

中图分类号: R979.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0112-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.024



替诺福韦治疗成人慢性乙型肝炎的快速卫生技术评估*

张莉¹, 冯钟文¹, 周鹏翔^{2,3}, 叶溪¹, 陈晓宇^{1Δ}

(1. 广西壮族自治区人民医院, 广西南宁 530021; 2. 北京大学第三医院, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

摘要:目的 为优化治疗成人慢性乙型肝炎(CHB)时替诺福韦(TFV)的使用提供循证证据。方法 系统检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网、万方和维普数据库,同时检索卫生技术评估(HTA)机构官方网站及相关数据库。检索时限为各数据库自建库起至2022年8月4日。纳入研究TFV治疗CHB临床有效性和安全性的HTA报告、系统评价/Meta分析及药物经济学研究,评价纳入研究的质量。并通过纳入证据的研究设计、治疗方案及方法学质量等情况进行综合分析,评价TFV相比其他口服核苷酸类似物(NAs)治疗成人CHB的获益、风险及经济性。结果 共纳入23篇系统评价/Meta分析和12篇药物经济学研究。TFV乙型肝炎病毒DNA转阴率、丙氨酸氨基转移酶复常率等有效性指标,降低总体和严重不良反应发生率方面效果不劣于恩替卡韦(ETV),且优于拉米夫定、阿德福韦和替比夫定。在我国医疗环境下,ETV更具有经济学优势。而在部分其他国家,由于药品价格、成本结构和研究设计差异等,TFV的经济性优于ETV。结论 TFV治疗成人CHB的近期疗效和安全性与ETV相当,且较其他NAs更佳。TFV在我国尚无经济学优势。

关键词:替诺福韦;慢性乙型肝炎;成人;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Tenofovir in the Treatment of Adult Chronic Hepatitis B

ZHANG Li¹, FENG Zhongwen¹, ZHOU Pengxiang^{2,3}, YE Xi¹, CHEN Xiaoyu¹

(1. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, China 530021; 2. Peking University Third Hospital, Beijing, China 100191; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing, China 100191)

Abstract: Objective To provide evidence - based evidence for the rational use of tenofovir (TFV) in the treatment of adult chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The health technology assessment (HTA) reports, systematic reviews / Meta - analyses and pharmaco-economic studies on the clinical effectiveness and safety of TFV in the treatment of CHB in the PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang, VIP, the official websites and related databases of HTA institutions from the inception of each database to August 4, 2022 were systematically searched. The quality of included studies was evaluated. The research design, treatment regimen and methodological quality of the included evidence was analyzed comprehensively to evaluate the benefits, risks and economics of TFV compared to other oral nucleotide analogues (NAs) in the treatment of adult CHB. **Results** A total of 23 systematic reviews / Meta - analyses and 12 pharmaco-economic studies were included. TFV was not inferior to entecavir (ETV) in terms of the effectiveness indicators (clearance rate of hepatitis B virus DNA, normalization rate of alanine aminotransferase), decrease of the incidence of systemic and serious adverse reactions, and was superior to lamivudine, adefovir and telbivudine. ETV was economical in the medical environment of China, while TFV was more economical than ETV in some other countries due to differences in drug price, cost structure and research design. **Conclusion** The short - term efficacy and safety of TFV in the treatment of adult CHB is similar to those of ETV and better than those of other NAs. However, TFV has no economical advantage in China.

Key words: tenofovir; chronic hepatitis B; adult; rapid health technology assessment

目前,我国一般人群中,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者数为2 000万~3 000万,肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)患者中,由乙型肝炎病毒(HBV)所致者分别占77%和84%^[1],且是

*基金项目:国家自然科学基金[82160763]。

第一作者:张莉,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)30173359@qq.com。

Δ通信作者:陈晓宇,男,博士,主任药师,研究方向为临床药理学和医院药学,(电子信箱)1534746296@qq.com。

中国现代药物应用,2021,15(20):128-130. MifeMiso RCT[J]. Health Technol Assess, 2021, 25(68): 1-114.

[14] COSTESCU D, GUILBERT E, BERNARDIN J, et al. Medical Abortion[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(4): 366-389. [16] 苏文文. 不同剂量米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者雌激素水平及不良反应的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(31): 65.

