

格卡瑞韦/哌仑他韦对比艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗基因 1b 型无肝硬化慢性丙肝初治患者的成本-效果分析[△]

陈 辰*,艾丹丹,路 云*(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)09-1113-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.17

摘要 目的:评价格卡瑞韦/哌仑他韦(G/P)对比艾尔巴韦/格拉瑞韦(EBR/GZR)治疗基因 1b(GT1b)型无肝硬化慢性丙肝初治患者的经济性,为医药卫生决策提供证据支持。方法:在假设 G/P 和 EBR/GZR 两种药物治疗方案均采取医保谈判前的中标价格(情境 1)和假设 EBR/GZR 价格下降 85%、G/P 价格下降 80%(情境 2)的两种价格情境下构建 Markov 模型,模拟 10 000 名 GT1b 型无肝硬化慢性丙肝初治患者队列在不同治疗方案下的终生累计成本和健康产出,计算增量成本-效果比(ICER)。使用单因素敏感性分析和概率敏感性分析对结果进行验证,并在保持情境 2 其他参数不变的情况下,分析 G/P 方案具有成本-效果优势的最高价格(降价比例)。结果:在设定的两种情境下,G/P 方案相比于 EBR/GZR 方案成本更高(情境 1:68 800 元 vs. 62 338 元;情境 2:13 760 元 vs. 11 490 元),健康效用值更高(情境 1:14.97 QALY vs. 14.90 QALY;情境 2:14.97 QALY vs. 14.90 QALY),ICER 值小于意愿支付阈值(情境 1:92 314 元/QALY;情境 2:32 428 元/QALY);单因素敏感性分析中大部分参数改变不影响基础分析结果,概率敏感性分析证实了基础分析的结果。G/P 方案价格至少降低 62% 才具有成本-效果优势。结论:在设定的价格情境下,G/P 方案治疗 GT1b 型无肝硬化慢性丙肝初治患者较 EBR/GZR 方案更具有成本-效果优势。

关键词 慢性丙肝;Markov 模型;成本-效果分析;格卡瑞韦/哌仑他韦;艾尔巴韦/格拉瑞韦

Cost-effectiveness Analysis of Glecaprevir/Pibrentasvir versus Elbasvir/Grazoprevir in Chronic Hepatitis C Genotype 1b Treatment-naive Patients without Cirrhosis

CHEN Chen, AI Dandan, LU Yun (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economics of glecaprevir/pibrentasvir (G/P) versus elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in chronic hepatitis C genotype 1b (GT1b) treatment-naive patients without cirrhosis, and to provide evidence support for medical and health decision-making. METHODS: Under assuming the bid price of G/P and EBR/GZR therapy schemes before medical insurance negotiation was adopted (scenario 1) and assuming that the price of EBR/GZR was reduced by 85% and the price of G/P was reduced by 80% (scenario 2), Markov model was developed to simulate the lifetime cost and health outcomes progress of 10 000 untreated chronic hepatitis C GT1b treatment-naive patients without cirrhosis and calculate incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were conducted to verify the results. The highest price (price reduction ratio) of G/P scheme was analyzed with cost-effectiveness advantage, when other parameters kept stable under scenario 2. RESULTS: Under 2 kinds of scenarios, compared with EBR/GZR scheme, G/P scheme had higher cost (scenario 1: 68 800 yuan vs. 62 338 yuan; scenario 2: 13 760 yuan vs. 11 490 yuan) and healthy utility (scenario 1: 14.97 QALY vs. 14.90 QALY; scenario 2: 14.97 QALY vs. 14.90 QALY), and ICER value of G/P was lower than willingness-to-pay threshold (scenario 1: 92 314 yuan/QALY; scenario 2: 32 428 yuan/QALY). The change of most parameters in single factor sensitivity analysis didn't influence the results of base-case analysis, and the findings from the base-case analysis were confirmed by probability sensitivity analyses. The price of G/P scheme needed to be reduced by at least 62% to realize cost-effective advantage. CONCLUSIONS: Under the set price scenario, G/P scheme has cost-effectiveness advantages than EBR/GZR scheme in chronic hepatitis C GT1b treatment-naive patients without cirrhosis.

