

# 艾尔巴韦/格拉瑞韦片治疗基因 1b 型慢性丙型肝炎的经济学评价



陈平钰, 李洪超, 马爱霞

中国药科大学国际医药商学院(南京 211198)

**【摘要】** 目的 评价艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案与聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案(PR方案)相比,治疗中国基因1b型慢性丙型肝炎患者的卫生经济性。方法 建立Markov模型对两种治疗方案进行成本-效用分析,并对结果进行敏感性分析。结果 相对于PR方案,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案对于无肝硬化患者(13.867 5 QALYs, 82 090.82元 vs. 12.696 2 QALYs, 122 791.55元)和肝硬化患者(12.841 6 QALYs, 225 807.70元 vs. 8.892 4 QALYs, 326 545.01元),均成本更低且效用更高,为绝对优势方案。当阈值从0增长到161 805元/QALY(约3倍中国人均GDP)时,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案具有经济性的概率接近100%。结论 相对于聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案,艾尔巴韦/格拉瑞韦片治疗中国基因1b型慢性丙型肝炎更具有卫生经济性。

**【关键词】** 慢性丙型肝炎;成本-效用分析;Markov模型

## Elbasvir/grazoprevir for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in China: an economic evaluation

CHEN Pingyu, LI Hongchao, MA Aixia

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, P.R.China

Corresponding author: MA Aixia, Email: ma86128@sina.com

**【Abstract】 Objective** To determine the health benefit of Elbasvir/Grazoprevir versus peginterferon combining with ribavirin (PR regimen) in Chinese chronic hepatitis C patients with genotype 1b infection. **Methods** Markov cohort state-transition models were constructed to conduct cost utility analysis, sensitivity analyses were performed based on base-case analysis. **Results** Elbasvir/Grazoprevir was dominant versus PR, resulting in higher QALYs and lower costs for both noncirrhotic patients (13.867 5 QALYs, 82 090.82 RMB vs. 12.696 2 QALYs, 122 791.55 RMB) and cirrhotic patients (12.841 6 QALYs, 225 807.70 RMB vs. 8.892 4 QALYs, 326 545.01 RMB). Elbasvir/Grazoprevir was economically dominant in nearly 100% among all patients within the range of threshold from 0 to 161 805 RMB/QALY. **Conclusion** Elbasvir/Grazoprevir was dominant in treatment of genotype 1b chronic hepatitis C infection in China.

**【Key words】** Chronic hepatitis C; Cost utility analysis; Markov model

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引发。世界范围内CHC患者数量约为7 100万,每年约有40万患者死于CHC导致的肝硬化及肝癌<sup>[1]</sup>。中国CHC患者数量在1 000万左右,为世界上CHC患者数量最多的国家<sup>[2]</sup>。HCV目前可至少分为6个基因型及多个亚型,不同地区和人种之间HCV基因型分布存在较大差异,其中中国人群主要为基因1b型HCV感染<sup>[2]</sup>。CHC慢性迁延引发肝硬化、肝

癌等肝脏终末端疾病,给家庭和社会带来沉重疾病负担。有数据显示,2012年中国丙型肝炎患者住院费用中位数为8 212.20元,其中药品费用占到61.1%<sup>[3]</sup>。

目前中国CHC患者的标准治疗方案为聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, Peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV),即PR治疗方案。传统的PR方案采用皮下注射,给药依从性差、不良反应较多、有效率较低。近些年直接抗病毒药物(direct anti-virus agent, DAA)陆续在中国上市,其中艾尔巴韦/格拉瑞韦片(商品名:择必达)作为一种新型DAA组合制剂,采用口服给药且有效率高于90%,显示出优异的有效性与安全性,但其价格也相应较

高,对于中国患者的经济性如何尚缺乏相应研究。因此,本研究对以上两种治疗方案进行经济学评价,为医疗管理决策者提供基于中国患者的药物经济学证据,为医生和患者按需实施治疗方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究角度与研究类型

