

# 治疗丙肝的第二代直接抗病毒药物的经济性系统评价<sup>Δ</sup>

孟蕊<sup>1\*</sup>, 芮明军<sup>1</sup>, 马越<sup>1</sup>, 金敏<sup>1</sup>, 陈平钰<sup>1,2#</sup> (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2882-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.12

**摘要** 目的:系统评价治疗丙型肝炎(简称“丙肝”)的第二代直接抗病毒药物(DAAs)的药物经济学研究,为今后开展此类研究提供方法学建议,同时为医保目录调整及市场准入提供决策参考。方法:检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,收集治疗丙肝的第二代DAAs的经济学评价研究,检索时限为2015年1月—2020年1月。使用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)清单评估纳入研究质量,提取资料汇总并进行定性分析。结果:共纳入14项研究,其标准符合率在79.2%~95.8%之间,属于较高质量研究。13项(92.9%)研究从付费方角度采用Markov模型及终生研究时限对比了不同治疗方案的经济性。与基于索磷布韦的第二代DAAs治疗方案比较时,所有研究结果显示,奥比帕利联合达塞布韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦、格卡瑞韦/哌仑他韦这3种方案在目标国家的经济性更好;单因素敏感性分析显示,研究结果对于药品价格、药物病毒学应答(SVR)率和健康状态效用值3类参数较为敏感。结论:在治疗丙肝的第二代DAAs中,奥比帕利联合达塞布韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦、格卡瑞韦/哌仑他韦这3种方案的药物经济性更好。建议今后的抗丙肝药物经济学研究采用动态模型和全社会的研究角度,对多种DAAs开展直接对比的高质量经济学研究;同时,在敏感性分析中考虑药品价格、药物SVR率和健康状态效用值等参数对基础分析结果稳健性的影响,以增加研究结果的可信度。

**关键词** 丙型肝炎;直接抗病毒药物;模型方法学;经济性评价;系统评价

## Systematic Review of the Economics of the Second-generation Direct-acting Antiviral Agents in the Treatment of Hepatitis C

MENG Rui<sup>1</sup>, RUI Mingjun<sup>1</sup>, MA Yue<sup>1</sup>, JIN Min<sup>1</sup>, CHEN Pingyu<sup>1,2</sup> (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Pharmacoeconomic Evaluation Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the pharmacoeconomic research of the second-generation direct-acting antiviral agents (DAAs) in the treatment of hepatitis C, and to provide methodological suggestions for economic research, and to provide decision-making reference for the adjustment of medical insurance catalogues and market access. **METHODS:** Retrieved from PubMed, EMbase, the Cochrane library, CNKI, Wanfang database and VIP, the pharmacoeconomic researches of the second-generation DAAs for hepatitis C were collected during Jan. 2015-Jan. 2020. The quality of included studies were evaluated with the checklist about Consolidated Health Economics Evaluation Reporting Standards (CHEERS), and the data were extracted and analyzed quantitatively. **RESULTS:** A total of 14 studies were included, and the standard coincidence rate ranged from 79.2% to 95.8%; the overall quality was relatively high. Thirteen (92.9%) studies had compared the economics of different treatment schemes from the perspective of the payer by using the Markov model and the lifetime study time limit. Compared with the second-generation DAAs treatment schemes based on sofosbuvir, all the research results showed that Ombitasvir combined with Dasabuvir (3D), EBR/GZR and GLE/PIB were more economical in the target countries; single factor sensitivity analysis showed that the research results were more sensitive to the three parameters of drug price, drug SVR rate and health status utility value. **CONCLUSIONS:** Among the second-generation DAAs for hepatitis C, the three regimens of 3D, EBR/GZR and GLE/PIB are more economical. It is recommended that future research on the economics of medicines for hepatitis C adopted dynamic model and the research perspective of the whole society to carry out direct high-quality economic research on a variety of DAAs; at the same

<sup>Δ</sup> 基金项目:中国博士后科学基金(No.2020M681784);江苏高校哲学社会科学一般项目(No.2020SJA0070)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学评价。电话:025-86185038。E-mail:981095209@qq.com

# 通信作者:研究员,博士。研究方向:药物经济学评价。电话:025-86185038。E-mail:chenpingyu220@163.com

time, considered the effects of drug price, drug SVR rate and health status utility value on the robustness of basic analysis results in sensitivity analysis in order to increase the credibility of the research results.