[15] DEVAL A, CHU J, BEESON L, et al. Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the (收稿日期:2023-02-10;修回日期:2023-04-16)

HCC的主要病因。肝硬化失代偿期出现并发症将严重影响患者的生活质量。2017年的全球疾病负担(GBD)研究显示,39%肝癌和29%肝硬化由HBV引起,全球约有160万肝硬化和其他慢性肝病新发病例、4 580万现存病例,导致130万人死亡和3 890万伤残调整生命年(DALYs)^[2]。可见,HBV所致肝硬化及其并发症给社会带来了巨大的经济负担。规范化抗HBV治疗可降低HCC风险,改善患者预后。核苷酸类似物(NAs)主要包括替诺福韦(TFV)、恩替卡韦(ETV)等,该类药用于抗病毒治疗已被我国及其他多国指南纳入I_A类推荐^[1,3]。国内已上市的TFV有富马酸丙酚替诺福韦片(TAF)、富马酸替诺福韦酯(TDF)、艾米替诺福韦(TMF),治疗乙型肝炎的近期疗效与ETV相当,但由于TFV进行了结构改造,相比ETV具有孕妇适用及骨、肾功能保护等优势,受到临床医师和患者的青睐^[4]。目前尚无研究综合评估TFV之间、TFV相比其他治疗方案治疗CHB的获益与风险。鉴于此,本研究中对TFV治疗CHB的临床有效性、安全性、经济性等进行快速卫生技术评估(HTA),评价TFV相较其他口服NAs的优势与局限,以期CHB临床合理用药方案的制订提供循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

系统检索PubMed,Embase,The Cochrane Library等英文数据库,以及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)等中文数据库,同时检索国内外HTA机构官方网站及相关数据库。以“替诺福韦”或“Tenofovir”为关键词行全文检索或主题检索,检索时限为各数据库自建库起至2022年8月4日,同时补充纳入研究的参考文献列表。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析及药物经济学研究(PE)。研究对象为确诊CHB的成年(≥18岁)患者。干预措施为TFV单药;对照措施为使用安慰剂或其他口服NAs,剂量和疗程均不限。结局指标,有效性指标主要包括①HBV-DNA转阴率、②丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、③乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)血清转换率、④HCC发生率、⑤死亡率/肝移植率;安全性指标主要包括⑥总不良反应发生率、⑦低磷血症发生率、⑧肌酸激酶异常发生率、⑨肾功能损害发生率;经济性指标主要包括⑩增量成本-效果/效用比等。

排除标准:孕妇;合并其他嗜肝病毒患者;免疫缺陷患者(感染人类免疫缺陷病毒或合并恶性肿瘤)。未明确报告TFV相关结果的研究;未经同行评议、重复发

表或无法获得全文的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评价者依次通过阅读文献题目、摘要和全文筛选文献,并按预先设计的资料提取表提取数据。SR/Meta分析主要提取第一作者姓名、发表年份、纳入研究类型与数量、患者总数、随访时间、干预与对照措施、结局指标;PE研究主要提取第一作者姓名,发表年份,研究的类型、地域、视角、模型、时限,货币单位及年份、干预与对照措施。如遇分歧则通过讨论或咨询第3名评价者解决。

1.4 文献质量评价

HTA报告,采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA清单评价;SR/Meta分析,采用AMSTAR 2量表^[5]评价,共16个条目,以是、否、部分是分别作答,遴选出7个关键条目,根据条目符合情况划分为高、中、低、极低4个质量等级;专利(PE),采用CHEERS 2022量表^[6]评价,共28个条目,以是、否、不适用分别作答。21~28分为高质量,11~20分为中等质量,0~10分为低质量。

1.5 评价方法

依据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》《医疗机构药品遴选指南》,采用快速HTA的方法评估TFV相比常规护理治疗或其他NAs治疗方案治疗CHB的有效性、安全性和经济性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛得12 843篇文献,最终纳入35篇^[7-41],包括23篇SR/Meta分析和12篇PE研究。文献筛选流程图见图1。