KEYWORDS Chronic hepatitis C; Markov model; Cost-effectiveness analysis; Glecaprevir/pibrentasvir; Elbasvir/grazoprevir

丙型肝炎病毒(以下简称“丙肝”),是由丙肝病毒

(Hepatitis C virus, HCV)感染引起的病毒性肝炎。60%~85%的患者在感染 HCV 后的 6 个月内会转变成慢性丙肝^[1]。目前我国慢性丙肝形势严峻,一方面慢性丙肝患者众多,共计 1 000 万~1 300 万人感染 HCV^[2],另一方面慢性丙肝转归可发展为威胁生命的肝相关并发症,包括代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化、肝癌等^[3],严重

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71673298)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:787714097@qq.com

通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:药物经济学、药品供应保障。E-mail:luyuncpu@163.com

危害我国人民的生命健康,也对社会及患者家庭造成了沉重的经济负担。有研究报道,我国HCV感染患者中有56.8%为基因1b(GT1b)型感染^[4],因此治疗GT1b型慢性丙肝就显得尤为重要。

2015年版丙肝防治指南指出:中国慢性丙肝患者的标准治疗方案为聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV),简称PR治疗方案^[5]。但该方案应答率较低,并且可能发生较多不良反应,包括流感样症候群、骨髓抑制、精神和中枢神经系统症状以及内分泌系统紊乱等^[6]。自2017年开始,多个新型直接抗病毒药物(Direct-acting antivirals, DAAs)凭借治愈率高于90%,且不良反应小、患者耐受的优点相继在国内上市,丙肝治疗也随之进入了一个新的阶段。2018年4月,DAAs类药物艾尔巴韦/格拉瑞韦(Elbasvir/Grazoprevir, EBR/GZR)获得国家药品监督管理局(NMPA)批准在我国上市^[6],用于治疗GT1b型慢性丙肝,2019年EBR/GZR通过医保谈判进入医保目录^[7]。2019年5月,DAAs类药物格卡瑞韦/哌仑他韦(Glecaprevir/Pibrentasvir, G/P)也获得NMPA批准在我国上市^[6],主要用于治疗初治、无肝硬化的所有主要基因型(基因1~6型)丙肝患者,其病毒学治愈率高达99%以上^[8],且疗程短至8周,大大提高了患者的依从性。但是目前G/P方案价格昂贵,相比于医保目录内的EBR/GZR方案是否具有成本-效果优势尚缺乏相应研究。本研究从我国医疗卫生体系视角,在医保谈判前的中标价格和医保谈判后的假设价格两种情境下,对G/P方案和EBR/GZR方案治疗GT1b型无肝硬化慢性丙肝初治患者进行药物经济学评价,比较两种方案的临床价值及经济价值,旨在为医疗卫生决策提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 假设情境

EBR/GZR作为2019年进入医保目录的丙肝新药之一,其价格得到大幅度下降,有报道表明,2019年进入医保目录的3种丙肝新药平均价格降幅约85%^[7],但目前并未公布具体价格。基于此,本研究选取不同的价格参数分两种情境进行成本-效用分析。情境1:两种药物均采取医保谈判前的中标价格;情境2:假设EBR/GZR价格下降85%,G/P厂家基于市场份额的考虑未来可能会相应降低价格,假设价格下降80%。

1.2 模型结构

本研究采用Microsoft Excel 2016软件完成Markov模型的构建,模拟产生10 000名GT1b型无肝硬化慢性丙肝初治患者队列在不同治疗方案下的终生累计成本和健康产出。参考《中国药物经济学评价指南及导读(2015版)》^[9],设置研究角度为中国医疗卫生体系视角,模型的循环周期为1年,模拟研究时限为终生(最长至80年),采用5%的年贴现率对所有成本和健康产出进行贴现。模型共包含9个状态,分别为慢性丙肝(无肝硬化)、无肝硬化SVR、代偿性肝硬化、代偿性肝硬化SVR、失代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化SVR、肝癌、肝移植第1年、肝移植第2年及以后、死亡。