**KEYWORDS** Hepatitis C; Direct-acting antiviral agents; Model methodology; Economic evaluation; Systematic review

丙型肝炎病毒(Hepatitis C,简称“丙肝”)由丙型肝炎病毒(HCV)感染引发。据世界卫生组织(WHO)估计,2013年全世界范围内有超过1.8亿人感染HCV,约占世界总人口的2.8%,且每年的新增病例约300万<sup>[1]</sup>。普通人群感染HCV后,约有30%会在6个月内自愈,其余70%的患者则发展为慢性丙型肝炎,而慢性丙肝有较高的发病率和病死率,可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌<sup>[2-3]</sup>。丙肝的传染性对于公共卫生存在巨大威胁,给社会带来了较大的经济负担<sup>[4-5]</sup>。

2017年以来,治疗丙肝的多种第二代直接抗病毒药物(Direct-acting antiviral drugs, DAAs)陆续在我国上市,我国目前临床批准使用的第二代DAAs主要包括艾尔巴韦/格拉瑞韦(EBR/GZR)、索磷布韦/维帕他韦(SOF/VEL)、雷迪帕韦/索磷布韦(LDV/SOF)、格卡瑞韦/哌仑他韦(GLE/PIB)、达拉他韦片联合阿舒瑞韦(DCV+ASV)、达诺瑞韦钠(DAN)、奥比帕利联合达塞布韦(3D)等。因第二代DAAs能实现较高的持续病毒学应答率(SVR),且疗程短、对患者毒副作用小,因此逐渐取代了第一代DAAs和传统治疗方案[聚乙二醇干扰素联合利巴韦林(Peg-IFN+RBV,即PR方案)],可极大程度改善患者的健康状况<sup>[6-8]</sup>。虽然目前多种第二代DAAs已在中国上市,但由于高昂的价格限制了其在临床上的使用,因此遴选出更具经济性的丙肝治疗药物,为医保目录调整提供参考,降低患者经济负担,是亟需解决的问题<sup>[2]</sup>。然而,由于第二代DAAs近年来才在我国上市,因此尚未有药物经济学研究对其经济性进行系统评价。基于此,本研究对近年国内外发表的治疗丙肝的第二代DAAs的药物经济学评价进行系统分析,一是从方法学角度对模型特征进行归纳,为今后开展抗丙肝药物经济学研究提供方法学建议;二是从经济性评价结果角度对第二代DAAs的经济性研究结果进行总结,为医保目录调整及市场准入提供决策参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

在PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库进行检索,收集治疗丙肝的第二代DAAs的经济性评价研究。由于第二代DAAs最早于2014年在美国上市,因此将检索时间限定为2015年1月-2020年1月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括“Hepatitis C”“DAAs”“Cost”“Economic”等;中文检索词包括“丙型肝炎”“直接抗病毒药物”“成本”“经济性”等。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:采用模型法进行的第二代DAAs药物经济学评价;②目标人群:成年丙肝患者;③干预措施:干预方案与对照方案均为第二代DAAs;④

结局指标:成本、质量调整生命年(QALYs)、增量成本-效果比(ICER)。

1.2.2 排除标准 ①非原始研究;②非中、英文发表的文献;③仅涉及DAAs的药理或疗效研究;④目标人群同时感染其他病毒,如人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV);⑤仅测算成本或仅进行预算影响分析的文献;⑥仅评估HCV筛查的经济性的文献;⑦未说明具体DAAs品种的文献;⑧未报道结局指标的文献。

### 1.3 资料提取

资料提取内容主要包括:(1)研究基本信息(作者、国家、发表年份等);(2)研究模型特征(建模类型、研究角度、研究时限、循环周期等);(3)目标人群特征(基因型、初治/经治或混合、肝硬化/非肝硬化或混合);(4)比较方案;(5)经济性基本分析结果(成本、QALYs、ICER);(6)敏感性分析结果(单因素敏感性分析、概率敏感性分析)。

### 1.4 文献质量评价

采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)清单<sup>[9-10]</sup>对纳入文献进行质量评估。该质量评价表有24个条目来分别评估经济学评价报告的6个部分,包括:标题和摘要、背景和目的、方法、结果、讨论、其他(资金来源和利益冲突)。根据评价条目要求判断文献内容是否符合标准,符合为“是”,不符合为“否”,最后将“是”的条目数量转化为百分比,根据“是”所占百分比(即标准符合率)评价文献质量高低。其中,标准符合率<50%为低质量文献,50%~<75%为中等质量文献,75%~100%为较高质量文献<sup>[11]</sup>。

### 1.5 经济性评价

干预方案的经济性评价结果有以下两种情况:(1)当干预方案相对于对照方案成本更低而效果更好(即QALYs更高)时,干预方案具有绝对优势;(2)当干预方案相对于对照方案成本和效果都更高时则需要计算ICER[ICER为增量成本与增量QALYs的比值(ICER=Δ成本/ΔQALYs)],当ICER小于目标国家的意愿支付值(WTP)时,则认为干预方案具有经济性,否则不具有经济性。

### 1.6 质量控制

以上步骤均由2名研究者独立进行并交叉核对结果;如有分歧,则通过讨论或由第3名研究者判断。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