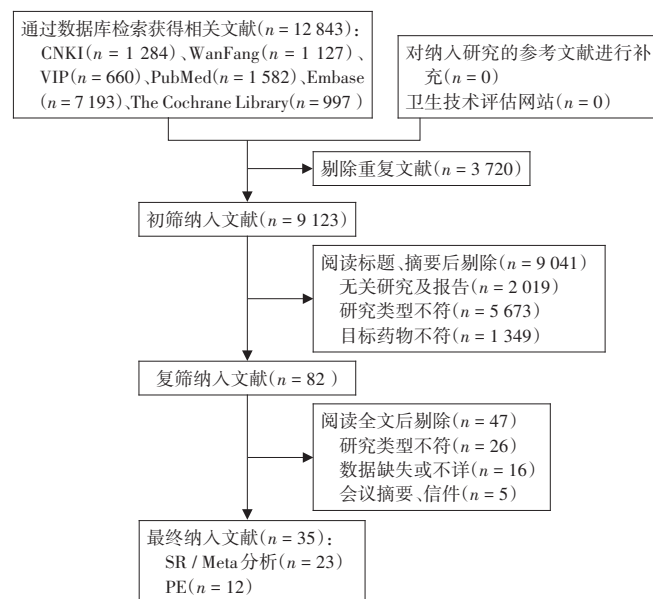


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of study screening

2.2 纳入研究的基本信息与质量评价

LdT为替比夫定,ADV为阿德福韦)。SR / Meta分析文献

纳入文献基本信息见表1、表2(LAM为拉米夫定, 中,7篇为高质量,9篇为低质量,7篇为极低质量;PE文

表1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	研究个数 (总体 / TFV)	患者例数 (总体 / TFV)	随访时间 (周)	干预措施	对照措施	结局指标		AMSTAR 2 评价
							有效性	安全性	
基于RCT									
CHEN 2019 ^[7]	RCT	5 / 5	1 187 / 609	24 ~ 114	TDF	ETV	①②③	⑦	高级
王述蓉 2016 ^[8]	RCT	7 / 7	1 151 / 468	8 ~ 48	TDF	ETV	①②③	⑧	极低级
基于RCT的网状Meta分析									
SBARIGIA 2020 ^[9]	RCT	47 / 9	13 826 /	48	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT, TAF及安慰剂	①		低级
潘静 2017 ^[10]	RCT	14 / 3	5 720 / 783	48 ~ 52	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT	①②③		低级
MA 2021 ^[11]	RCT和观察性研究	22 / 22	8 984 /	48 ~ 144	TDF	ETV, TAF	①		极低级
DAVE 2021 ^[12]	RCT和观察性研究	14 / 14	263 947 / 62 192	72 ~ 264	TDF	ETV	④		高级
LI 2020 ^[13]	RCT和队列研究	32 / 32	78 136 /	48 ~ 144	TDF	ETV	④		高级
TSENG 2020 ^[14]	RCT和队列研究	15 / 15	88 141 / 29 772	> 96	TDF	ETV	④		高级
杨友道 2018 ^[15]	RCT和观察性研究	18 / 18	4 143 / 1 940	12 ~ 96	TDF	ETV	①②		极低级
HAN 2017 ^[16]	RCT和观察性研究	20 / 20	3 292 / 836	12 ~ 220	TDF	ETV	①②④⑤	⑥⑨	低级
丁荣蓉 2017 ^[17]	RCT和队列研究	6 / 6	860 / 344	48 ~ 96	TDF	ETV	①②③	⑨	极低级
肖丽 2015 ^[18]	RCT和队列研究	13 / 13	1 934 / 884	24 ~ 48	TDF	ETV	①②③		低级
KE 2014 ^[19]	RCT和队列研究	7 / 7	844 / 378	24 ~ 48	TDF	ETV	①②③	⑧	低级
基于观察性研究									
YUAN 2022 ^[20]	队列研究	24 / 24	109 865 / 37 771	66 ~ 364	TDF	ETV	④		高级
HUANG 2022 ^[21]	队列研究	27 / 14	52 373 / 17 821	48 ~ 350	TDF	ETV, NAs及安慰剂	④		高级
OH 2022 ^[22]	观察性研究	19 / 19	57 455 / 12 948	80 ~ 384	TDF	ETV	④		高级
CHOI 2021 ^[23]	非RCT	15 / 15	61 787 / 16 101	24 ~ 580	TDF	ETV	④⑤		低级
YUAN 2021 ^[24]	队列研究	13 / 13	80 202 / 23 681	144 ~ 364	TDF	ETV	④		极低级
GU 2020 ^[25]	回顾性研究	11 / 11	70 864 / 18 733	> 96	TDF	ETV	①②③④⑤		低级
CHEUNG 2020 ^[26]	观察性研究	13 / 13	85 008 / 28 662		TDF	ETV	④		低级
LIU 2020 ^[27]	队列研究	7 / 7	35 785 / 15 978	> 144	TDF	ETV	④		低级
周荃 2019 ^[28]	队列研究	10 / 0	32 451 / 2 649		TDF	ETV	①②③④⑤		极低级
尹丹萍 2018 ^[29]	队列研究	13 / 13	2 783 / 1 150	24 ~ 48	TDF	ETV	①		极低级