化)、无肝硬化持续性病毒学应答(SVR)、代偿性肝硬化、代偿性肝硬化SVR、失代偿性肝硬化、肝癌、肝移植第1年、肝移植第2年及以后、死亡。患者队列基线时为无肝硬化的慢性丙肝状态,每个循环周期结束后,患者可能停留在原状态或根据疾病自然进展发生状态的转移。如果治疗成功,则转移到SVR状态,其中代偿性肝硬化SVR状态的患者其病情仍有可能继续进展,而无肝硬化SVR状态则默认为停止向前发展,即最终状态;如果治疗不成功,则可能进展至失代偿性肝硬化、肝癌、肝移植;所有状态均可能发生死亡。Markov模型结构详见图1。

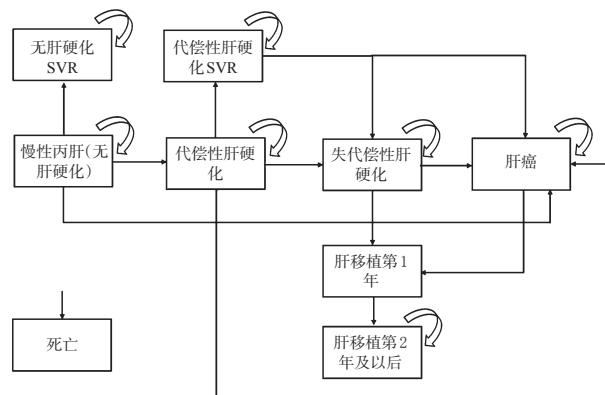


图1 Markov模型结构

Fig 1 Markov model structure

1.3 模型参数

1.3.1 人群特征 研究的目标人群为中国初治的GT1b型无肝硬化的慢性丙肝患者,不包括曾经接受过抗病毒治疗的、其他基因类型的以及合并感染其他疾病的患者。根据中国慢性丙肝人群的特征模拟产生10 000名患者,特征参数主要来自于一项本地研究,其中患者平均年龄为44.5岁,男性人数占比为52%^[10]。

1.3.2 治疗方案及疗效 患者接受的干预措施有两种:对照组采用EBR/GZR方案治疗12周,研究组采用G/P方案治疗8周。丙肝治疗的首要目标是清除HCV,获得SVR,故以12周SVR率作为治疗方案效果的衡量指标。有临床研究显示,EBR/GZR方案的12周SVR率为98.4%^[11],G/P方案的12周SVR率为100%^[8],因此本研究中EBR/GZR方案下患者由慢性丙肝状态转移到无肝硬化SVR状态、代偿性肝硬化状态转移到代偿性肝硬化SVR状态的SVR率均为98.4%;G/P方案下患者由慢性丙肝状态转移到无肝硬化SVR状态、代偿性肝硬化状态转移到代偿性肝硬化SVR状态的SVR率均为100%。

1.3.3 转移概率 慢性丙肝的自然进程通过模型中健康状态之间的转移概率表示。考虑到缺乏中国的本土临床数据,故本文大部分转移概率采用日本厚生劳动省进行的一项丙肝药物经济学研究中的数据^[12],包括慢性丙肝到代偿性肝硬化、肝癌,代偿性肝硬化到失代偿性

肝硬化、肝癌,失代偿性肝硬化到肝癌、死亡以及肝癌到死亡的数据。由于试验数据缺乏,故假设失代偿性肝硬化和肝癌进行肝移植的概率相同,数据来自文献[13]。有研究显示,达到代偿性肝硬化 SVR 后仍有一定概率进展为失代偿性肝硬化和肝癌,数据来自文献[14]。肝移植第1年死亡以及肝移植后发生死亡的转移概率也来源于文献[15]。假设慢性丙肝、代偿性肝硬化以及 SVR 状态下的死亡率与普通人群一致,因此采用世界卫生组织(WHO)发布的中国人群全因死亡率^[16]进行计算。健康状态之间的转移概率详见表1。