按照相应检索式进行检索,共检索出1414篇文献,在进行逐层筛选之后,最终14篇(项)研究<sup>[12-25]</sup>纳入分析。文献检索流程见图1。

### 2.2 纳入文献质量评价

14项研究的标准符合率在79.2%~95.8%之间,整体质量较高,所有研究均提供了摘要、背景和目的、比较

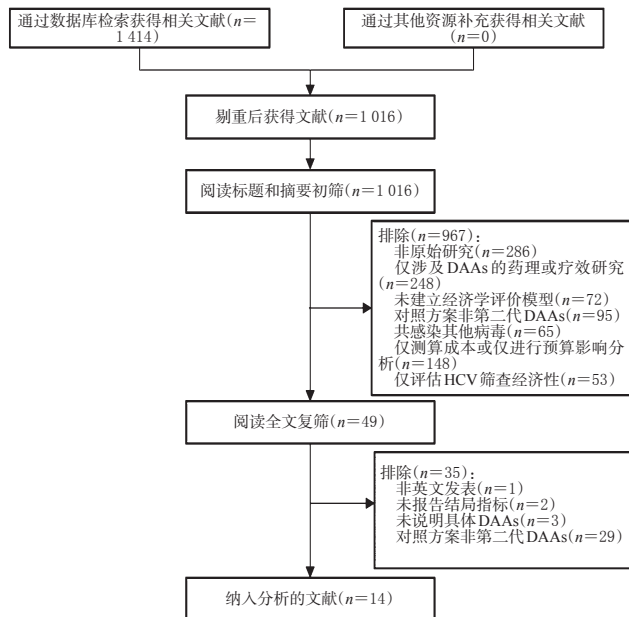


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart of literature screening

方案、研究时限、贴现率、模型选择及假设、模型参数来源、产出的选择及测量、研究结论和局限性等内容。有1项研究<sup>[12]</sup>的标题未说明具体干预方案,4项研究<sup>[14,19,21,23]</sup>未说明目标人群及亚组的具体特征,1项研究<sup>[14]</sup>虽表明采用全社会的研究角度但未测量间接成本,12项研究<sup>[12-13,15-21,23-25]</sup>未说明效用值的具体测量工具或方法,5项研究<sup>[16,18,20,22,24]</sup>未说明价格日期和货币换算,3项研究<sup>[12,16,20]</sup>未说明数据分析方法,3项研究<sup>[14,16,23]</sup>未进行充分的不确定性分析,3项研究<sup>[14,18,23]</sup>未进行充分的异质性分析,4项研究<sup>[12,16,24-25]</sup>未说明经费来源,3项研究<sup>[13,24-25]</sup>未说明相关利益冲突。CHEERS文献质量评价结果见图2。

### 2.3 纳入研究及模型基本特征

纳入的14项研究分别在中国、美国、日本、意大利、英国和埃及等6个国家进行,13项研究<sup>[12-13,15-25]</sup>采用医保

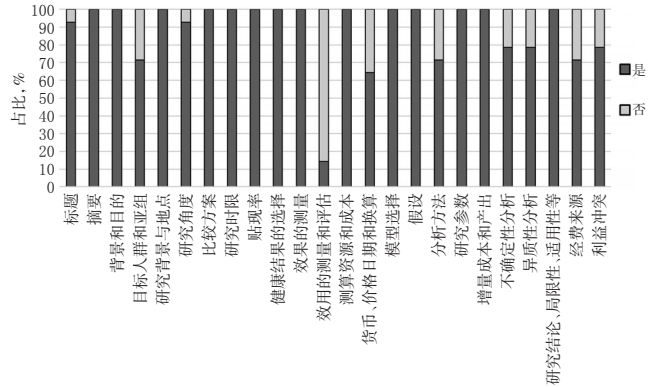


图2 基于CHEERS的文献质量评价结果

Fig 2 Literature quality evaluation result based on CHEERS

付费方的研究角度,1项研究<sup>[14]</sup>采用全社会角度。在模型特征方面,所有研究均建立了Markov状态转移模型来模拟丙肝患者的长期成本和健康产出,所有研究均使用终生的研究时限和1年的循环周期,只有2项研究<sup>[14,23]</sup>对模型进行了半循环校正,1项研究<sup>[22]</sup>对模型进行了外部验证。在贴现率的选择方面,在中国进行的研究<sup>[12,24-25]</sup>均使用5%的贴现率,在日本<sup>[15,22-23]</sup>则使用2%的贴现率,在埃及<sup>[14]</sup>和英国<sup>[17]</sup>则使用3.5%的贴现率,其他国家<sup>[13,16,18-21]</sup>多数以3%的贴现率对成本和健康产出进行贴现。在WTP方面,WHO推荐将WTP设定为各个国家的1~3倍人均国内生产总值(GDP),纳入的研究中美国的WTP设定为50 000~100 000美元/QALY,中国的WTP设定为150 000~200 000元/QALY,日本的WTP设定为5 000 000日元/QALY。在资金支持方面,1项研究<sup>[14]</sup>由政府支持,9项研究<sup>[13,15,17-23]</sup>分别由不同的医药企业支持,4项研究<sup>[12,16,24-25]</sup>未说明具体资金支持情况。研究及模型基本特征见表1。

### 2.4 经济性结果评价

2.4.1 基础分析结果 纳入研究的经济性基础分析结果见表2。

表1 纳入研究及模型基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included researches and models