表2 纳入药物经济学研究的基本信息

Tab. 2 Basic information of included pharmacoeconomic studies

第一作者及发表年份	研究类型	研究地域	研究角度	研究模型	研究时限	币种(年份)	干预措施	对照措施	CHEERS 2022评分
盛亮亮 2019 ^[30]	成本-效果分析	中国	卫生体系		1年	人民币(2018)	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT	20
陈幸 2021 ^[31]	成本-效用分析	中国	全社会	Markov	40年	人民币(2018)	TDF	TAF	23
ZHANG 2016 ^[32]	成本-效用分析	中国	全社会	Markov	40年	美元(2014)	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT	23
YIN 2019 ^[33]	成本-效用分析	中国	全社会	Markov	42年	美元(2017)	TDF	ETV	25
TOY 2015 ^[34]	成本-效用分析	中国	卫生体系	Markov	患者终身	美元(2014)	TDF	ETV, LAM	24
TIAN 2020 ^[35]	成本-效用分析	加拿大	卫生体系	Markov	患者终身	加拿大元(2018)	TDF	ETV, TAF	26
RUGGERI 2017 ^[36]	成本-效用分析	意大利	卫生体系	Markov	5年	欧元(2014)	TDF	ETV	25
LAI 2017 ^[37]	成本-效用分析	中国	卫生体系	Markov	99年	美元(2014)	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT	26
KOCKAYA 2015 ^[38]	成本-效用分析	土耳其	卫生体系	Markov	40年	土耳其里拉(2014)	TDF	ETV, LAM, LdT	24
KE 2016 ^[39]	成本-效用分析	中国	医保	Markov	40年	美元(2014)	TDF	ADV, ETV, LAM, LdT	25
DILOKTHORNSAKUL 2022 ^[40]	成本-效用分析	泰国	全社会	Markov	终身	美元(2020)	TDF	TAF	24
BOLAÑOS - DÍAZ 2017 ^[41]	成本-效用分析	秘鲁	卫生体系	Markov	1.5年	美元(2015)	TDF	ETV	25

献中,11篇为高质量,1篇为中等质量。

2.3 有效性

2.3.1 HBV - DNA 转阴率

基于RCT的Meta分析显示,TDF与ETV治疗12~24周及144周时比较,差异无统计学意义[$RR = 1.04, 95\%CI(1.00, 1.09), P > 0.05$];治疗48,96周时,TDF效果更佳[$RR = 1.14, 95\%CI(1.04, 1.26), P < 0.05$; $RR = 1.08, 95\%CI(1.03, 1.13), P < 0.05$]^[7]。基于网状Meta分析显示,TDF与TAF治疗48周时比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[11]。TDF效果优于ETV [$RR = 1.11, 95\%CI(0.69, 1.79), P < 0.05$],药物HBV - DNA转阴率排名TDF > ETV > LdT > LAM > ADV^[10];所有NAs效果均优于安慰剂^[9]。

基于观察性研究的SR / Meta分析显示,患者使用TDF后HBV - DNA转阴率升高,但不同患者在随访2年后的疗效有差异。8篇文献显示,治疗48周时TDF效果优于ETV,但其中3篇无统计学意义^[15-16,19];治疗72,96周时,TDF效果与ETV比较无显著差异[$OR = 1.43, 95\%CI(0.78, 2.62), P > 0.05$]^[11];治疗144周时TDF效果优于ETV [$OR = 1.31, 95\%CI(1.16, 1.49), P < 0.05$]^[25]。

