

# 基于医疗机构的治疗慢性乙型肝炎的核苷（酸）类似物的卫生技术评估

胡义亭，赵娜，白万军，邱博，吴茵，宋浩静，张建，董占军\*（河北省人民医院，石家庄 050051）

**摘要** 目的：按照《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》中的量化评分细则，为当前医院决策层药物遴选、规范使用核苷（酸）类似物提供循证依据。方法：依照药品量化评分体系，参考最新版临床应用指南、国内外文献和现行药品说明书，从安全性、有效性、经济性、药学特性及其他属性5个方面分别对河北省人民医院口服核苷（酸）类似物进行医院卫生技术评估。结果：富马酸丙酚替诺福韦片、富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦分散片、恩替卡韦片、阿德福韦酯片及替比夫定片最终分值分别为80.5、86.1、90.5、82、59.8、72.7分。富马酸丙酚替诺福韦、富马酸替诺福韦酯、恩替卡韦为强效低耐药核苷类似物，为诊疗规范及指南首选推荐，阿德福韦不推荐应用；富马酸丙酚替诺福韦不良反应发生率最低；富马酸替诺福韦酯、替比夫定阻断母婴传播有优势，均为国家医保乙类药物；富马酸丙酚替诺福韦片、恩替卡韦片、替比夫定片为原研品种；富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦分散片、阿德福韦酯片均通过一致性评价；恩替卡韦分散片经济性最优。结论：卫生技术评估可指导医院合理遴选及使用核苷（酸）类似物，并提供循证依据。临床医师可根据专科特点、患者的病情及自身需求合理选择用药。

**关键词**：医院卫生技术评估；核苷（酸）类似物；药品安全性；药品有效性

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2023)09-1033-14

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.09.008

## Health Technology Assessment of Nucleos(t)ide Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B Based on Medical Institutions

Hu Yiting, Zhao Na, Bai Wanjun, Qiu Bo, Wu Yin, Song Haojing, Zhang Jian, Dong Zhanjun\* (Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract Objective:** According to the quantitative scoring rules in the Rapid Guide for Drug Evaluation and Selection of Medical Institutions in China, to provide evidence-based basis for hospital decision makers to drug selection and standardized use of nucleos(t)ide analogues in clinical rationality. **Methods:** According to the drug quantitative scoring system and refer to the latest version of clinical application guidelines, domestic and foreign literature and current drug instruction, the hospital tase health technology assessment of oral nucleos(t)ide analogues in Hebei General Hospital was carried out from five aspects: safety, effectiveness, economy, pharmaceutical properties, other attributes. **Results:** The final scores of tenofovir alafenamide fumarate tablets,

tenofovir disoproxil fumarate tablets, entecavir dispersible tablets, entecavir tablets, adefovir dipivoxil tablets and telbivudine tablets were 80.5 points, 86.1 points, 90.5 points, 82 points, 59.8 points and 72.7 points, respectively. Tenofovir alafenamide fumarate, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir were highly potent nucleos(t)ide analogues with low drug resistance, and they were recommended as the first choice for diagnosis and treatment standards and guidelines. Adefovir was not recommended for use. The incidence of adverse reactions to tenofovir alafenamide fumarate was the lowest. Tenofovir disoproxil fumarate and telbivudine had advantages in blocking mother-to-child transmission. They all were class B drugs of national medical insurance. Tenofovir alafenamide fumarate tablets, entecavir tablets and telbivudine tablets were the original varieties. Tenofovir disoproxil fumarate, entecavir dispersible tablets and adefovir dipivoxil tablets all passed the consistency evaluation. The economy of entecavir dispersible tablets was the best. **Conclusion:** The health technology assessment can guide the rational selection and use of nucleos(t)ide analogues, and provide evidence-based basis for hospital. Clinicians can reasonably choose the drugs based on the specialty characteristics, the patient's conditions and own needs.

**Keywords:** hospital-based health technology assessment; nucleos(t)ide analogues; safety; effectiveness

医院卫生技术评估 (Hospital-based Health Technology Assessment, HB-HTA) 是为了满足医院层面的决策需求, 通过开展卫生技术评估活动, 从技术特性、有效性、临床安全性、经济性和社会适应性等维度对各类医疗卫生技术进行系统全面的评价, 帮助医院作出科学管理的决策<sup>[1]</sup>。HB-HTA 是当前国际上普遍应用的政策分析工具之一<sup>[2-3]</sup>, 广泛应用于临床指南制订、医疗保险政策、药品遴选及新技术准入等领域。HB-HTA 为医院管理者遴选药品、引入医疗技术设备等提供了参考和依据, 尤其对临床有争议的药物资源配置问题起到积极、关键性的参考决策作用<sup>[4]</sup>。

核苷(酸)类似物[Nucleos(t)ide Analogues, NAs]是抑制乙肝病毒(Hepatitis B Virus, HBV)复制的主要药物, 通过抑制HBV的DNA聚合酶合成, 从而抑制HBV复制<sup>[5]</sup>, 临床应用非常广泛。目前上市的NAs有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦5种, 剂型除片剂外, 还有胶囊剂、分散片等。循证药学表明, 5种核苷(酸)类似物其药代/药效动力学、安全性以及疗效方面存在差异, 因此, 为了医院合理遴选和规范应用NAs, 需要对该类药物进行遴选评价。本研究主要参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》<sup>[6]</sup> (以下简称“《指南》”), 对河北省人民医院(以下简称我院)目前应用的几种核苷(酸)类似物: 富马酸丙酚替诺福韦片(Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets, TAF)、富马酸替诺福韦二吡呋酯片(Tenofovir