第一作者(发表年份)	国家	研究角度	建模类型	研究时限	循环周期	半循环校正	模型验证	贴现,%	WTP	资金支持
Chen P(2018) <sup>[2]</sup>	中国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	5	24 150美元/QALY	未说明
Corman S(2017) <sup>[13]</sup>	美国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	100 000美元/QALY	企业
Eksisi GH(2017) <sup>[14]</sup>	埃及	全社会	Markov	终生	1年	是	否	3.5	未说明	政府
Kawaguchi I(2020) <sup>[15]</sup>	日本	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	2	5 000 000日元/QALY	企业
Mattingly TN(2017) <sup>[16]</sup>	美国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	未说明	未说明
McEwan P(2017) <sup>[17]</sup>	英国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3.5	20 000英镑/QALY	企业
Restelli U(2018) <sup>[18]</sup>	意大利	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	40 000欧元/QALY	企业
Rolli FR(2018) <sup>[19]</sup>	意大利	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	30 000欧元/QALY	企业
Ruggeri M(2019) <sup>[20]</sup>	意大利	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	未说明	企业
Saint-Laurent TC(2017) <sup>[21]</sup>	美国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	3	50 000美元/QALY	企业
Virabhak S(2016) <sup>[22]</sup>	日本	医保付费方	Markov	终生	1年	否	外部	2	5 000 000日元/QALY	企业
Ward T(2017) <sup>[23]</sup>	日本	医保付费方	Markov	终生	1年	是	否	2	未说明	企业
陈平钰(2019) <sup>[24]</sup>	中国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	5	180 000元/QALY	未说明
杨震宁(2019) <sup>[25]</sup>	中国	医保付费方	Markov	终生	1年	否	否	5	193 932元/QALY	未说明

表2 纳入研究的经济性基础分析结果

Tab 2 Results of basic economic analysis of included researches

第一作者(发表年份)	国家	目标人群			比较方案		基础分析结果				
		基因型	初治/经治	肝硬化/非肝硬化	干预方案	对照方案	增量成本	增量QALYs	经济性结论		
Chen P(2018) <sup>[12]</sup>	中国	1b	初治	非肝硬化	EBR/GZR	DCV+ASV	1 946美元	-0.361 7	绝对优势		
		1b	初治	肝硬化	EBR/GZR	DCV+ASV	1 521美元	-0.475 2	绝对优势		
		1b	经治	非肝硬化	EBR/GZR	DCV+ASV	3 998美元	-0.699 8	绝对优势		
		1b	经治	肝硬化	EBR/GZR	DCV+ASV	4 102美元	-1.153	绝对优势		
Coman S(2017) <sup>[13]</sup>	美国	1a	初治	非肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	18 046美元	-0.013 7	绝对优势		
		1a	初治	非肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	20 078美元	-0.021 5	绝对优势		
		1a	初治	非肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	26 973美元	-0.050 7	绝对优势		
		1a	经治	非肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	18 046美元	-0.013 7	绝对优势		
		1a	经治	非肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	26 865美元	-0.043 5	绝对优势		
		1a	经治	非肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	38 086美元	-0.063 1	绝对优势		
		1a	初治	肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	16 729美元	0.093 8	具有经济性		
		1a	初治	肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	37 815美元	-0.059 5	绝对优势		
		1a	初治	肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	108 573美元	-0.280 4	绝对优势		
		1a	经治	肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	16 729美元	0.093 8	具有经济性		
		1a	经治	肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	101 906美元	-0.050 7	绝对优势		
		1a	经治	肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	105 355美元	-0.050 7	绝对优势		
		1b	初治	非肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	19 727美元	0.042 2	具有经济性		
		1b	初治	非肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	22 658美元	-0.025	绝对优势		
		1b	初治	非肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	27 499美元	0.026 9	具有经济性		
		1b	经治	非肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	20 374美元	-0.000 6	绝对优势		
		1b	经治	非肝硬化	EBR/GZR	3D+RBV	27 894美元	0.000 8	具有经济性		
		1b	经治	非肝硬化	EBR/GZR	LDV/SOF	41 312美元	-0.109 4	绝对优势		
		Eksi GH(2017) <sup>[14]</sup>	埃及	1/4	初治	非肝硬化	DCV+SOF	SOF+PR	1 363美元	-0.15	绝对优势
				1/4	初治	非肝硬化	DCV+SOF	LDV/SOF	1 858美元	0.06	具有经济性
1/4	初治			非肝硬化	DCV+SOF	SOF+RBV	2 253美元	-0.82	绝对优势		
1/4	初治			肝硬化	DCV+SOF	LDV/SOF	2 461美元	0.13	具有经济性		
1/4	初治			肝硬化	DCV+SOF	SOF+PR	5 382美元	-0.57	绝对优势		
1/4	初治			肝硬化	DCV+SOF	SOF+RBV	12 448美元	-3.65	绝对优势		
Kawaguchi I(2020) <sup>[15]</sup>	日本			1	初治	非肝硬化	GLE/PIB	EBR/GZR	865 000日元	-0.13	绝对优势
				1	初治	非肝硬化	GLE/PIB	DCV+ASV+BCV	1 378 000日元	-0.16	绝对优势
				1	初治	非肝硬化	GLE/PIB	LDV/SOF	1 547 000日元	0	绝对优势
				Mattingly TN(2017) <sup>[16]</sup>	美国	1	初治	非肝硬化	GZR/EBR	SOF/VEL	19 296美元
1	初治	非肝硬化	GZR/EBR			3D	28 058美元	0.08	具有经济性		
1	初治	非肝硬化	GZR/EBR			LDV/SOF	38 200美元	0.21	具有经济性		
1	初治	非肝硬化	GZR/EBR			DCV+SOF	90 637美元	0.21	具有经济性		
1	初治	非肝硬化	GZR/EBR			SMV+SOF	95 276美元	0.04	具有经济性		
4	初治	非肝硬化	GZR/EBR			SOF/VEL	19 289美元	0.11	具有经济性		
4	初治	非肝硬化	GZR/EBR			3D	28 117美元	0.07	具有经济性		
McEwan P(2017) <sup>[17]</sup>	英国	3	初治	混合	DCV+SOF	SOF+RBV	12 647英镑	-0.118	绝对优势		
		3	经治	混合	DCV+SOF	SOF+RBV	13 426英镑	-0.219	绝对优势		
Restelli U(2018) <sup>[18]</sup>	意大利	3	混合	肝硬化	DCV+SOF(16)*	SOF+RBV(24)*	-9 488英镑	-0.57	具有经济性		
		3	混合	肝硬化	DCV+SOF(12)**	SOF+RBV(24)*	-10 695英镑	-0.27	具有经济性		
Rolli FR(2018) <sup>[19]</sup>	意大利	未提及	混合	混合	EBR/GZR	SOF+PR	10 800欧元	-0.43	绝对优势		
Ruggeri M(2019) <sup>[20]</sup>	意大利	1/4	经治	混合	DCV+SOF	LDV/SOF	-1 004欧元	-0.29	具有经济性		
Saint-Laurent TC(2017) <sup>[21]</sup>	美国	3	混合	混合	DCV+SOF	SOF+RBV	28 642美元	-0.1	绝对优势		
Virabhak S(2016) <sup>[22]</sup>	日本	1b	初治	非肝硬化	2D	DCV+ASV	-970 254日元	-0.58	具有经济性		
		1b	经治	非肝硬化	2D	DCV+ASV	-1 025 234日元	-0.56	具有经济性		
Ward T(2017) <sup>[23]</sup>	日本	1b	混合	混合	DCV+ASV	LDV/SOF	2 299 700日元	0.037	具有经济性		
陈平钰(2019) <sup>[24]</sup>	中国	1	初治	非肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	12 270元	-0.06	绝对优势		
		1	初治	肝硬化	EBR/GZR	SOF/VEL	12 758元	-0.11	绝对优势		