表1 健康状态之间的转移概率

转移路径	转移概率	标准误	参考文献
慢性丙肝(无肝硬化)			
代偿性肝硬化	0.060	0.070	[12]
肝癌	0.007	0.004	[12]
代偿性肝硬化			
失代偿性肝硬化	0.041	0.002	[12]
肝癌	0.019	0.002	[12]
失代偿性肝硬化			
肝癌	0.024	0.004	[12]
死亡	0.142	0.011	[12]
肝移植	0.023	0.002	[13]
肝癌			
死亡	0.576	0.036	[12]
肝移植	0.023	0.002	[13]
肝移植第1年			
死亡	0.220	0.022	[15]
肝移植第2年及以后			
死亡	0.048	0.005	[15]
代偿性肝硬化SVR			
失代偿性肝硬化	0.005	0.001	[14]
肝癌	0.007	0.001	[14]

1.3.4 成本和效用 本研究采用中国医疗卫生体系视角,因此成本只纳入直接医疗成本,包括药物成本和健康状态相关成本。药物成本根据药品单价和疗程时间计算得到,价格从药智网上查询获得^[17]。在情境1下,G/P方案的周费用为8 600元,EBR/GZR方案的周费用为4 990元;在情境2下,G/P方案的周费用为1 720元,EBR/GZR方案的周费用为748.5元。

健康状态相关成本综合了肝疾病相关的诊疗费用、检查化验费用、药品费用和住院费用等。假设处于无肝硬化 SVR 状态的患者不产生医疗成本,即成本为0元;慢性丙肝(无肝硬化)、代偿性肝硬化 SVR、代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化、肝癌的成本来源于国内一项丙肝患者的成本研究^[18];肝移植第1年和肝移植第2年及以后的成本是从一项中国慢性乙肝感染相关的医疗费用研究中提取的数据^[19],所有的成本均根据中国居民消费价格指数(CPI)^[20]调整为2019年的数值,详见表2。健康效用值主要反映慢性丙肝患者各健康状态的健康相关生命质量,本文采用日本厚生劳动省进行的一项丙肝药物经济学研究中的数据^[12],详见表2。

表2 健康状态成本和健康效用值

Tab 2 Health state-specific costs and health utility value

健康状态	成本,元	标准误	参考文献	健康效用值	标准误	参考文献
慢性丙肝(无肝硬化)	6 201	1 025	[18]	0.86	0.02	[12]
代偿性肝硬化	17 649	5 813	[18]	0.77	0.02	[12]
失代偿性肝硬化	39 308	7 870	[18]	0.64	0.04	[12]
肝癌	82 972	11 891	[18]	0.47	0.05	[12]
无肝硬化SVR	0	0	[18]	0.93	0.03	[12]
代偿性肝硬化SVR	12 615	4 122	[18]	0.93	0.03	[12]
肝移植第1年	645 376	65 855	[19]	0.60	0.04	[12]
肝移植第2年及以后	94 541	9 647	[19]	0.75	0.02	[12]

1.4 模型分析

1.4.1 基础分析 模型的健康产出包括并发症的发生数量、生命年(LYs)和质量调整生命年(QALY)。通过计算增量成本-效果比(ICER)对两种情境下G/P方案和EBR/GZR方案的经济性进行对比分析。将意愿支付阈值设定为2019年人均GDP^[21]的3倍(约为212 676元),若ICER<212 676元/QALY,则认为G/P方案为优势方案,否则为劣势方案。

1.4.2 敏感性分析 为评估结果的不确定性,本研究对两种情境下的结果进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中,改变的参数主要有模拟的研究时间、贴现率、年龄、性别比例、各状态的成本和健康效用值、转移概率、两个方案的SVR率。采用常规的概率敏感性分析方法,给参数定义适当的统计分布,同时独立地对所有输入参数进行抽样,如健康效用值和转移概率服从 β 分布,成本服从 γ 分布,患者年龄服从正态分布。