Disoproxil Fumarate Tablets, TDF)、恩替卡韦分散片(Entecavir Dispersible Tablets, ETV)、恩替卡韦片(Entecavir Tablets, ETV)、阿德福韦酯片(Adefovir Dipivoxil Tablets, ADV)、替比夫定片(Telbivudine Tablets, LDT)进行HB-HTA。

## 1 资料来源

本研究参考的指南、共识、诊疗规范/临床路径、药品说明书及药品注册资料等主要是通过检索国家卫生健康委员会、国内卫生行业协会、相关学术组织或科研机构官方网站, 美国国立临床诊疗指南数据库(National Guideline Clearinghouse, NGC)、国际指南协作网(Guidelines International Network, GIN)数据库获得; 该类药物的循证医学证据通过检索中、英文文献数据库: The Cochrane Library、PubMed、Embase、万方数据库、维普数据库和中国知网, 检索时限均从建库开始至2022年4月。

## 2 评价方法

根据循证资料并结合我院实际需求, 设计并量化卫生技术评估表, 采用百分制评价模式。评估内容包括有效性、安全性、药学特性、经济性及其他属性, 分别逐项评分, 最终评价结果和推荐意见分为3个等级: 评价药品70分及以上, 建议医疗机构药事管理委员会推荐该药品进入医疗机构用药目录; 60~69分, 根据临床是否有替代药物, 可适当推荐该药品进入医疗机构用药目录; 60分以下, 不推荐该药品进入医疗机构用药目录。卫生技术评估指标及细则见表1。

表 1 卫生技术评估表

指标	细则
有效性 (25)	<input type="checkbox"/> 3 临床必需, 首选 <input type="checkbox"/> 2 临床需要, 次选 <input type="checkbox"/> 1 可选药品较多
指南推荐情况 (12)	<input type="checkbox"/> 12 诊疗规范 / 临床路径、指南 I 级推荐 (A 级证据 12, B 级证据 11, C 级及以下证据 10) <input type="checkbox"/> 9 指南 II 级及以下推荐 (A 级证据 9, B 级证据 8, C 级及以下证据 7) <input type="checkbox"/> 6 专家共识推荐 <input type="checkbox"/> 3 仅说明书中标注可用于此适应症
临床疗效 (10)	是否能治愈, 与标准治疗药物相比主要终点指标、次要终点指标是否具有优势
安全性 (20)	轻度不良反应 (2) <input type="checkbox"/> 2 与同类药物相比发生率较低 <input type="checkbox"/> 1 与同类药物相比发生率相当或较高 中度不良反应 (3) <input type="checkbox"/> 3 发生率 < 1%, 或与同类药物相比发生率较低 <input type="checkbox"/> 2 发生率 1%~10%, 含 1%, 或与同类药物相比发生率相当 <input type="checkbox"/> 1 发生率 ≥ 10%, 或与同类药物相比发生率较高 重度不良反应 (5) <input type="checkbox"/> 5 发生率 < 0.01%, 十分罕见 <input type="checkbox"/> 4 发生率 0.01%~0.1%, 含 0.01%, 罕见 <input type="checkbox"/> 3 发生率 0.1%~1%, 含 0.1%, 偶见 <input type="checkbox"/> 2 发生率 1%~10%, 含 1%, 常见 <input type="checkbox"/> 1 发生率 ≥ 10%, 十分常见
药物相互作用所致不良反应 (3)	<input type="checkbox"/> 3 轻度 <input type="checkbox"/> 2 中度 <input type="checkbox"/> 1 重度
特殊人群 (可多选) (7)	<input type="checkbox"/> 2 儿童 (2、3 个月以上可用 1.9, 6 个月以上可用 1.8, 9 个月以上可用 1.7, 1 岁以上可用 1.6, 2 岁以上可用 1.5, 3 岁以上可用 1.4, 4 岁以上可用 1.3, 5 岁以上可用 1.2, 6 岁以上可用 1.1, 7 岁以上可用 1.0, 8 岁以上可用 0.9, 9 岁以上可用 0.8, 10 岁以上可用 0.7, 11 岁以上可用 0.6, 12 岁以上可用 0.5) <input type="checkbox"/> 1 老人 (可用 1, 慎用 0.5, 不可用 0) <input type="checkbox"/> 1 孕妇 (可用 1, 慎用 0.5, 不可用 0) <input type="checkbox"/> 1 哺乳期妇女 (可用 1, 慎用 0.5, 不可用 0) <input type="checkbox"/> 1 肝功能异常 (可用 1, 重度异常慎用 0.8, 中轻度异常慎用 0.5, 不可用 0) <input type="checkbox"/> 1 肾功能异常 (可用 1, 重度异常慎用 0.8, 中轻度异常慎用 0.5, 不可用 0)