续表2

Continued tab 2

杨馥宁(2019) <sup>[25]</sup>	中国	1b	初治	非肝硬化	3D	EBR/GZR	17 434元	-0.02	绝对优势
		1b	初治	非肝硬化	3D	SOF/VEL	24 514元	0.03	具有经济性
		1b	初治	非肝硬化	3D	DCV+ASV	28 002元	-0.23	绝对优势
		1b	初治	非肝硬化	3D	SOF+PR	37 487元	-0.24	绝对优势
		1b	初治	非肝硬化	3D	SOF+RBV	82 977元	-0.13	绝对优势
		1b	初治	肝硬化	3D	EBR/GZR	23 674元	-0.14	绝对优势
		1b	初治	肝硬化	3D	SOF/VEL	36 679元	-0.21	绝对优势
		1b	初治	肝硬化	3D	DCV+ASV	40 812元	-0.52	绝对优势
		1b	初治	肝硬化	3D	SOF+PR	79 280元	-1.08	绝对优势
		1b	初治	肝硬化	3D	SOF+RBV	110 480元	-0.69	绝对优势

注:2D为奥比帕利;SMV为司美匹韦;BCV为贝拉布韦;“\*”括号内为治疗周数

Note:2D was ombitasvir; SMV was simepivir; BCV was beclabuvir; “\*” in the brackets means the number of treatment weeks

2.4.2 比较方案 由表2可知,纳入的14项研究根据目标人群的HCV基因型、治疗史、伴或不伴肝硬化来划分亚组,共评价了67组比较方案的经济性,涉及10种不同的含第二代DAAs的复合制剂或联合治疗方案,按照被评价的频率由高到低排序依次是EBR/GZR、3D、LDV/SOF、SOF/VEL、SOF+PR/RBV、DCV+SOF、DCV+ASV、GLE/PIB、2D、SMV+SOF。

