦酯治疗组的ICER为16 516美元/QALYs,低于意愿支付阈值(20 000美元/QALYs);肝细胞癌年发病率为0.73%。不治疗组中,每年的肝细胞癌风险 $\geq 0.54\%$ 。因此,恩替卡韦和替诺福韦酯在IT治疗中具有较高的性价比。

**2.5.2 乙型肝炎e抗原阳性和阴性慢性乙型肝炎患者** Lai等<sup>[33]</sup>评估了针对HBeAg阳性和阴性CHB患者NAs联合疗法与NAs单药治疗的经济性。结果显示,在恩替卡韦和替诺福韦酯的单药治疗不受其他治疗影响的情况下,恩替卡韦单药治疗的ICER最低,为6112~8533美元/QALYs。对于每种高耐药性NAs,与其单药治疗相比,联合疗法的ICER低于22 833美元/QALYs的意愿支付阈值。因此,对于单药治疗来说,恩替卡韦单药治疗最具有性价比;高耐药性NAs联合疗法又比其单药治疗更具有性价比。

Oyagüez等<sup>[34]</sup>评价了经Peg-IFN治疗失败后的西班牙CHB患者口服替诺福韦酯或恩替卡韦抗病毒抢救治疗的经济性。方案1:根据对欧盟CHB患者管理实践调查的评价,考虑对71%诊断为CHB的患者和候选治疗的患者进行治疗<sup>[37]</sup>;方案2:在假设治疗完全覆盖的情况下提高治疗率,即对100%诊断为CHB的患者进行治疗。结果显示,与不接受治疗相比,方案1增加了QALYs(HBeAg阳性为3.98年,阴性为2.1年),方案2生存率高达5.60 QALYs(HBeAg阳性)和3.05 QALYs(HBeAg阴性)。同时也预测方案1可使HBeAg阳性和阴性CHB发展成癌症的病例数分别减少128例和86例,方案2可分别减少181例和121例。2种方案的HBeAg阳性CHB患者总成本也分别增加到102 841欧元(方案1)和105 408欧元(方案2),HBeAg阴性为85 858欧元和93 754欧元。由此可知,口服替诺福韦酯和恩替卡韦后能增加CHB患者的QALYs,降低转化为癌症的风险。因此,相对于不接受抗病毒药物治疗相比,口服恩替卡韦具有很好的性价比。

**2.5.3 乙型肝炎e抗原阳性慢性乙型肝炎患者** Yin等<sup>[32]</sup>以恩替卡韦和替诺福韦酯作为比较药物,采用7种治疗方案分析了中国HBeAg阳性CHB患者一线NAs单药治疗与NAs联合治疗策略的经济性。结果显示,采用NAs单药治疗,恩替卡韦的成本最高,为

44 210美元,QALYs最高,为16.78年。与替诺福韦酯相比,采用恩替卡韦与NAs联合Peg-IFN方案治疗CHB患者,成本分别增加7639美元和6129美元,QALYs分别增加2.20年和1.66年,ICER分别为3472美元/QALYs和3692美元/QALYs,低于人均国内生产总值的1倍。因此,在7种治疗方案中,恩替卡韦单药治疗是最具有性价比的方案。

宣建伟等<sup>[36]</sup>对比了拉米夫定与恩替卡韦治疗HBeAg阳性CHB患者的药品费用。研究表明,上述2种方法的5年用药费用分别为71 269.27元和73 562.29元,与恩替卡韦相比,拉米夫定具有相似的疗效,但费用更低,因此恩替卡韦不具有经济性。

**2.5.4 慢性乙型肝炎患者** Dai等<sup>[30]</sup>分析了一线NAs(丙酚替诺福韦、替诺福韦酯和恩替卡韦)和Peg-IFN在中国CHB患者中的经济性。结果显示,与基础方案相比,对于HBeAg阳性CHB患者,Peg-IFN的QALYs最高,达到了满意值和最佳值(分别为3.19年和6.32年);对于HBeAg阴性CHB患者,替诺福韦酯达到令人满意的ICER,为1418美元/QALYs。在NAs中,丙酚替诺福韦是最有效的方案,并且在中国东部地区具有更高的可接受性,低于人均国内生产总值的1倍。因此,在NAs药物中,恩替卡韦与丙酚替诺福韦、替诺福韦酯相比不具有经济性。