续表 1

指标		细则		
药学特性 (20)	药理作用(4)	药理作用是否具有优势		
	体内过程(4)	药代动力学参数是否具有优势		
	药剂学和使用方法(6)	<input type="checkbox"/> 1 主要成分及辅料	主要成分或辅料、剂型、规格与包装、给药剂量及频次、使用方法是否具有优势	
		<input type="checkbox"/> 1 剂型		
		<input type="checkbox"/> 1 规格与包装		
		<input type="checkbox"/> 1 给药剂量		
		<input type="checkbox"/> 1 给药频次		
		<input type="checkbox"/> 1 使用方法		
	贮藏条件(3)	<input type="checkbox"/> 3 常温贮藏		
		<input type="checkbox"/> 2.5 常温贮藏, 避光或遮光		
<input type="checkbox"/> 2 阴凉贮藏				
<input type="checkbox"/> 1.5 阴凉贮藏, 避光或遮光				
药品有效期(3)	<input type="checkbox"/> 3 $\geq 36$ 个月			
	<input type="checkbox"/> 2 $\geq 24$ 个月且 $< 36$ 个月			
	<input type="checkbox"/> 1 $< 24$ 个月			
经济性 (20)	日均费用(与主要适应证可替代药品相比)(10)	<input type="checkbox"/> 10 日均治疗费用最低		
		<input type="checkbox"/> 8 日均治疗费用低于中位数		
		<input type="checkbox"/> 6 日均治疗费用居中		
		<input type="checkbox"/> 4 日均治疗费用高于中位数		
		<input type="checkbox"/> 2 日均治疗费用最高		
	疗程费用(10)	与同类药品相比是否有优势		
国家医保(3)	<input type="checkbox"/> 3 国家医保甲类, 且没有支付限制条件			
	<input type="checkbox"/> 2.5 国家医保甲类, 有支付限制条件			
	<input type="checkbox"/> 2 国家医保乙类/国家谈判药品, 且没有支付限制条件			
	<input type="checkbox"/> 1.5 国家医保乙类/国家谈判药品, 有支付限制条件			
基本药物(3)	<input type="checkbox"/> 1 不在国家医保目录			
	<input type="checkbox"/> 3 在《国家基本药物目录》, 没有 $\Delta$ 要求			
	<input type="checkbox"/> 2 在《国家基本药物目录》, 有 $\Delta$ 要求			
一致性评价(3)	<input type="checkbox"/> 1 不在《国家基本药物目录》			
	<input type="checkbox"/> 3 原研药品/参比药品			
	<input type="checkbox"/> 2 通过一致性评价仿制药品			
		<input type="checkbox"/> 1 非原研或未通过一致性评价药品		

续表 1

指标	细则
全球使用情况 (3)	<input type="checkbox"/> 3 美国、欧洲、日本均已上市 <input type="checkbox"/> 2 美国或欧洲或日本上市 <input type="checkbox"/> 1 美国、欧洲、日本均未上市
生产企业状况 (3)	<input type="checkbox"/> 3 生产企业为世界销量前 50 制药企业 (美国制药经理人) (1~5 名 3.0, 6~10 名 2.9, 11~15 名 2.8, 16~20 名 2.7, 21~25 名 2.6, 26~30 名 2.5, 31~35 名 2.4, 36~40 名 2.3, 41~45 名 2.2, 46~50 名 2.1。) <input type="checkbox"/> 2 生产企业在工信部医药工业百强榜 (1~10 名 2.0, 11~20 名 1.9, 21~30 名 1.8, 31~40 名 1.7, 41~50 名 1.6, 51~60 名 1.5, 61~70 名 1.4, 71~80 名 1.3, 81~90 名 1.2, 91~100 名 1.1。) <input type="checkbox"/> 1 其他企业

注：“△”表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价。

### 3 结果

#### 3.1 有效性

根据国家卫生健康委员会2019年发布的《原发性肝癌诊疗规范》推荐<sup>[7]</sup>，合并有HBV感染特别是复制活跃的肝癌病人，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。宜选择强效低耐药的

药物例如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等。另有2个国内外指南<sup>[8-9]</sup>推荐TAF用于治疗慢性乙型肝炎，4个国内外指南<sup>[8-11]</sup>及1个专家共识<sup>[12]</sup>推荐TDF、ETV，1个国内指南及2个专家共识<sup>[13-15]</sup>推荐LDT，1个专家共识<sup>[15]</sup>推荐ADV。详见表2。

表 2 核苷（酸）类似物在国内外诊疗规范 / 指南 / 专家共识中的推荐情况

推荐药品	诊疗规范、指南、专家共识	推荐内容	参考文献
富马酸丙酚替诺福韦 (TAF)	慢性乙型肝炎防治指南	初治患者应首选强效低耐药药物 (ETV、TAF、TDF) 治疗。	[8]
	美国肝病学会慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗指南 (更新版)	基于 TAF 的安全性及有效性，推荐其为 HBV 首选的治疗用药。	[9]
	原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)	合并有 HBV 感染特别是复制活跃的肝癌病人，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。宜选择强效低耐药的的药物如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等。	[7]
富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF)	慢性乙型肝炎防治指南	初治患者应首选强效低耐药药物 (ETV、TAF、TDF) 治疗。	[8]
	世界卫生组织慢性乙型肝炎感染患者的预防、护理和治疗指南	推荐优先使用具有高耐药屏障的核苷酸类似物 (替诺福韦和恩替卡韦)。	[10]
	外国肝病科相关专家小组美国慢性乙型肝炎感染的治疗规范 (2015 更新版)	首选的一线口服核苷类似物是恩替卡韦和替诺福韦，疗效显著，耐药率低。	[11]
恩替卡韦 (ETV)	中华医学会感染病学、肝病学会慢性乙型肝炎临床治愈 (功能性治愈) 专家共识	联合治疗药物选择 (例如 ETV 和 TDF 等) 和免疫调节剂 (例如 PEG-IFN)。	[12]