本研究从医疗服务提供方角度出发,采用 Markov 模型法设计研究模型,利用文献资料结合临床专家意见调研,进行药物经济学研究。

### 1.2 目标人群与对照选择

本研究模拟人群为中国成年 HCV 基因 1b 型初治 CHC 患者,符合中国丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)中 CHC 诊断标准<sup>[2]</sup>: HCV 感染超过 6 个月,或有 6 个月以前的流行病学史,或发病日期不明;抗 HCV 及 HCV RNA 阳性,肝脏组织病理学检查符合慢性肝炎;或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果进行综合诊断。

由于合并肝硬化的患者治疗效果和预后较差,本研究将患者按照是否合并肝硬化划分为不同亚组。METAVIR 评分系统对患者肝组织纤维化分期评分为:F0 为无纤维化;F1 为汇管区纤维性扩大,但无纤维间隔形成;F2 为汇管区纤维性扩大,少数纤维间隔形成;F3 为多数纤维间隔形成,但无硬化结节;F4 为肝硬化。本研究将处于 F0~F3 期的患者定义为无肝硬化,处于 F4 期的患者定义为肝硬化。

由于 PR 治疗方案仍为中国现阶段的标准治疗方案,因此本研究选择 PR 治疗方案作为本研究的对照选择,药物治疗方案设计见表 1。

### 1.3 研究时限与研究方法

本研究时限设定为患者终身。采用 Excel 2010 软件构建中国 CHC 患者治疗的 Markov 模型,使用模型法模拟不同亚组患者不同治疗方案的疾病进展过程,收集直接医疗成本,以质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)作为效用指标,通过成本-效用分析评估不同药物治疗方案给患者长期生存质量和疾病负担带来的影响,对成本和效用值采用 5% 的年贴现率<sup>[4]</sup>。

首先判断是否具有成本更低、效用更高的优势方案,如果没有则进行增量分析,计算增量的成本-效用比,以 1~3 倍 2016 年中国人均 GDP (53 935 元/QALY~161 805 元/QALY)<sup>[5]</sup>为阈值,对不同方案的经济性进行判断,当增量成本-效用比小于 1 倍人均 GDP 时,认为方案非常具有经济性。

采用敏感性分析检验结果的稳定性。在单因素敏感性分析中,优先使用参数的 95%CI 作为参数的上下变动范围,如无法获得 95%CI 时则以参数浮动±20% 作为变动范围,考察单个参数变动对基础分析结果的影响。在概率敏感性分析中,采用二阶 Monte Carlo 模拟将模型迭代 1 000 次,考察所有参数在各自分布中变动时,基础分析结果会发生怎样的变化。

### 1.4 模型结构

CHC 的治疗以患者获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)作为抗病毒治疗目标,患者获得 SVR 等同于治愈,以 SVR 率表示治疗方案的有效率。本研究 Markov 模型结构如图 1 所示,模型设置中包含的假设如下:

① 所有患者只进行 1 次治疗;② 肝硬化患者获得 SVR 后有一定几率逆转到上一级肝纤维化状态(F3\_SVR)<sup>[6]</sup>;③ 患者愈后第一年内在一定几率复发,复发的患者回到原疾病状态;④ 肝硬化患者获得 SVR 后仍然向肝脏终末端状态转归,但转归概率降低;⑤ 关于死亡率的假设:处于所有状态的患者均会发生全因死亡,普通人群全因死亡率根据国家统计局人口普查数据<sup>[7]</sup>,F0~F2 的患者获得 SVR 后死亡率与普通人群一致,F3 和 F4 的患者获得 SVR 后死亡率为普通人群的 1.4 倍<sup>[8]</sup>,F0~F4 状态患者的死亡率为普通人群的 2.37 倍<sup>[9]</sup>,失代偿性肝硬化、肝癌、和进行肝移植的患者会按照相应状态死亡率发生额外死亡;⑥ F0~F2 的患者获得 SVR 后不再额外发生医疗成本,F3 和 F4 的患者获得 SVR 后医疗成本降低<sup>[10]</sup>;⑦ 患者在使用药物治疗期间由于不良反应,假设其效用值较原本健康状态发生一定程度下降,两组治疗方案分别使用相应乘数对原健康状态效用值进行调整<sup>[11]</sup>。