2.3.2 ALT 复常率

治疗24周时,ETV效果优于TDF [$RR = 0.87, 95\%CI(0.77, 0.98), P < 0.05$];治疗48~144周时两者效果相当[$RR = 0.94, 95\%CI(0.88, 1.01), P > 0.05$]^[7]。

2.3.3 HBeAg 血清转换率

治疗48周时,TDF效果优于ETV [$RR = 1.57, 95\%CI(1.23, 1.99), P < 0.05$]^[8],在其他观察周期内则未见显著差异($P > 0.05$)^[7,18]。基于网状Meta分析的结果证实,NAs单药治疗效果与安慰剂相当($P > 0.05$)^[9]。

2.3.4 HCC 发生率

TDF与较低的HCC风险相关[$aHR = 0.81, 95\%CI(0.72, 0.91), P < 0.05$],特别是来自亚洲[$aHR = 0.76, 95\%CI(0.66, 0.87), P < 0.05$]和初治[$aHR = 0.74, 95\%CI(0.65, 0.84), P < 0.05$]的患者^[20]。YUAN等^[24]的研究指出,随访时间 ≥ 4 年时TDF与ETV效果无显著差异[$HR = 0.86, 95\%CI(0.72, 1.04), P > 0.05$]。

2.3.5 死亡率 / 肝移植率

TDF与ETV对死亡率 / 肝移植率的影响无显著差异[$HR = 0.93, 95\%CI(0.73, 1.17), P > 0.05$]^[23]。

2.4 安全性

治疗48周时总不良反应发生率,TDF与ETV相当[$RR = 1.27, 95\%CI(0.44, 3.65), P > 0.05$]^[8]。TDF引发低磷血症发生率高于ETV [$RR = 4.008, 95\%CI(1.485, 10.820), P < 0.05$]^[16]。治疗48,96,144周时两

药引起肌酸激酶异常比例相当[$RR = 0.93, 95\%CI(0.54, 1.61), P > 0.05$]^[7]。TDF用药后肌酐值升高较ETV更显著[$RR = 1.601, 95\%CI(1.035, 2.478), P < 0.05$]^[16]。

2.5 经济性

2.5.1 成本 - 效果分析

1篇研究基于中国卫生体系角度评估(结局指标为HBV - DNA转阴率)^[30]。结果显示,HBeAg阳性患者中,TDF的成本 - 效果比(CER = $\Delta C / \Delta E$)最低,LAM和ADV的CER分别为63.27元 / 1个疗效单位,9.77元 / 1个疗效单位;ETV和LdT与TDF比较,成本较高,但效果不及。HBeAg阴性患者中,LAM的CER最低,TDF,ETV,LdT的CER分别为108.46元 / 1个疗效单位、304.37元 / 1个疗效单位、171.32元 / 1个疗效单位。ADV和LAM相比成本较高且效果不及。

2.5.2 成本 - 效用分析

4篇PE研究基于全社会角度评估。陈幸等^[31]的研究结果显示,TAF与TDF比较的增量成本 - 效果比(ICER)为353 139.95元 / 质量调整生命年(QALY),高于193 932元 / QALY的支付阈值,即TDF更有经济学优势。但DILOKTHORNSAKUL等^[40]的研究结果显示,TAF与TDF的成本分别为21 056美元和21 148美元,与常规护理比较增加的QALY均为15.24,提示TAF较TDF更具有经济性。另2篇PE^[32-33]表明,目前在中国,ETV经济性优于其他NAs。

6篇PE研究基于其他卫生体系角度评估。LAI等^[37]的研究结果表明,在中国,HBeAg阴性(或阳性)的患者中,ETV相比其他NAs均更有经济性优势。其他国家的4篇PE^[35-36,38,41]研究结果显示,TDF相较其他NAs更有经济性。KE等^[39]的研究结果显示,ETV相比其他NAs更有经济性优势。