续表 2

推荐药品	诊疗规范、指南、专家共识	推荐内容	参考文献
替比夫定 (LDT)	中华医学会肝病学会感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识 (2018 年版)	孕妇治疗药物可选 TDF 或 LDT; 抗病毒药物预防母婴传播首选 TDF, 也可以选 LDT。	[13]
	中华医学会感染病学分会中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南 (2019 年版)	推荐妊娠期服用富马酸替诺福韦二吡呋酯或替比夫定阻断母婴传播。	[14]
	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 (2014 年版)	可于孕期 28~34 周对高病毒载量的孕妇采用 LDT 或 TDF 进行母婴传播阻断。	[15]
阿德福韦 (ADV)	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 (2014 年版)	失代偿期肝硬化患者应优先选择 ETV 或 TDF, 条件不具备时, 也可选择 ADV。	[15]

查阅万方数据库、PubMed、维普数据库和中国知网等多个数据库, 共有相关系统评价文献 15 篇<sup>[16-30]</sup>, 其中恩替卡韦、替诺福韦的系统评价文献较多, 详见表 3。

表 3 核苷 (酸) 类似物的 Meta 分析及系统评价推荐情况

药品名称	治疗方案	治疗结局	参考文献
替诺福韦 (TDF)	单用	TDF 与 ETV 比较, 更能降低肝细胞癌发病率和肝功能失代偿率, 病毒学应答率、ALT 复常率更高。	[16]
替诺福韦 (TDF)	单用	高载量 HBVDNA 慢性携带者孕妇在妊娠中晚期使用 LDT 或 TDF 均能明显降低母婴传播风险, 二者的母婴阻断率、不良事件发生率及胎儿畸形率均无明显差异, 均安全可靠。	[17]
替诺福韦 (TDF)	单用	替诺福韦在 HBV DNA 和 HBeAg 血清学转换率方面优于恩替卡韦, 在丙氨酸氨基转移酶 (Alanine Aminotransferase, ALT) 复常率和不良反应方面无明显差异。	[18]
替诺福韦 (TDF)	单用	随着随访时间延长到 72 周, 口服替诺福韦与恩替卡韦有明显差异, 替诺福韦在根除 HBV DNA 有效性方面优于恩替卡韦, 在 ALT 复常率方面无明显差异。	[19]
替诺福韦 (TDF)	联用	对于 ETV 反应较差的患者, TDF 单药治疗与 TDF-ETV 联合治疗相当; 因此, TDF 单药治疗可能是这些患者更好的选择。	[20]
恩替卡韦 (ETV)	单用	ETV 组治疗后患者血清 HBV DNA 阴转率 (12 周、24 周、48 周) 及 ALT 复常率 (12 周、48 周) 方面优于 ADV 组。	[21]
恩替卡韦 (ETV)	单用	结果显示恩替卡韦治疗各类慢性乙型肝炎的乙肝病毒 DNA 阴转率和 ALT 复常率高于阿德福韦酯。	[22]
恩替卡韦 (ETV)	单用	长期的恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期疗效明显优于拉米夫定和阿德福韦酯。	[23]
恩替卡韦 (ETV)	单用	ETV 组的 HBV DNA 低于检测下限的比率和 ALT 复常率均高于 LAM。	[24]
恩替卡韦 (ETV)	单用	国产 ETV 在促使 ALT 回复正常水平、血清 HBeAg 阴转率、降低患者血清 HBV DNA 载量及不良反应发生方面与博路定二者相当。	[25]

续表 3

药品名称	治疗方案	治疗结局	参考文献
恩替卡韦 (ETV)	单用	TDF 在治疗 3 个月的疗效优于 ETV, 但在治疗 6 个月的病毒抑制和肝功能改善方面, TDF 可能并不优于 ETV。TDF 和 ETV 在长期治疗时间和治疗 HBV 相关肝硬化方面无显著差异。	[26]
替比夫定 (LDT)	单用	替比夫定组孕妇分娩前 HBV DNA 水平明显低于对照组; 替比夫定组出生不同时间的婴儿 HBsAg 阳性率及 HBV 的 DNA 阳性率均低于对照组。	[27]
替比夫定 (LDT)	单用	替比夫定组孕妇分娩时 HBV-DNA 水平低于入组前; 替比夫定组孕妇分娩时 HBV-DNA 水平低于对照组; 替比夫定组新生儿宫内传播率低于对照组。	[28]
替比夫定 (LDT)	单用	在高病毒载量慢性乙型肝炎患者妊娠中晚期使用替比夫定能有效阻断 HBV 母婴传播, 有效降低分娩前妊娠期妇女 HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶水平, 减少宫内感染发生概率	[29]
替比夫定 (LDT)	单用	LDT 具有较高的预防母婴传播的能力, TDF 未能显示出与降低母婴传播风险的显著关联。	[30]