Ruggeri等<sup>[35]</sup>对意大利CHB患者进行替诺福韦酯与恩替卡韦的经济性评估。结果显示,与未治疗相比,替诺福韦酯与恩替卡韦的ICER每增加1个QALY的成本分别为10 274.73欧元和16 300.44欧元。与恩替卡韦相比,替诺福韦酯具有更高的QALYs和更低的成本。数据显示,在97%服用替诺福韦酯和85%服用恩替卡韦的CHB患者中,每个QALY的成本远低于30 000欧元/QALYs的阈值。数据分析还显示,与恩替卡韦相比,替诺福韦酯在治疗的第1年节省了33%的治疗成本,在后续几年节省了31%的治疗成本。因此,在CHB患者中,替诺福韦酯和恩替卡韦都具有经济性,相比于恩替卡韦,替诺福韦更具有经济性。

### 3 讨论

本研究结果显示,在有效性方面,在CHB的抗病毒治疗中,恩替卡韦能显著改善患者的相关结局指

标,通过HBV-DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率等指标分析,相较于早期药物拉米夫定、阿德福韦酯和替比夫定,恩替卡韦更具有效性,但与替诺福韦酯相比无显著差异。对于预防肝移植、肿瘤患者等免疫抑制人群的HBV再激活,本研究认为恩替卡韦有较好的预防HBV再激活的效果;其中1篇<sup>[27]</sup>SR/meta分析认为,最有效预防药物为替诺福韦酯,其次为恩替卡韦。目前国内指南亦是推荐使用恩替卡韦和替诺福韦酯作为预防HBV再激活的药物,这与本研究得出的结论一致。

在安全性方面,根据本研究纳入的文献分析,恩替卡韦组的不良反应总发生率较低,与同类药物如拉米夫定、阿德福韦酯或两者联合治疗相比,均差异无统计学意义;在严重不良反应发生率方面,恩替卡韦组的死亡率以及不良反应所致停药率与拉米夫定治疗不存在显著差异。总体而言,恩替卡韦的不良反应多数较轻微,相比同类药物恩替卡韦不会增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

在经济性方面,与不接受抗病毒药物治疗相比,口服恩替卡韦具有很好的经济性;对于HBeAg阳性CHB患者,恩替卡韦与拉米夫定的治疗疗效相似,但拉米夫定更具有经济性;与替诺福韦酯的比较中,2项研究<sup>[32,36]</sup>未得出一致性结论,这可能是由于纳入研究对象的基线水平及研究角度不同,所在国家的经济水平及卫生政策等存在差异。随着国家集中采购政策的实施,药品价格大幅下降,后续有必要基于我国基本国情,开展真实世界的经济学研究。

本研究也存在一定的局限性。本研究采用快速HTA的方法,筛选出的文献均为已发表的HTA报告或SR/meta分析,一些最新的临床研究数据可能尚未纳入,研究结果可能存在一定的滞后性;由于本研究纳入文献的研究对象基线不一致,因此仅进行定性比较和综合分析,难以进行定量分析,结论存在一定局限性。此外,本研究纳入的文献主要以临床研究为主,在目前所能检索到的文献中尚欠缺其他学科(例如卫生经济学、统计学等)研究成果,期待未来将更多领域的研究成果纳入评估体系。另外,《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》推荐恩替卡韦、富马酸替诺福韦、富马酸丙酚替诺福韦作为一线NAs药物,但纳入SR/meta分析的对照组多为早期药物如拉米夫定