1.4.3 价格阈值分析 因情境2中G/P方案价格下降80%的假设具有不确定性,为评估G/P的价格变化对成本-效果的影响,本研究对价格阈值进行分析。保持情境2中其他参数不变,不断调整G/P方案价格的下降幅度,以得出在3倍人均GDP作为意愿支付阈值时G/P方案具有成本-效果优势的最高价格。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示,情境1和情境2的G/P方案人均总成本均大于EBR/GZR方案,增量成本分别为6 462元和2 270元,说明尽管G/P方案能降低并发症相关成本,但由于药品成本较高,导致其总成本较高。情境1和情境2的G/P方案人均QALY均大于EBR/GZR方案,且增量效果相同。情境1和情境2的ICER分别为92 314元/QALY和32 428元/QALY,均小于意愿支付阈值212 676元/QALY,由此可见,两种情境下G/P方案均为优势方案。基础分析结果详见表3。

情境1和情境2的健康产出结果基本一致,但与EBR/GZR方案相比,采用G/P方案的10 000名慢性丙肝患者一生中发生丙肝相关并发症的数量减少,主要表现为发生代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化、肝癌、肝移植、

肝相关死亡的数量减少,详见图2。

表3 基础分析结果

Tab 3 Base-case analysis results

情境	治疗方案	成本,元	增量成本,元	效果		增量效果		ICER,元/QALY
				LY	QALY	ΔLY	ΔQALY	
1	G/P	68 800	6 462	16.11	14.97	0.04	0.07	92 314
	EBR/GZR	62 338		16.07	14.90			
2	G/P	13 760	2 270	16.11	14.97	0.04	0.07	32 428
	EBR/GZR	11 490		16.07	14.90			

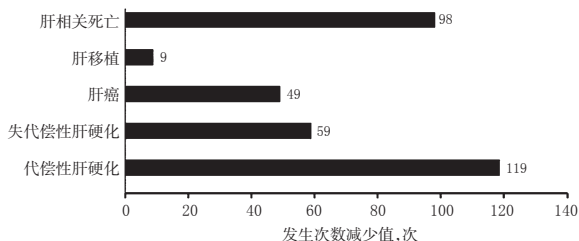


图2 G/P方案较EBR/GZR方案治疗后患者发生丙肝相关并发症的减少值

Fig 2 Decrease value of hepatitis C related complications between G/P scheme and EBR/GZR scheme

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果 对情境1和情境2的单因素敏感性分析结果详见图3、图4。

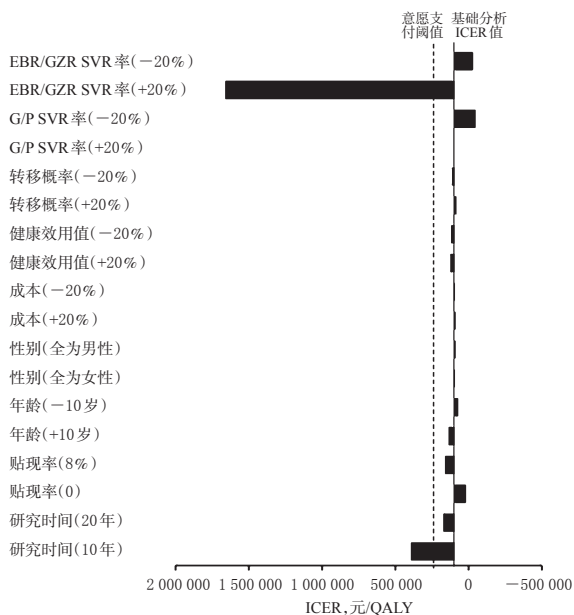


图3 情境1的单因素敏感性分析结果

Fig 3 Sensitivity analysis results of single factor under scenario 1

由图3和图4结果表明,大部分参数如转移概率、健康效用值、成本、性别比例、年龄、贴现率的变化对ICER无明显影响,而G/P的SVR率、EBR/ZGR的SVR率、研究时限对ICER的影响较大。在情境1中,当EBR/ZGR的SVR率增加20%和研究时限缩短到10年时,G/P方案的ICER均超过意愿支付阈值,提示药物经济学评价结