综合分析表2、表3可以看出, 核苷(酸)类似物通过抑制乙肝DNA聚合酶合成发挥抗病毒作用, 其中富马酸丙酚替诺福韦、富马酸替诺福韦酯、恩替卡韦是强效低耐药核苷(酸)类似物, 为诊疗规范及指南首选推荐。富马酸丙酚替诺福韦对肾功能影响最小; 替比夫定、替诺福韦在阻断母婴垂直传播有优势; 阿德福韦因其起效慢, 需要和其他抗病毒药联合应用, 最新国内外指南已不推荐应用。

### 3.2 安全性

NAs总体安全性和耐受性良好, 但在临床应用中确有少见、罕见严重不良反应的发生, 如肾

功能不全(服用TDF、ADV)、低磷性骨病(服用TDF、ADV)、肌炎/横纹肌溶解(服用LDT)、乳酸酸中毒等(服用ETV、LDT), 应引起关注<sup>[8]</sup>。NAs与某些药物合用, 会增加或者减低NAs或者合用药物的血药浓度, 合用时需注意调整剂量。特殊人群包括儿童、老年人、孕妇、肝肾功能不全等, 需根据人群特征决定NAs药物应用。如富马酸丙酚替诺福韦用于12岁以上儿童, 富马酸替诺福韦二吡夫酯片2岁以上儿童可用; 富马酸替诺福韦二吡夫酯可用于哺乳期妇女等。具体药物不良反应及得分情况见表4, 药物相互作用所致不良反应、特殊人群用药见表5、表6。

表4 核苷(酸)类似物不良反应及得分情况

药品名称	不良反应	依据	得分
富马酸丙酚替诺福韦 (TAF)	最常见不良反应包括头痛、恶心、疲劳 <sup>[31]</sup> , 症状轻, 无需特殊处理, 肾损伤患者无需调整剂量。	不良反应轻微, 一般无需干预, 停药后可自行恢复。	10
富马酸替诺福韦二吡夫酯 (TDF)	低磷血症、头晕、腹泻、恶心、呕吐、皮疹、乏力等, 罕见不良反应: 肝脏脂肪变性、乳酸酸中毒, 急性肾功能衰竭等, 有时是致命的。	有罕见致命性的乳酸酸中毒、急性肾功能衰竭不良反应。	9
恩替卡韦 (ETV)	头痛、疲劳、眩晕、恶心等。这些不良事件多为轻到中度, 无需特殊处理。	不良反应较轻, 需要干预。	10
替比夫定 (LDT)	眩晕、头痛、腹泻、恶心、皮疹、乏力等, 偶见周围神经病变、肌病、肌炎、关节痛、肌痛, 罕见不良反应: 乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性, 有时是致命的。	有罕见致命性的乳酸酸中毒、重度肝肿大伴脂肪变性不良反应。	8
阿德福韦 (ADV)	少见不良反应有肌酶升高、血磷降低、肾功能不全等。	有肌酶升高、肾功能不全等少见不良反应, 症状明显, 需要干预。	6

表5 核苷(酸)类似物药物相互作用所致不良反应

药品名称	相互作用药物	得分
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)	禁止与富马酸替诺福韦酯、阿德福韦酯、伊曲康唑、酮康唑、利福平、利福喷丁合用。	1
富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)	与去羟肌苷、地达诺辛、拉米夫定、茚地那韦、洛匹那韦、利托那韦合用时,可干扰这些药的血药浓度,合用时需调整剂量。	2
恩替卡韦(ETV)	不是细胞色素P450酶系统的底物、抑制剂或诱导剂,同时服用通过抑制或诱导CYP450系统而代谢的药物对恩替卡韦的药代动力学没有影响。	3
替比夫定(LDT)	与其他通过CYP450代谢的药物产生相互作用的可能性很低。	3
阿德福韦(ADV)	与经肾脏代谢的药物合用时,可能会增加阿德福韦酯或合用药物的血药浓度,合用时需调整剂量。	2

表6 核苷(酸)类似物特殊人群用药情况

药品名称	儿童	老人	孕妇	哺乳期妇女	肝功能异常	肾功能异常	得分
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)	可用(12岁以上)	可用	可用	禁用	可用	可用	4.5
富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)	可用(2岁以上)	可用	可用	可用 <sup>[30]</sup>	可用	重度肾功能异常慎用	6.3
恩替卡韦(ETV)	可用(2岁以上)	可用	慎用	禁用	可用	需调整剂量	5
替比夫定(LDT)	禁用	可用	可用	禁用	可用	需调整剂量	4
阿德福韦(ADV)	禁用	可用	慎用	禁用	可用	重度肾功能异常慎用	3.3

### 3.3 药学特性

核苷(酸)类似物抗病毒机制明确,通过抑制乙肝病毒DNA聚合酶合成,抑制病毒复制。NAs服用方便,均为日一次口服;富马酸替诺福韦二吡呋酯片适应症除慢性乙型肝炎外,尚可用于HIV感染;替比夫定半衰期最长(40~49 h),阿德福韦酯半衰期最短(7.48±1.65 h);几种NAs均不通过细胞色素P(Cytochrome P)酶代谢;NAs均通过肾脏排泄,富马酸丙酚替诺福韦肾损伤副作用最小,肾损伤患者无需调整剂量;该类药物的作用机理、适应症和药动学特点详见表7、表8、表9。