2.4.3 基础分析结果 在14项研究所评价的67组比较方案中,无论是与DCV+ASV相比,或是与基于SOF的治疗方案(SOF/VEL、LDV/SOF、DCV+SOF、SOF+SMV、SOF+RBV等)相比,EBR/GZR和3D这两种方案都具有更好的经济性。杨馥宁等<sup>[25]</sup>的研究表明,在中国基因1b初治丙肝患者中,3D方案的经济性优于EBR/GZR,但在美国的1项研究中,EBR/GZR用于治疗丙肝基因1型或4型、初治无肝硬化丙肝患者的经济性优于3D方案<sup>[16]</sup>。在基于SOF的治疗方案中,经济性评价结果显示,DCV+SOF的经济性要优于其他基于SOF的治疗方案(LDV/SOF、SOF+SMV、SOF+RBV)。有关GLE/PIB的研究只有1项<sup>[15]</sup>,其结果显示,GLE/PIB在治疗基因1型、初治非

肝硬化丙肝患者时,经济性优于EBR/GZR。

2.4.4 敏感性分析结果 除了Mattingly TN等<sup>[16]</sup>的研究未进行概率敏感性分析,其他13项研究皆进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。所有研究的敏感性分析结果均验证了基础分析结果的稳健性,且单因素敏感性分析显示研究结果对于药品价格、药物SVR率(或治愈率)和健康状态效用值等3类参数较为敏感。纳入研究的敏感性分析结果见表3。

### 3 讨论

多数研究经济性评价结果表明,EBR/GZR、3D、GLE/PIB这3种方案用于治疗丙肝时,与其他治疗方案相比更具经济性。但在丙肝治疗药物经济学研究中,药物是否具有经济性受建模方法、模型结构及假设等多方面因素影响<sup>[26-27]</sup>。因此,笔者综合纳入研究结果,为今后开展丙肝药物经济学研究提供方法学上的建议,并强调在评价丙肝药物经济性时应关注的重点。

#### 3.1 方法学

从模型基本特征来看,本研究结果表明,多数治疗丙肝的第二代DAAs进行经济学研究时所构建的模型类

表3 纳入研究的敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis of included studies

第一作者(发表年份)	单因素敏感性分析结果	概率敏感性分析结果
Chen P(2018) <sup>[13]</sup>	药物成本、SVR率	WTP为0~24 150美元/QALY时,与DCV+ASV比较,EBR/GZR在初治患者中具有经济性的概率为77.4%~97.4%,在经治患者中具有经济性的概率为94.1%~100%
Corman S(2017) <sup>[13]</sup>	药物成本、SVR率	WTP为10 000美元/QALY时,EBR/GZR在非肝硬化患者中具有经济性的概率为99%,在肝硬化患者中具有经济性的概率为85%
Eksisi GH(2017) <sup>[14]</sup>	SVR率、健康状态效用值	基础分析结果稳健
Kawaguchi I(2020) <sup>[15]</sup>	SVR率、健康效用值	WTP为5 000 000日元/QALY时,GLE/PIB具有经济性的概率为99.4%;WTP为7 000 000日元/QALY时,GLE/PIB具有经济性的概率为99.0%
Mattingly TN(2017) <sup>[16]</sup>	药物成本、SVR率	无
McEwan P(2017) <sup>[17]</sup>	贴现率、患者年龄、研究时限	WTP为20 000英镑/QALY时,DCV+SOF在初治/经治患者中具有经济性的概率均为100%
Restelli U(2018) <sup>[18]</sup>	SVR率	WTP为25 000欧元/QALY时,与SOF+RBV(24周)比较,DCV+SOF(16周)具有经济性的概率为94.2%;WTP为25 000欧元/QALY时,与SOF+RBV(24周)比较,DCV+SOF(16周)具有经济性的概率为99.7%
Rolli FR(2018) <sup>[19]</sup>	SVR率、健康状态效用值	基础分析结果稳健
Ruggeri M(2019) <sup>[20]</sup>	肝移植成本、SVR率	WTP为30 000欧元/QALY时,DCV+SOF具有经济性的概率为94%
Saint-Laurent TC(2017) <sup>[21]</sup>	SVR率、药物成本	WTP为50 000美元/QALY时,与SOF+RBV比较,DCV+SOF具有经济性的概率为79%
Virabhak S(2016) <sup>[22]</sup>	SVR率、效用值、研究时限	WTP为5 000 000日元/QALY时,与DCV+ASV比较,2D在初治患者中具有经济性的概率为86%,在经治患者中具有经济性的概率为88.2%
Ward T(2017) <sup>[23]</sup>	SVR率	基础分析结果稳健
陈平钰(2019) <sup>[24]</sup>	药物成本、SVR率、复发率	WTP为18 000元/QALY时,EBR/GZR在非肝硬化患者中具有经济性的概率为92.9%,在肝硬化患者中具有经济性的概率为87.8%
杨馥宁(2019) <sup>[25]</sup>	药物成本、SVR率	与EBR/GZR(最具竞争力的方案)比较,3D具有经济性的概率明显更高