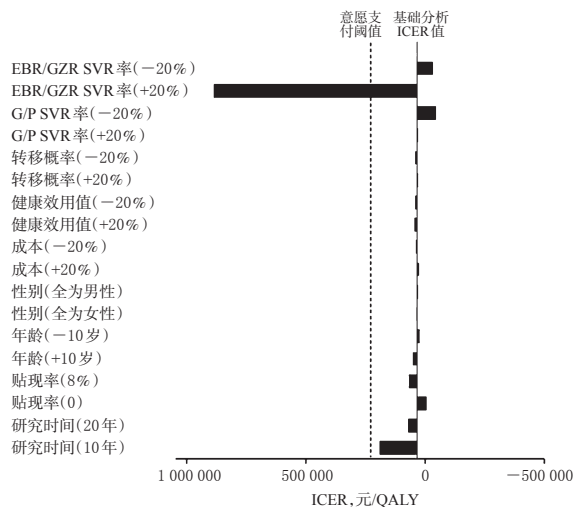


图4 情境2的单因素敏感性分析结果

Fig 4 Sensitivity analysis results of single factor under scenario 2

果发生逆转,G/P方案不具有成本-效果优势;当G/P的SVR率减少20%时,G/P方案的ICER为负值,提示G/P方案为绝对劣势方案。在情境2中,当EBR/ZGR的SVR率增加20%时,G/P方案的ICER超过意愿支付阈值,提示药物经济学评价结果发生逆转,G/P方案不具有成本-效果优势;当G/P的SVR率减少20%时,G/P方案的ICER为负值,提示G/P方案为绝对劣势方案。

2.2.2 概率敏感性分析结果 对情境1和情境2的概率敏感性分析进行了1 000次蒙特卡洛模拟,成本-效果可接受曲线详见图5。

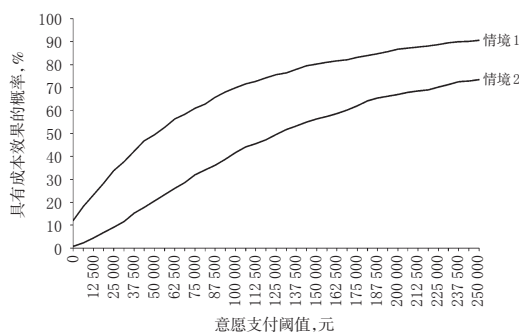


图5 情境1和情境2的G/P方案成本效果可接受曲线

由图5显示,当意愿支付阈值从0增加到25万元时,G/P方案具有成本-效果优势的概率逐渐增加。在情境1中,当意愿支付阈值为212 676元/QALY时,G/P更具经济性的概率为69.0%左右。在情境2中,当意愿支付阈值为212 676元/QALY时,G/P更具经济性的概率为88.2%左右。总体来看,概率敏感性分析证实了基础分析的稳健性,表明G/P方案的经济性优于EBR/GZR方案。

2.2.3 价格阈值分析结果 以3倍人均GDP为意愿支

付阈值,多次调整G/P方案价格的下降幅度,结果显示,G/P方案价格至少下降62%,即单价(周费用)最高为3 268元时,该方案才具有成本-效果优势。

3 讨论

我国丙肝患病人数众多,疾病负担严重。为保障丙肝患者的生命健康,达到《2016—2021年全球卫生部门病毒性肝炎战略》提出的“到2030年消除病毒性肝炎”的目标^[22],我国在提高DAAs药物的可获得性与可负担性方面采取了诸多举措。2017年4月,国内首个全口服DAAs类药物盐酸达拉他韦片和阿舒瑞韦软胶囊获批上市,此后又有多个DAAs类药物相继上市,如索磷布韦、达塞布韦、奥比帕利、索磷布韦/维帕他韦、EBR/GZR以及G/P等,为我国丙肝的治疗提供了更多的选择。