### 3.4 经济性

主要适应症可替代药品:抑制乙肝病毒复制的药物包括核苷(酸)类似物及干扰素,二者主要用于治疗成人及儿童慢性乙型肝炎。主要适应症可替代药品的经济学评价结果见表10。由表可见,恩替卡韦分散片的日均治疗费用最低;富马酸丙酚替诺福韦片、替比夫定片日均治疗费用居中;富马酸替诺福韦二吡呋酯片、阿德福韦酯片日均治疗费用低于中位数;恩替卡韦片日均治疗费用高于中位数。此类药物均需终身服药,疗程费用同日均治疗费用。



表7 核苷(酸)类似物药理作用及适应证

药品名称	分类	作用机制	适应证
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)	核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂	丙酚替诺福韦是替诺福韦的一种亚磷酰胺药物前体(2'-脱氧腺苷一磷酸类似物)。丙酚替诺福韦通过被动扩散以及肝脏摄取性转运体 OATP1B1 和 OATP1B3 进入原代肝细胞。在原代肝细胞内丙酚替诺福韦主要通过羧酸酯酶 1 进行水解以形成替诺福韦。细胞内替诺福韦随后经过磷酸化,形成药理学活性代谢产物二磷酸替诺福韦。二磷酸替诺福韦借助 HBV 逆转录酶整合嵌入病毒 DNA (这会导致 DNA 链终止),从而抑制 HBV 复制。	慢性乙型肝炎
富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)	核苷酸类逆转录酶抑制剂	富马酸替诺福韦酯是一种一磷酸腺苷的开环核苷磷化二酯结构类似物。富马酸替诺福韦二吡呋酯首先需要经二酯的水解转化为替诺福韦,然后通过细胞酶的磷酸化形成二磷酸替诺福韦,可以终止 DNA 的合成。二磷酸替诺福韦通过与天然底物 5'-三磷酸脱氧腺苷竞争,并且在与 DNA 整合后终止 DNA 链,从而抑制 HIV-1 反转录酶和 HBV 反转录酶的活性。	用于治疗 HIV、HBV 感染。与其他逆转录酶抑制剂合用于 HIV-1 感染、乙肝的治疗。
恩替卡韦(ETV)	为鸟嘌呤核苷类似物	本品为鸟嘌呤核苷类似物,对乙肝病毒(HBV)多聚酶具有抑制作用。	本品适用于病毒复制活跃,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗。
替比夫定(LDT)	合成的胸腺嘧啶核苷类似物	具有抑制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)聚合酶的活性。	慢性乙型肝炎。
阿德福韦(ADV)	单磷酸腺苷的无环核苷类似物	在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物即阿德福韦二磷酸盐。阿德福韦二磷酸盐通过下列两种方式来抑制 HBV DNA 多聚酶(逆转录酶);一是与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争,二是整合到病毒 DNA 后引起 DNA 链延长终止。	适用于治疗乙型肝炎病毒活动复制证据,并伴有血清氨基酸转移酶(ATL或AST)持续升高,或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。

表8 核苷(酸)类似物药动学特点

药品名称	达峰时间	血浆蛋白结合率	分布容积	药时曲线下面积(AUC)	达峰浓度(C <sub>max</sub> )	半衰期	主要代谢途径和代谢酶	排泄
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)	0.48 h	80%	—	0.17 μg·h·mL <sup>-1</sup>	0.18 μg·mL <sup>-1</sup>	32.37 h	丙酚替诺福韦在细胞内水解形成替诺福韦(主要代谢产物),后者经磷酸化后形成活性代谢产物二磷酸替诺福韦。	丙酚替诺福韦主要代谢为替诺福韦后被消除。
富马酸替诺福韦酯(TDF)	(1.0±0.4) h	—	—	0.26 μg·h·mL <sup>-1</sup>	0.02 μg·mL <sup>-1</sup>	17 h	—	由肾脏通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的方式排泄,约70%~80%以原形经尿液排出体外。
恩替卡韦(ETV)	0.5~1.5 h	13%	其表观分布容积超过全身体液量	—	—	24 h	—	主要以原形通过肾脏清除,同时通过肾小球滤过和网状小管分泌。
替比夫定(LDT)	1~4 h	3.3%	表观分布容积超出全身体液量	(26.1±7.2) μg·h·mL <sup>-1</sup>	(3.69±1.25) μg·mL <sup>-1</sup>	40~49 h	—	主要以原形通过尿液排泄。其肾清除率接近正常肾小球滤过率,提示主要排泄机制为被动扩散。
阿德福韦(ADV)	0.58~4.00 h	—	—	—	—	(7.48±1.65) h	—	肾脏排泄。

表9 核苷(酸)类似物药剂学、使用方法、贮藏条件及有效期

药品名称	主要成分及辅料	剂型	规格和包装	用法用量	贮藏条件	有效期
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)	辅料不明确	黄色、圆形的薄膜衣片	25 mg/30片/瓶	25 mg·po·qd	30℃以下保存	24个月
富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)	辅料不明确	薄膜衣片	14片/30片/瓶/盒	300 mg·po·qd	密封,30℃以下干燥处保存	36个月
恩替卡韦(ETV)	辅料不明确	薄膜衣片	7片/盒	0.5 mg./1.0 mg·po·qd	密封,干燥保存	36个月
替比夫定(LDT)	辅料不明确	薄膜包衣片	7片/14片/盒	600 mg·po·qd	30℃以下贮藏	24个月
阿德福韦(ADV)	辅料不明确	薄膜衣片	7片/14片/28片/瓶	10 mg·po·qd	阴凉处、密封保存	18个月