### 1.5 初始人群

有 1 个 Meta 分析纳入 111 篇研究,对 CHC 患

表 1 药物治疗方案设计

治疗方案名称	通用名	商品名	规格	给药方案	疗程(周)
艾尔巴韦/格拉瑞韦片	艾尔巴韦/格拉瑞韦片	择必达	150 mg/片	每天 1 次,每次 1 片	12
PR 方案	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a 注射液	派罗欣	180 ug/支	每周 1 次,每次 1 支	48
	利巴韦林片	长乐	100 mg/片	每天 12 片	

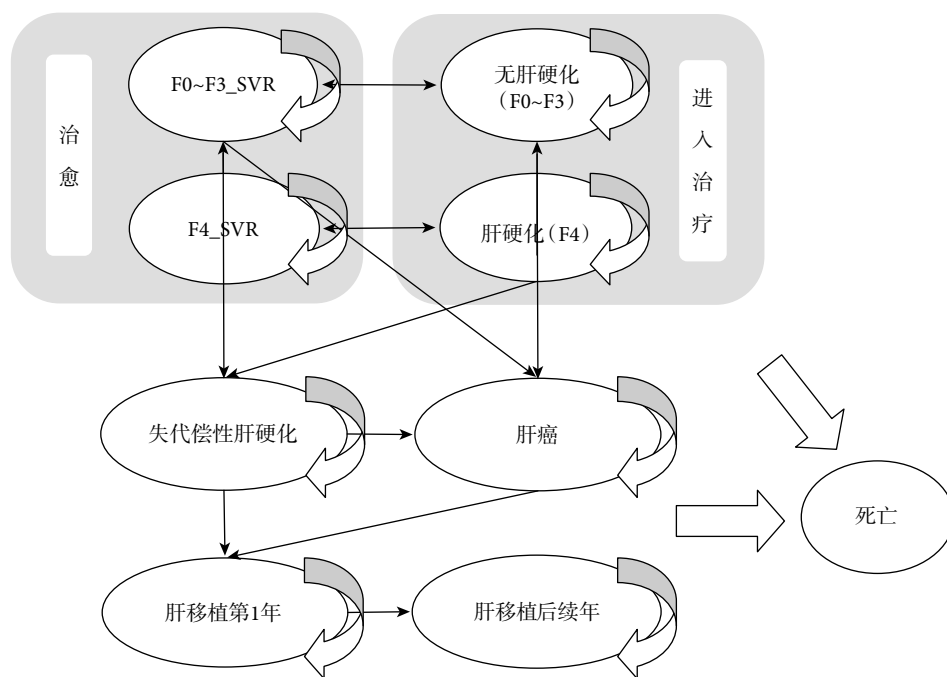


图1 Markov模型示意图

$F0\sim F3\_SVR$ : 包含  $F0\_SVR$ 、 $F1\_SVR$ 、 $F2\_SVR$ 、 $F3\_SVR$  状态, 表示无肝硬化患者获得 SVR 后的状态;  $F4\_SVR$ : 表示肝硬化患者获得 SVR 后的状态

者的肝纤维化进展比例进行分析, 结果显示处于  $F0\sim F4$  期的患者比例依次为 17%、35%、22%、14% 和 12%<sup>[12]</sup>, 本研究据此计算处于不同分期的 CHC 患者比例。有中国的大样本真实世界研究结果显示患者接受治疗的平均年龄为 43.2 岁<sup>[13]</sup>, 本研究据此将进入模型患者的初始年龄设置为 45 岁。

### 1.6 参数设置与来源

参数基线值、分布设置及具体来源见表 2。不同治疗方案的疗效和复发率、状态间年转移概率、各状态的年直接医疗成本及效用值均来自于已发表文献。其中失代偿性肝硬化和肝癌的死亡率无直接数据, 需根据文献研究数据<sup>[14]</sup>计算, 计算公式为  $p=1-\exp(-rt)$ , 公式中  $p$  为随访期内事件发生概率,  $r$  为事件瞬时发生率,  $t$  为事件相应时间范围<sup>[15]</sup>。年直接医疗成本包括直接与肝脏疾病相关的实验室检查成本、仪器检查成本、药物治疗成本和住院成本。各状态的效用值主要源于一项包含中国大陆乙肝人口的研究, 进而根据效用值和生存年数计算不同治疗方案下患者所获得的 QALYs。

## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

Markov 模型循环 60 个周期后, 99.9% 的患者发生死亡, 此时模型终止运行。本研究根据 Markov 模型每个循环周期末的患者生存比例, 绘制患者生

存曲线(图 2)。随着患者年龄增加, 肝硬化患者的生存概率低于无肝硬化患者; 同时, 无论患者是否合并肝硬化, 使用艾尔巴韦/格拉瑞韦片治疗方案的患者生存率明显高于使用 PR 方案的患者。

两组方案的成本-效用分析结果见表 3。无论对于无肝硬化患者还是肝硬化患者, 艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案相对于传统的 PR 治疗方案均为成本更低、效用更高的绝对优势方案, 且对肝硬化患者的经济优势更加明显。

### 2.2 敏感性分析结果

**2.2.1 单因素敏感性分析** 本研究中对结果影响较大的参数主要为两种治疗方案的价格。单因素敏感性分析旋风图见图 3, 图中展示了影响最大的前十位参数。

单因素敏感性分析结果与成本-效用分析结果一致, 所有参数在设定的变化范围内, 艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案相对于 PR 方案始终为成本更低、效果更好的绝对优势方案。

**2.2.2 概率敏感性分析** 增量成本-效用散点图见图 4。经过 1 000 次迭代, 对于无肝硬化患者, 艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案相对于 PR 方案成本更低、效用更高, 当支付意愿设定为 161 805 元(3 倍中国人均 GDP)时, 艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案具有经济性的概率为 99.8%; 对于肝硬化患者, 当支付意愿设定为 161 805 元时, 艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案具有

表 2 两种治疗方案治疗基因 1b 型慢性丙型肝炎的 Markov 模型参数设置

参数	取值	分布类型 ( $\alpha, \beta$ )	参考文献
治疗方案疗效			
PR, 无肝硬化	0.75	Uniform (0.67, 0.85)	[16]
艾尔巴韦/格拉瑞韦片, 无肝硬化	0.98	Uniform (0.95, 1.00)	[17]
PR, 肝硬化	0.38	Uniform (0.32, 0.50)	[16]
艾尔巴韦/格拉瑞韦片, 肝硬化	1.00	Uniform (0.94, 1.00)	[18]
治疗方案复发率			
PR	0.148	Uniform (0.118, 0.178)	[19]
艾尔巴韦/格拉瑞韦片	0.013	Uniform (0.007, 0.021)	[20]
年转移概率			
F0 ~ F1	0.117	Beta (274.65, 2 072.75)	[12]
F1 ~ F2	0.085	Beta (230.27, 2 478.76)	[12]
F2 ~ F3	0.120	Beta (337.94, 2 478.23)	[12]
F3 ~ F4	0.116	Beta (292.34, 2 227.83)	[12]
F4_SVR ~ F3_SVR	0.086	Uniform (0.07, 0.10)	[6]
F4 ~ DC	0.039	Beta (14.62, 260.17)	[14]
F4 ~ HCC	0.014	Beta (1.93, 136.11)	[14]
DC ~ HCC	0.014	Beta (1.93, 136.11)	[14]
F4_SVR ~ DC 降低比例	0.913	Uniform (0.73, 1.00)	[21]
F4_SVR ~ HCC 降低比例	0.764	Uniform (0.61, 0.92)	[22]
DC ~ LT	0.023	Uniform (0.02, 0.03)	[23]
HCC ~ LT	0.023	Uniform (0.02, 0.03)	[23]
DC ~ 死亡	0.129	Beta (147.03, 983.97)	[14]
HCC ~ 死亡	0.427	Beta (117.10, 155.23)	[14]
LT ~ 死亡	0.110	Uniform (0.09, 0.13)	[24]
PLT ~ 死亡	0.022	Uniform (0.02, 0.03)	[24]
治疗方案价格			
PR	54 611.28	Uniform (43 689.02, 65 533.54)	中标价中位数
艾尔巴韦/格拉瑞韦片	59 880	Uniform (47 904, 71 856)	企业定价
各状态年直接医疗成本			
F0 ~ F3	6 843.76	Gamma (36.62, 186.88)	[16]
F4	19 478.97	Gamma (9.22, 2 113.36)	[16]
DC	43 383.63	Gamma (24.95, 1 738.86)	[16]
HCC	91 573.57	Gamma (48.68, 1 881.27)	[16]
LT	629 144.27	Uniform (503 315.42, 754 973.13)	[25]
PLT	92 162.84	Uniform (73 730.28, 110 595.41)	[25]
F3_SVR ~ F4_SVR, RR 值	1.3	Uniform (1.11, 1.54)	[10]
各状态效用值			
F0_SVR ~ F4_SVR	0.87	Uniform (0.70, 1.00)	[26]
F0 ~ F3	0.81	Uniform (0.65, 0.97)	[26]
F4	0.69	Beta (906.49, 407.26)	[27]
DC	0.35	Beta (489.07, 908.27)	[27]
HCC	0.38	Beta (549.91, 897.22)	[27]
LT	0.57	Beta (595.76, 449.43)	[27]
PLT	0.67	Beta (909.86, 448.14)	[27]
PR 方案调整乘数	0.90	Beta (85.54, 9.50)	[11]
艾尔巴韦/格拉瑞韦片调整乘数	0.95	Beta (68.39, 3.60)	[11]