3 讨论

本研究中所用质量评价工具均为最新版,保证了本研究的规范性,使研究结果更稳定可靠。疗效方面,基于RCTs和观察性研究的SR / Meta分析研究结果提示,TFV与ETV在乙肝病毒抑制及转氨酶(ALT)恢复正常等方面相当,且优于其他的口服NAs;然而,在远期疗效方面,关于TFV对HCC发生率的影响目前仍存在争议,需进一步研究。安全性方面,相比其他NAs,TFV与ETV总不良反应发生率相当,但对肝毒性、肾毒性和对骨密度的影响尚不明确,需更多的研究来评估各类口服核苷酸类似物的相对安全性。经济性方面,本研究中发现,在加拿大、意大利、土耳其及秘鲁等国家,TDF相比ETV均有经济学优势;然而在泰国,TDF相比TAF无经济学优势;值得注意的是,在中国,ETV经济性优于TDF及TAF。

在全球范围内,CHB仍是肝硬化、HCC和肝脏相关死亡率的主要原因之一^[42]。国际指南批准的2种一线抗病毒HBV治疗包括以 α -干扰素(IFN- α)为基础的治疗方案,刺激对HBV的自然免疫反应;或口服NAs,抑制HBV复制,如ETV和TFV^[43]。最新的NAs——TMF于2021年在中国上市,治疗48周数据显示,其与TDF的有效性呈非劣效,骨肾安全性更佳^[44]。由于目前可获取的数据有限,尚无SR/ Meta分析。TAF于2018年11月在中国获批用于HBV治疗。本研究纳入多篇SR的结果均提示,TAF与TDF和ETV治疗CHB患者(HBeAg阴性或阳性),144周内有效性基本相当。目前TDF与ETV对HCC发生率的影响尚有争议,是研究热点;而TAF因获批治疗CHB时间尚短,尚无5年以上观察远期疗效的SR/ Meta分析。因此仍需大样本、高质量的对照研究以进一步证实。

TAF的特点是其活性代谢物的胞内浓度比TDF高6.5倍,血浆循环浓度比TDF低91%^[45]。基于此药特性,全球Ⅲ期临床试验证实,TAF治疗96周后髋关节、腰椎的骨密度下降程度明显低于TDF;治疗后预估肾小球滤过率(eGFR)下降的中位值也明显低于TDF^[46]。因口服NAs不良反应较少,且多为散发,因此学者对其研究及关注较少。SHEN等^[47]使用贝叶斯法评价NAs在成人CHB治疗中的相对安全性,结果各NAs间严重不良反应发生率无明显差异;肝毒性排序LAM > ADV > TDF > ETV > LdT;肾毒性排序因信息不足尚不能形成结论。经济性研究中发现国内外结果不一致,TFV 2021年在我国进入医保报销范畴,带量采购后药品价格调整较大,纳入文献发表的时间均较早,因此药物的药品定价可能是影响经济性评估结果的关键。

本研究中全面总结了TFV用于CHB治疗的二次证据,得出了较全面和可靠的结论,但仍存在一些局限性。由于快速HTA是基于SR/ Meta分析和PE的结论进行综合评估,因此受限于纳入研究的分析质量和检索时限,最新发表的原始研究可能未纳入本次讨论。此外,尽管对纳入的SR/ Meta分析及PE进行了质量评价,但仍不能排除原始研究带来的潜在偏倚风险,因此应谨慎解读质量评价结果。同时,各类NAs药物可能随着国家药品政策的调整而降价,经济学结论应谨慎借鉴,并根据定价动态调整。基于上述局限性和研究领域的不断发展,未来仍需进一步的研究来验证和完善这些结论。

本研究为医师和政策制订者提供了循证支持。医师可据此及患者的个体情况,如年龄、性别、病毒载量、肝功能等,结合药物的特点和不良反应风险,制订个体化的治疗方案。如对于更考虑经济性的患者,在具有经济学优势的国家,TFV可作为首选药物。此外,政策制订