表 10 核苷(酸)类似物主要适应症可替代药品经济性评价结果

药品名称	规格	零售价 / 元	日均治疗费用 / 元	日均治疗费用得分	疗程费用得分
富马酸丙酚替诺福韦片 (TAF)	25 mg	539.4	17.9	6	6
富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (TDF)	300 mg	8.7	0.29	8	8
恩替卡韦分散片 (ETV)	0.5 mg	3.83	0.18	10	10
恩替卡韦片 (ETV)	0.5 mg	141.53	20.22	4	4
阿德福韦酯片 (ADV)	10 mg	27	0.90	8	8
替比夫定片 (LDT)	600 mg	123.16	17.59	6	6
重组人干扰素 $\alpha$ 1b 注射液	300 wIU	37.55	18.77	-	-
重组人干扰素 $\alpha$ 2b 注射液	300 wIU	32	16	-	-
聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 2a 注射液	180 $\mu$ g	995	142.1	-	-

### 3.5 医保属性

5种核苷类似物均被纳入了2020年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，均为医保乙类，富马酸丙酚替诺福韦片、替比夫定片有支付限制条件，医保属性得分为1.5分，富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦分散片、恩替卡韦片、阿德福韦酯片无支付限制条件，医保属性得分为2分。

### 3.6 基本药物属性

富马酸丙酚替诺福韦片、阿德福韦酯片、替比夫定片未收录进2018版《国家基本药物目录》中，故基药属性得分1分，富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦分散片、恩替卡韦片收录在《国家基本药物目录》中，有 $\Delta$ 要求，基药属性得分为2分。

### 3.7 一致性评价

Patheon Inc. (加拿大)公司的富马酸丙酚替诺福韦片和中美上海施贵宝制药有限公司的恩替卡韦片、北京诺华制药有限公司的替比夫定片为原研

药品，成都倍特制药有限公司的富马酸替诺福韦二吡呋酯片、苏州东瑞制药有限公司的恩替卡韦分散片、齐鲁制药有限公司的阿德福韦酯片均是通过一致性评价的仿制药品。

### 3.8 全球使用情况

经查阅相关网站，评价药品富马酸丙酚替诺福韦片、恩替卡韦片、替比夫定片在美国、欧洲、日本均已上市，富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦分散片、阿德福韦酯片在美国、欧洲、日本均未上市。

### 3.9 生产企业状况

富马酸丙酚替诺福韦片、恩替卡韦分散片的生产企业不是世界销量前50制药企业及工信部医药工业百强榜企业，富马酸替诺福韦二吡呋酯片、恩替卡韦片、阿德福韦酯片、替比夫定片的生产厂家在工信部医药工业百强榜。

### 3.10 总得分

核苷(酸)类似物的医院卫生技术评估得分情况见表11。

表 11 核苷(酸)类似物的医院卫生技术评估得分汇总

指标	富马酸丙酚替诺福韦片 (TAF)	富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (TDF)	恩替卡韦分散片 (ETV)	恩替卡韦片 (ETV)	阿德福韦酯片 (ADV)	替比夫定片 (LDT)	
有效性 (25)	适应证 (3)	3	3	3	3	1	2
	指南推荐情况 (12)	12	12	12	12	6	9
	临床疗效 (10)	10	10	10	10	5	8
安全性 (20)	不良反应 (10)	10	9	10	10	6	8
	药物相互作用所致不良反应 (3)	1	2	3	3	2	3
	特殊人群 (可多选) (7)	4.5	6.3	5	5	3.3	4
药学特性 (20)	药理作用 (4)	4	4	4	4	2	3
	体内过程 (4)	4	4	4	4	2	3
	药剂学和使用方法 (6)	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
	贮藏条件 (3)	3	3	3	3	2	3
	药品有效期 (3)	2	3	3	3	1	2
经济性 (20)	日均费用 (与主要适应证可替代药品相比) (10)	6	8	10	4	8	6
	疗程费用 (10)	6	8	10	4	8	6
国家医保 (3)	1.5	2	2	2	2	1.5	
基本药物 (3)	1	2	2	2	1	1	
一致性评价 (3)	3	2	2	3	2	3	
全球使用情况 (3)	3	1	1	3	1	3	
生产企业状况 (3)	1	1.3 (百强榜73名)	1	1.5 (百强榜57名)	2.0 (百强榜9名)	1.7 (百强榜33名)	
总得分	80.5	86.1	90.5	82	59.8	72.7	

## 4 讨论

### 4.1 评估结果分析

本文对5种核苷(酸)类似物、6个药物制剂进行量化评估,评估细则包括了药品的基本信息、分类信息、治疗相关信息、经济学相关信息和药品政策与市场相关信息。其中既包括药品的核心属性(安全性、有效性、药学特性、经济性)评估,又有药品的个性化评估(贮藏条件、有效期、市场情况、企业情况),还有政策属性(医保情况、基药情况、原研情况)评估。其中,核心属性最为关键,分值占比85%,政策属性直接关乎患者的用药