型及研究假设是比较类似的,但在研究角度和模型选取等方面存在一些局限性,建议相关研究者在今后使用模型法进行治疗丙肝的第二代 DAAs 的经济学研究时应注意以下几点:

(1)采用全社会研究角度进行研究。在研究角度方面,现有的多数治疗丙肝的第二代 DAAs 经济学评价研究均使用医保付费方的研究角度,这意味着在成本计算时,多数研究只考虑了药物成本、健康状态管理成本以及不良反应事件成本等直接成本,却忽略了间接成本,即丙肝患者因治疗而造成的劳动力损失,而丙肝慢性迁延导致的肝脏终末段疾病往往会导致严重的劳动力损失<sup>[28]</sup>。因此,建议采用全社会的研究角度,更全面地评价治疗丙肝的第二代 DAAs 的经济性。

(2)考虑使用动态模型。挪威的 1 项研究<sup>[29]</sup>未使用一般的 Markov 状态转移模型,而是使用了动态房室模型来评价 DAAs 用于吸毒人群的经济性,此模型能够综合考虑影响 HCV 传播的各种因素,动态模拟随病毒感染性和药物治疗而不断变化的患者人数及疾病状态进展<sup>[30]</sup>。因此,在今后治疗丙肝的第二代 DAAs 经济学评价中可尝试使用此类动态模型,更好地模拟 HCV 传播对药物经济性的影响。

### 3.2 治疗丙肝 DAAs 的经济性结果

从治疗丙肝 DAAs 的经济性结果来看,多数研究的结果显示 EBR/GZR、3D、GLE/PIB 这 3 种方案在与其他治疗方案相比时更具经济性,然而在中国进行的 1 项研究<sup>[25]</sup>和在美国进行的 1 项研究<sup>[16]</sup>对于 EBR/GZR、3D 这 2 种方案之间的经济性比较结果却与之相反。这主要是由于药物治疗方案在各国定价不同、不同国家经济发展水平不同、用于衡量不同方案是否具有经济性的 WTP 不同,因此不同研究的经济性评价结果仅适用于本国,不具有普适性和外推性。综合本研究的经济性结果分析,笔者建议今后的相关研究者或医保决策者应关注以下两点:

(1)开展 DAAs 之间直接比较的药物经济学研究。本研究结果显示,EBR/GZR、3D 的经济性具有明显优势,但 1 项 GLE/PIB 的研究结果显示其经济性要优于 EBR/GZR<sup>[15]</sup>;此外,本土治疗药物 DAN 上市后在中国丙肝患者中的经济性还未有研究证实。因此,建议今后对这些新上市的第二代 DAAs 进行更多的直接比较的经济性研究,而不是跟临床已经几乎不使用的方案(如 PR 方案)比较,以期为医保目录调整提供符合临床实际的决策证据。

(2)关注对经济性结果影响较大的模型参数。本研究纳入研究的单因素敏感性分析显示,多数研究结果对于药品价格、药物 SVR 率和健康状态效用值等 3 类模型参数较为敏感,这表明研究经济性可能受这 3 类参数的

影响较大。笔者建议,相关研究者今后开展经济学评价时需检验这些参数对于基础结果稳定性的影响;同时,相关 DAAs 进行医保准入时,决策者也需要重点关注对这些参数的取值是否进行了充分考虑和说明。

### 3.3 本研究局限性

本研究局限性主要包括以下两点:一是不同国家的经济发展水平、医保体系及医疗资源价格的差异较大,因此国外研究结果不完全适用于我国,但由于纳入文献数量和篇幅限制,本研究未区分不同国家对治疗丙肝 DAAs 的经济性进行总结;二是同一治疗方案在不同疾病特征的亚组目标人群中的治疗效果和经济性结果存在较大差异,由于纳入文献数量限制,所以本研究缺少根据丙肝患者不同病毒基因型、治疗史及肝硬化状态进行的经济性总结。随着第二代 DAAs 在中国的上市使用,相关原始研究的数量将不断增多,笔者建议届时进行更为系统全面的、亚组区分更细致的系统研究。

## 4 结语

总体来说,在第二代 DAAs 中,EBR/GZR、3D、GLE/PIB 这 3 种方案用于丙肝治疗时与其他治疗方案相比更具经济性。但在丙肝治疗药物经济学研究中,药物是否具有经济性受建模方法、模型结构及假设等多方面因素影响,目前多数研究均采用的是 Markov 模型及付费方的研究角度。建议今后的丙肝药物治疗经济学研究采用动态模型以及全社会的研究角度,对多种第二代 DAAs 开展直接对比的高质量经济学研究,同时在敏感性分析中考虑药品价格、药物 SVR 率和健康状态效用值对基础分析结果稳健性的影响,以增加研究结果的可信度。

## 参考文献

- [1] WHO. Hepatitis C[EB/OL].[2020-07-12].<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- [2] PUIG-JUNOY J. Cost-utility analysis of second-generation direct-acting antivirals for hepatitis C: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(12):1251-1263.
- [3] 陈红松,窦晓光,段钟平.丙型肝炎防治指南:2015年更新版[J].*临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12):1961-1979.
- [4] LE TK. Costs and resource utilization associated with anemia and rash in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents in the United States[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(8):1713-1725.
- [5] CENDERELLO G. HCV elimination plan leads to significant benefits in managing liver-related diseases and hospital interventions: a regional simulation[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2019, 19(2):189-193.
- [6] LO AO. Cost-effectiveness of the highly effective direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C in Hong Kong[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(5):

1071-1078.