者可借鉴研究结果,制订合理的医保政策和药物定价策略,以促进药物的合理应用和提高可及性。

综上所述,TFV治疗成人CHB的近期疗效和安全性与ETV相当,且较其他NAs更佳。TFV在我国尚无经济学优势。将来的研究应进一步探讨远期疗效、潜在安全性风险、价格调整等因素对该结论的影响。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [2] XIAO J, WANG F, WONG NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. Journal of Hepatology,2019,71(1):212-221.
- [3] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology,2018,67(4):1560-1599.
- [4] FUNK AL, LU Y, YOSHIDA K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infectious Diseases,2021,21(1):70-84.
- [5] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ (Clinical Research ed),2017,358:j4008.
- [6] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. BMJ (Clinical Research ed),2022,376:e067975.
- [7] CHEN MB, WANG H, ZHENG QH, et al. Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2019,14(11):e0224773.
- [8] 王迷蓉,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.
- [9] SBARIGIA U, VINCKEN T, WIGFIELD P, et al. A comparative network meta-analysis of standard of care treatments in treatment-naïve chronic hepatitis B patients [J]. Journal of Comparative Effectiveness Research,2020,9(15):1051-1065.
- [10] 潘静,陆伦根. 核苷(酸)类似物初始治疗慢性乙型肝炎患者疗效和安全性的网络Meta分析[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(1):29-33.
- [11] MA X, LIU S, WANG M, et al. Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which is the Most Effective Drug for Chronic Hepatitis B? A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Journal of Clinical

- and Translational Hepatology, 2021, 9(3): 335 – 344.
- [12] 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 (Baltimore, Md), 2021, 73(1): 68 – 78.
- [13] LI M, LYU T, WU S, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta – analysis [J]. Hepatology International, 2020, 14(1): 105 – 114.
- [14] TSENG CH, HSU YC, CHEN TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir vs entecavir in chronic hepatitis b: A systematic review and meta – analysis [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2020, 72(Suppl 1): 642A.
- [15] 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.
- [16] HAN Y, ZENG A, LIAO H, 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.
- [17] 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.
- [18] 肖 丽, 李 阳, 耿爱文, 等. 替诺福韦酯和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(10): 615 – 620.
- [19] KE W, LIU L, ZHANG C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta – analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98865.
- [20] 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]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2022, 37(5): 782 – 794.
- [21] HUANG ZH, LU GY, QIU LX, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in antiviral treatment – naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate: a network meta – analysis [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 287.
- [22] OH H, LEE HY, KIM J, et al. Systematic Review with Meta – Analysis: Comparison of the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Antiviral – Naïve Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir versus Tenofovir: The Devil in the Detail [J]. Cancers, 2022, 14(11): 2617.
- [23] CHOI WM, CHOI J, LIM YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta – analysis [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2021, 19 (2) : 246 – 258.
- [24] 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, 2021, 13(5): 7147 – 7165.
- [25] GU L, YAO Q, SHEN Z, et al. Comparison of tenofovir versus entecavir on reducing incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta – analysis [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 35(9): 1467 – 1476.
- [26] CHEUNG KS, MAK LY, LIU SH, et al. Entecavir vs Tenofovir in Hepatocellular Carcinoma Prevention in Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Review and Meta – Analysis [J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2020, 11 (10) : e00236.
- [27] LIU H, SHI Y, HAYDEN JC, et al. Tenofovir Treatment Has Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma than Entecavir Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta – Analysis [J]. Liver Cancer, 2020, 9(4) : 468 – 476.
- [28] 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.
- [29] 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与其有效性的荟萃分析 [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2018, 8(1): 24 – 28.
- [30] 盛亮亮, 邵荃竹, 于清英. 五种核苷类药物治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎的成本 – 效果分析 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(5): 50 – 53.
- [31] 陈 幸, 陈 琳. 基于 Markov 模型的 2 种治疗慢性乙型肝炎药物经济学评价 [J]. 医药导报, 2021, 40(4): 519 – 525.
- [32] ZHANG C, KE W, LIU L, et al. Cost – effectiveness comparison of lamivudine plus adefovir combination treatment and nucleos (t) ide analog monotherapies in Chinese chronic hepatitis B patients [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 897 – 910.
- [33] 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.
- [34] TOY M, HUTTON DW, SO SK. Cost – Effectiveness and Cost Thresholds of Generic and Brand Drugs in a National Chronic Hepatitis B Treatment Program in China [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0139876.
- [35] TIAN F, HOULE SKD, ALSABBAGH MW, et al. Cost – Effectiveness of Tenofovir Alafenamide for Treatment of Chronic Hepatitis B in Canada [J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(2): 181 – 192.