无论在临床试验还是真实世界研究中,G/P方案的安全性和有效性均得到了证实^[9]。目前尚无关于中国情境下G/P方案的药物经济学研究。本研究使用基于队列的Markov模型模拟GT1b型无肝硬化慢性丙肝初治患者的自然病程及并发症,比较G/P方案和EBR/GZR方案的成本-效果,填补了国内研究的空白。结果显示,与EBR/GZR治疗相比,采用G/P方案治疗能降低与HCV相关的肝并发症的风险,并且能改善患者的健康状况。情境1采用医保谈判前的药品中标价格计算,基础分析结果和敏感性分析结果均证实G/P方案更具成本-效果优势;情境2采用假设的价格进行分析,且G/P方案的药品价格降幅低于EBR/GZR方案,结果仍显示G/P方案更具成本-效果优势。由此一方面可知G/P的临床疗效更优,另一方面也提示未来G/P若要获得市场份额,必须要降低价格,且至少降低62%才能比EBR/GZR更具成本-效果优势。

本研究还存在以下几点局限性:(1)由于中国流行病学数据有限,因此分析时未考虑特殊人群,例如吸毒者或乙型肝炎病毒(HBV)和HCV合并感染者。(2)在健康状态间转移概率的设定上,由于目前缺乏公开发表的基于中国患者人群的疾病进展观察研究,本研究采用的转移概率均是基于已发表的文献或根据国外原始临床文献数据计算,这可能与我国患者人群真实疾病进展有所差异。

综上,G/P方案相比EBR/GZR方案是具有经济性的,长期来看能增加患者收益、节约医疗资源。此外,G/P方案对于无肝硬化丙肝初治患者的疗程可缩短至8周,能大幅度提高患者依从性,进一步增加了其临床价值。因此,建议降低G/P方案价格,并尽快纳入我国医保报销目录,以提高其可及性,推进我国根除丙肝工作的进展。

参考文献

[1] PETRUZZIELLO A, MARIGLIANO S, LOQUERCIO G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection:

an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34):7824-7840.

- [2] 刘丽玫,王艳斌.丙型肝炎病毒感染的流行病学研究进展[J].*中国临床医生杂志*,2019,47(3):255-257.
- [3] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis C: a 2015 update[J]. *Chin J Liver Dis*, 2015, 7(3):19-35.
- [4] The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3):161-176.
- [5] 张静,杜小萍,李小平.干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎药物不良反应的观察及护理[J].*护士进修杂志*, 2014, 29(19):1818-1819.
- [6] 国家药品监督管理局.药品查询[DB/OL].[2019-12-22].<http://qyl.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=36&tableName=TABLE36&title=%E8%BF%9B%E5%8F%A3%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152-904858822343032639340277073>.
- [7] 新浪财经.医保谈判再掀降价风暴:进口药价全球最低,丙肝药首次纳入降幅超85%[EB/OL].[2019-12-22].<http://baijiahao.baidu.com/s?id=1651434428351194666&wfr=spider&for=pc>.
- [8] PUOTI M, FOSTER GR, WANG S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir: integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):293-300.
- [9] 刘国恩.中国药物经济学评价指南及导读:2015版[M].北京:科学出版社,2014:24.
- [10] RAO H, WEI L, LOPEZTALAVERA J, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3):545-553.
- [11] CHEN P, MA A, LIU Q. 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. DOI: 10.1007/s40261-018-0702-9.
- [12] ISHIDA H, YOTSUYANAGI H. *Research on medical economic evaluation of various measures related to viral liver disease*[EB/OL].[2019-12-22].<https://mhlwgrants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201333004B>.
- [13] TOWNSEND R, MCEWAN P, KIM R, et al. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C[J]. *Value Health*, 2011, 14(8):1068-1077.
- [14] SINGAL AG, VOLK ML, JENSEN D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus[J].

氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后不良反应信号的挖掘与分析^Δ

刘海林^{1*},袁红梅²,王虎¹,刁俊林¹,周春巧¹,丁晓莉¹,张雪林¹,董志³,王松^{1#}(1.重庆两江新区第一人民医院药剂科,重庆 401121;2.重庆云阳县人民医院药剂科,重庆 404506;3.重庆医科大学药学院,重庆 400046)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)09-1118-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.18

摘要 目的:挖掘唑类抗真菌药物氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后的安全警戒信号,为临床合理用药提供参考。方法:调取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库2004年1月1日—2019年3月30日接收的氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)数据挖掘方法对这4种唑类药物进行不良反应(ADR)信号挖掘,重点分析该类药品说明书安全性信息所涉及的主要ADR。结果:提取FAERS数据库信息得到氟康唑ADE报告27 831例、酮康唑ADE报告5 712例、伊曲康唑ADE报告5 381例、伏立康唑ADE报告11 333例。经ROR法检测,上述4种唑类药物在医学检查、血液和淋巴系统疾病、肾脏和泌尿系统疾病、内分泌疾病与肝胆疾病中均出现ADR强信号。其中,氟康唑、伏立康唑肝毒性ADR信号较强(氟康唑ROR=6.51,伏立康唑ROR=14.65);伊曲康唑类库欣综合征(ROR=24.86)和肾上腺抑制(ROR=44.06)ADR检测结果显示为强信号;酮康唑、伊曲康唑在肾上腺皮质功能不全中ADR信号较强(酮康唑ROR=15.64,伊曲康唑ROR=23.26),而酮康唑在皮肤及皮下组织疾病中ADR信号强度(ROR=2.81)明显强于其他药物。此外,氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑引起出血性膀胱炎在其说明书中尚未收录(氟康唑ROR=17.73,伊曲康唑ROR=31.43,伏立康唑ROR=17.06);氟康唑引起网状青斑(ROR=10.50)在其说明书中尚未收录。结论:临床医务人员应加强对氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑相关主要ADR差异性的认识,在临床使用过程中,对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑引起出血性膀胱炎,氟康唑引起网状青斑等说明书中未提及、但真实世界发生率又较高的ADR,以及伊曲康唑导致的类库欣综合征和肾上腺抑制等虽然说明书中有提及、但检测结果呈异常强信号的ADR应重点关注。

关键词 氟康唑;酮康唑;伊曲康唑;伏立康唑;不良反应;信号挖掘;报告比值比

- Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(3):280-288.
- [15] WANG H, JIANG W, ZHOU Z, et al. Liver transplantation in mainland China: the overview of CLTR 2011 annual scientific report[J]. *Hepatob Surg Nutr*, 2013, 2(4): 188-197.
- [16] World Health Organization. *Life tables*[DB/OL]. [2019-12-22].<http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60340>.
- [17] Drug Wisdom Network. *Drug bidding information inquiry* [DB/OL]. [2019-12-22].<https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [18] CHEN GF, WEI L, CHEN J, et al. Will sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) be cost-effective and affordable for Chinese patients infected with hepatitis C virus? An economic analysis using real-world data[J]. *PLoS One*, 2016.DOI: 10.1371/journal.pone.0155934.
- [19] WEI L, HU S, HOU J, et al. A novel estimation of the impact of treatment with entecavir on long-term mortality, morbidity, and health care costs of chronic hepatitis B in China[J]. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1):48-56.
- [20] National Bureau of Statistics. *CPI*[DB/OL]. [2019-12-22].<http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=c01>.
- [21] 中国青年网.人均GDP破万 彰显中国经济非凡气质[EB/OL]. [2019-12-22].<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658518802669138968&wfr=spider&for=pc>.
- [22] World Health Organization. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021*[DB/OL]. [2019-12-22].<https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

^Δ 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(No. cstc2019jcsx-msxmX0096)

* 主管药师,博士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-61212810。E-mail:719204899@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学、药品不良反应的监测与分析。电话:023-61212827。E-mail:742419205@qq.com

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-02-19)

(编辑:邹丽娟)