和替比夫定,与一线药物替诺福韦酯对照的SR/meta分析不多,缺少与丙酚替诺福韦的对照研究,还需进一步深入研究。

综上所述,基于当前的证据,恩替卡韦治疗CHB可显著改善患者的相关结局指标,在长期治疗中显示出较好的安全性和经济性。

## 【参考文献】

- [1] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.
- [2] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006,354(10):1011-1020.
- [3] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020,18(2):457-467.e21.
- [4] Shepherd J, Gospodarevskaya E, Frampton G, et al. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B infection [J]. *Health Technol Assess*, 2009,13(Suppl 3):S31-S36.
- [5] 李媚,唐保东,杨琛,等.α-干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效meta分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(6):583-587.
- [6] 陆忆娟,管欣,梁文焰,等.聚乙二醇干扰素α-2a联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎有效性和安全性的meta分析[J].中国循证医学杂志,2019,19(10):1195-1202.
- [7] 温晓娜,王楠,毛静怡,等.阿德福韦酯和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效的meta分析[A].2016年中国药学会暨第十六届中国药师周论文集[C].北京:中国药学会,2016:1967-1976.
- [8] 伍俊妍,苏晨,何志超,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效和安全性的meta分析[A].2016年广东省药师周大会论文集[C].广州:广东省药学会,2015:941-947.
- [9] 马莉莉,郭娜,韩晟,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的meta分析[J].药品评价,2016,13(12):8-17,52.
- [10] 刘浏,贾柳萍,杨冬华,等.恩替卡韦治疗中国人慢性乙型肝炎疗效的系统评价[J].中华实验和临床感染病杂志,2009,3(1):44-49.
- [11] 黄睿,郝迎迎,张俊,等.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药对慢性乙型肝炎初治患者疗效比较的meta分析[J].重庆医学,2014,43(1):9-11,15.
- [12] 欧阳仁杰,叶晓光.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的meta分析[J].今日药学,2014,24(5):357-362.
- [13] 叶振,赵淑莲,赵敏,等.替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎第48周的荟萃分析[J].国际消化病杂志,2013,33(1):64-68,70.
- [14] 丁荣蓉,施光峰,张占卿,等.替诺福韦酯和恩替卡韦对慢性乙型肝炎初治患者疗效的荟萃分析[J].肝脏,2017,22(5):400-403.
- [15] 尹丹萍,陈春明.替诺福韦酯与恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎的安全性及有效性的荟萃分析[J].中华消化病与影像杂志,2018,8(1):24-28.
- [16] 杨友道,杨润,尹丹萍.替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有效性的网状meta分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(6):831-836.
- [17] Zhao SH, Liu EQ, Cheng DX, et al. Comparison of entecavir and adefovir for the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Braz J Infect Dis*, 2012,16(4):366-372.

- [18] Zhang Z, Zhou Y, Yang J, et al. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):511.
- [19] Dave S, Park S, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of entecavir versus tenofovir for preventing hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2021,73(1):68-78.
- [20] Yuan J, Peng Y, Hao FB, et al. No difference in hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir vs entecavir: evidence from an updated meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(5):7147-7165.
- [21] Tan DJH, Ng CH, Tay PWL, et al. Risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir vs entecavir treatment for chronic hepatitis B virus: a reconstructed individual patient data meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022,5(6):e2219407.
- [22] Yang X, Yan H, Zhang X, et al. Comparison of renal safety and bone mineral density of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2022,124:133-142.
- [23] Yuan BH, Li RH, Huo RR, et al. Lower risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir than entecavir treatment in subsets of chronic hepatitis B patients: an updated meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022,37(5):782-794.
- [24] Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(39):6665-6678.
- [25] Zheng JN, Zou TT, Zou H, et al. Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a network meta-analysis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016,14(10):979-987.
- [26] Yu S, Luo H, Pan M, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pharm*, 2016,38(5):1035-1043.
- [27] Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation[J]. *Oncotarget*, 2016,7(21):30642-30658.
- [28] 赵攀,韩玉坤,齐冬颖,等.阿德福韦酯、恩替卡韦单用及拉米夫定联合阿德福韦酯三种方法治疗耐拉米夫定慢性乙型肝炎患者的评价[J]. *实用医院临床杂志*, 2011,8(1):32-34.
- [29] 刘秀荣,邓丽宁,侯宏波.恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎的系统评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017,15(1):43-47.
- [30] Dai Z, Wong IOL, Xie C, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment for chronic hepatitis B in China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022,28(2):300.e1-300.e8.
- [31] Kim HL, Kim GA, Park JA, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2021,70(11):2172-2182.
- [32] Yin XR, Liu ZH, Liu J, et al. First line nucleos(t)ide analog monotherapy is more cost-effective than combination strategies in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019,132(19):2315-2324.
- [33] Lai K, Zhang C, Ke W, et al. Cost-effectiveness comparison between the response-guided therapies and monotherapies of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B patients in China [J]. *Clin Drug Investig*, 2017,37(3):233-247.
- [34] Oyagüez I, Buti M, Brosa M, et al. Cost-effectiveness and clinical impact of antiviral strategies of HBeAg-positive and-negative chronic hepatitis B[J]. *Ann Hepatol*, 2017,16(3):358-365.
- [35] Ruggeri M, Basile M, Coretti S, et al. Economic analysis and budget impact of tenofovir and entecavir in the first-line treatment of hepatitis B virus in Italy [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017,15(4):479-490.
- [36] 宣建伟,杨帆,陈文.替比夫定优化疗法与恩替卡韦常规疗法对慢性乙型肝炎患者的预算影响[J]. *中国药物经济学*, 2016,11(7):13-16.
- [37] Berg T, Benhamou Y, Calleja JL, et al. A survey of chronic hepatitis B patient management practices in the European Union [J]. *Viral Hepat*, 2010,17(9):624-630.

收稿日期:2023-06-21 本文编辑:杨昕