受益,药品个性化评估内容能反映出药品的质量、大众认可度及患者用药的便利程度。

### 4.2 HB-HTA具有局限性

卫生技术评估结果具有一定的时效性,随着循证医学/药学证据的更新、药品在临床应用时间的延长和国家政策的变化,药品安全性、有效性和经济性分值必然会发生变化。评估人员需要及时更新评价结果,以达到评估的时效性、科学性。

本研究初步实现了循证证据支持下的药品决策,但其评估细则的评分标准仍需进一步完善细化,例如对于评分标准无法明确界定的指标“有

效性”“经济性”等，不能仅凭借决策者自身经验和认知予以评价，而应通过更深入调研进行评估<sup>[32]</sup>。药品的经济性指标对于价格差别不大的药品，如何区分经济性及原研药品的经济性评分，评估细则尚需进一步细化。此外，由于我国各医院管理模式及组织机构与国外存在差异，本评估细则的制订和评估结果未必适用于所有医疗机构。各医院应根据实际情况，制定适合本机构的药品评价标准与操作指南。

#### 参考文献：

- [1] 徐思敏, 赵晖, 胡晶, 等. 中医医院开展卫生技术评估的现况调研[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023-08-31, DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20232196.
- [2] 门鹏, 唐惠林, 翟所迪. 卫生技术评估国外应用情况概述[J]. 中国医疗保险, 2015(10): 57-59.
- [3] Lv LT, Fu JL, Lin X, et al. Dilemma and Outlet of Hospital Based Health Technology Assessment in China[J]. Chinese Hospital Management, 2019, 39(2): 7-10.
- [4] 郭祖德, 池迅由支, 茅艺伟, 等. 国家自然科学基金自主卫生技术评估项目的现状研究[J]. 中国卫生资源, 2016, 5(19): 440-443.
- [5] 杨绍基, 任红. 传染病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 50-70.
- [6] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J]. 医药导报, 2020, 39(11): 1497-1465.
- [7] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[S]. 2019: 1-75.
- [8] 中华医学会感染病学、肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [9] Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis and Treatment and of Chronic Hepatitis B: Asld 2018 Hepatitis B Guidance[J]. Hepatology, 2018, 1: 1-72.
- [10] World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[S]. 2015: 1-135.
- [11] Martin P, Lau DT, Nguyen MH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015, 13: 2071-2087.
- [12] 中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1693-1701.
- [13] 中华医学会肝病学会. 感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(3): 164-169.
- [14] 中华医学会感染病学分会 GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(7): 388-396.
- [15] 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(2014年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1): 77-83.
- [16] 周荃, 彭忠田, 刘鑫阔. 富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦改善乙型肝炎终点事件和远期疗效的Meta分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(9): 945-950.
- [17] 邓勇, 郭丽霞, 李朝亮, 等. 替比夫定和替诺福韦阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性Meta分析[J]. 肝脏, 2021, 26(1): 22-26.
- [18] 王述蓉, 陈昆, 江启蓉, 等. 替诺福韦与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3631-3634.
- [19] 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.
- [20] Chen J, Zhao SS, Liu XX, et al. Comparison of the Efficacy of Tenofovir Versus Tenofovir plus Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B in Patients with Poor Efficacy of Entecavir: A Systematic Review and Meta Analysis[J]. Clinical Therapeutics, 2017, 39(9): 1870-1880.
- [21] 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[J]. 中国药学会第十三届青年药学科科研成果交流论文集, 2016, (9): 1-10.
- [22] 马莉莉, 郭娜, 韩晟, 等. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙肝疗效的Meta分析[J]. 药品评价, 2016, 13(12): 8-17.
- [23] 王瑶芬. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(2): 188-192.

- [24] 郭巧利, 王小娟, 刘近春. 恩替卡韦治疗中国慢性乙型肝炎患者疗效的Meta分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(5): 614-617.
- [25] 郑人源, 张琴, 高勇, 等. 国产恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的Meta分析[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(14): 2028-2033.
- [26] Han Y, Zeng AJ, Liao HY, et al. The Efficacy and Safety Comparison between Tenofovir and Entecavir in Treatment of Chronic Hepatitis B and HBV Related Cirrhosis: A Systematic Review and Meta Analysis[J]. International Immunopharmacology, 2017, 42: 168-175.
- [27] 温海秀, 张兴, 高淑红, 等. HBsAg阳性母亲服用替比夫定阻断HBV母婴传播疗效的Meta分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(3): 166-172.
- [28] 魏彩玲, 王男男, 崔亚莉, 等. 替比夫定抗病毒疗效及阻断乙型肝炎病毒宫内传播效果的Meta分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(16): 2669-2673.
- [29] 李华, 张琳, 秦刚. 替比夫定阻断妊娠中晚期乙型肝炎病毒母婴传播疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(7): 931-942.
- [30] Sali S, Darvishi M, Ghasemiadl M, et al. Comparing the Efficacy and Safety of Treating Chronic Hepatitis B Infection during Pregnancy with Lamivudine, Telbivudine, and Tenofovir: A Meta Analysis[J]. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2019, 7(3): 197-212.
- [31] Agarwal K, Brunettom, Setowk, et al. 96 Weeks Treatment of Tenofovir/afenamidevs. Tenofovir/disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus Infection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 672-681.
- [32] 吕兰婷, 付荣华. 我国医疗技术管理中引入医疗技术评估的路径探讨[J]. 中国医院管理, 2016, 36(12): 17-20.

(收稿日期 2023年2月1日 编辑 李亚微)