SVR: 持续病毒学应答; DC: 失代偿性肝硬化; HCC: 肝癌; LT: 肝移植第一年; LT: 肝移植后续年

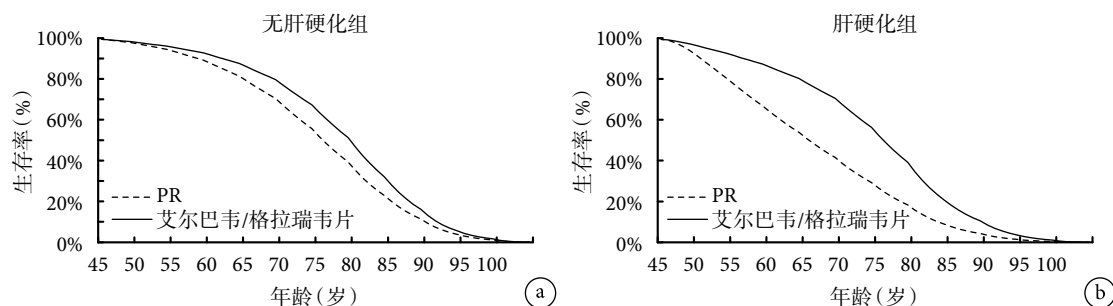


图2 两种治疗方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎的Markov模型患者生存曲线

表3 两种治疗方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎的成本-效用分析结果

	成本(元)	效果(QALY)	增量成本(元)	增量效用(QALY)	增量成本-效用比(元/QALY)
无肝硬化					
PR	122 791.55	12.696 2	-40 700.73	1.171 3	优势方案
艾尔巴韦/格拉瑞韦片	82 090.82	13.867 5	-	-	-
肝硬化					
PR	326 545.01	8.892 4	-100 737.31	3.949 1	优势方案
艾尔巴韦/格拉瑞韦片	225 807.70	12.841 6	-	-	-