- [7] HE T. Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(8):711-721.
- [8] CASTRO R. Cost-effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions for chronic hepatitis C: a systematic review of model-based analyses[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18(1):53-65.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS): explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines task force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2):231-250.
- [10] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement[J]. *Int J Tech Assess Health Care*, 2013, 29(2):117-122.
- [11] 李超, 李娜, 董淑杰. 达比加群酯在心房颤动患者抗凝治疗的药物经济学系统评价[J]. *药品评价*, 2018, 15(10):23-27.
- [12] CHEN P, MA A, LIU Q, et al. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir versus daclatasvir plus asunaprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in China[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(11):1031-1039.
- [13] CORMAN S. Cost-utility of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection[J]. *Value in Health*, 2017, 20(8):1110-1120.
- [14] ELSISI GH, ABURAWASH A, WAKED E, et al. Cost-effectiveness analysis of new HCV treatments in Egyptian cirrhotic and non-cirrhotic patients: a societal perspective[J]. *Value Health Reg Issues*, 2017, 13(7):7-15.
- [15] KAWAGUCHI I. A cost-effectiveness analysis of glecaprevir/pibrentasvir versus existing direct-acting antivirals to treat chronic hepatitis C in Japan[J]. *Advances in Therapy*, 2020, 37(1):457-476.
- [16] MATTINGLY TN, SLEJKO JF, MULLINS CD, et al. Hepatitis C treatment regimens are cost-effective; but compared with what?[J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(11):961-969.
- [17] MCEWAN P. Estimating the cost-effectiveness of daclatasvir + sofosbuvir versus sofosbuvir + ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C virus[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2017. DOI:10.1186/s12962-017-0077-4.
- [18] RESTELLI U. Cost-effectiveness analysis of the use of daclatasvir+sofosbuvir+ribavirin (16 weeks and 12 weeks) vs sofosbuvir+ribavirin (16 weeks and 24 weeks) for the treatment of cirrhotic patients affected with hepatitis C virus genotype 3 in Italy[J]. *Eur J Health Econ*, 2018, 19(1):37-44.
- [19] ROLLI FR. Economic evaluation of zepatier for the management of HCV in the Italian scenario[J]. *Eur J Health Econ*, 2018, 19(9):1365-1374.
- [20] RUGGERI M. Cost-effectiveness analysis of daclatasvir/sofosbuvir for the treatment of the HCV patients failed after the first line with second generation of DAAs in Italy[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2019, 19(3):363-374.
- [21] SAINT-LAURENT TC. Cost-effectiveness of combination daclatasvir-sofosbuvir for treatment of genotype 3 chronic hepatitis C infection in the United States[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(7):692-702.
- [22] VIRABHAK S. Cost-effectiveness of direct-acting antiviral regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-naive and treatment-experienced patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b in Japan[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(12):1144-1156.
- [23] WARD T. Assessing the budget impact and economic outcomes of the introduction of daclatasvir + asunaprevir and sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan[J]. *Value Health Reg Issues*, 2017. DOI:10.1016/j.vhri.2016.10.002.
- [24] 陈平钰, 谢青. 艾尔巴韦格拉瑞韦与索磷布韦维帕他韦治疗丙型肝炎的成本-效果分析[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(7):14-18, 26.
- [25] 杨馥宁, 贺小宁, 吴晶. 基于 Markov 模型对新型抗病毒药物治疗基因 1b 型慢性丙型肝炎的药物经济学评价[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(15):1276-1284.
- [26] CHHATWAL J, HE T, LOPEZ-OLIVO MA, et al. Systematic review of modelling approaches for the cost effectiveness of hepatitis C treatment with direct-acting antivirals[J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34(6):551-567.
- [27] CHHATWAL J, CHEN Q, AGGARWAL R, et al. Estimation of hepatitis C disease burden and budget impact of treatment using health economic modeling[J]. *Infect Dis Clin N Am*, 2018, 32(2):461-480.
- [28] LUHNEN M. Health economic evaluations of sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C: a systematic review[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2016. DOI:10.1007/s40258-016-0253-2.
- [29] MEIJERINK H, WHITE RA, LVLIE A, et al. Modelling the burden of hepatitis C infection among people who inject drugs in Norway, 1973-2030[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):541-567.
- [30] 赵可新. 模型研究方法在药物经济学中的应用概述[J]. *中国药师*, 2015, 18(9):1561-1564.

(收稿日期:2020-04-29 修回日期:2020-07-12)

(编辑:刘明伟)