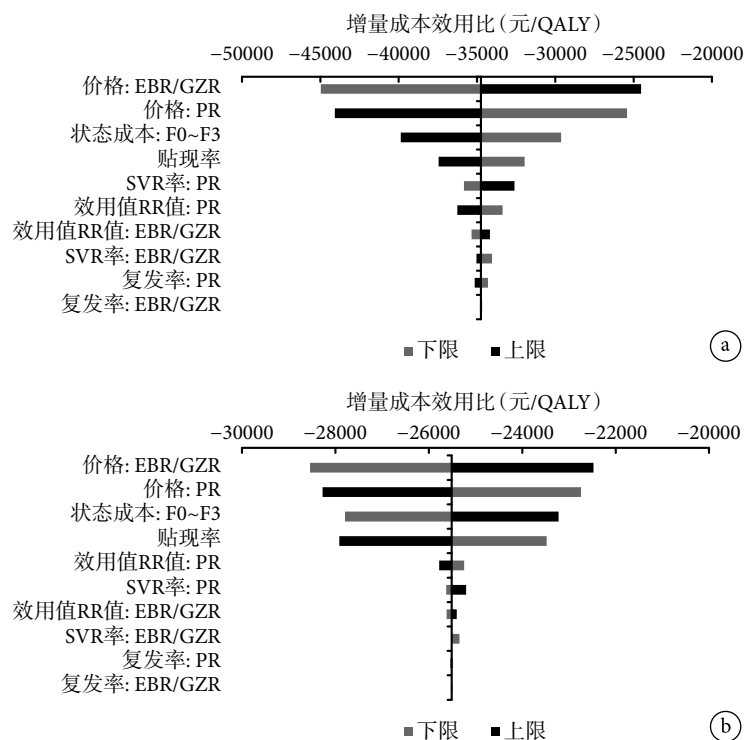


图3 两种治疗方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎的Markov模型单因素敏感性分析旋风图

a: 无肝硬化组; b: 肝硬化组

经济性的概率为100%。

成本-效果可接受曲线见图5。当阈值从0增加到161 805元时,无论患者是否合并肝硬化,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案具有经济性的概率均几乎为100%。

概率敏感性分析的结果与成本-效用分析结果一致,均认为艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案更具有经

济性。

### 3 讨论

在DAAs在中国上市之前,PR方案一直是中国CHC患者的标准治疗方案,但其有效率低、疗程长、不良反应较多且需要注射给药,导致中国许多患者(特别是肝硬化患者)依从性低或退出而失去



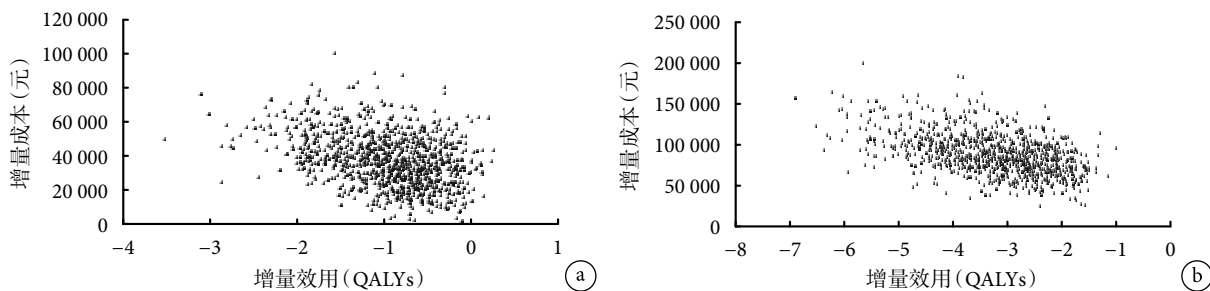


图4 两种治疗方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎的Markov模型增量成本-效用散点图

a: 无肝硬化组; b: 肝硬化组

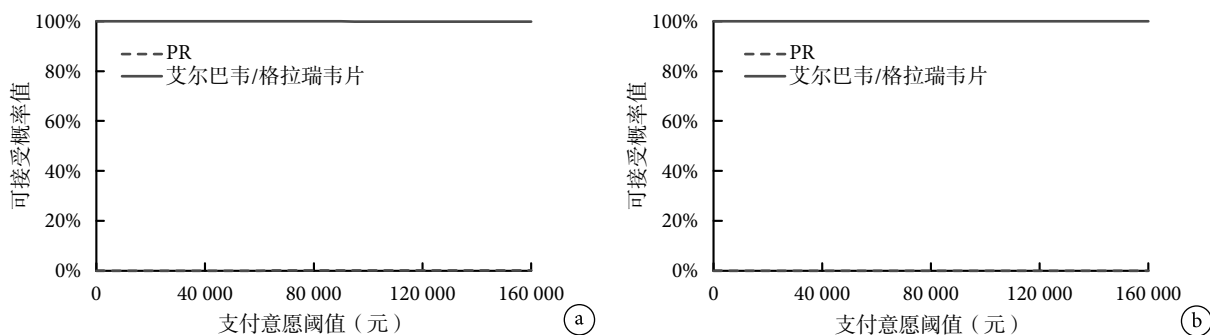


图5 两种治疗方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎的Markov模型成本-效果可接受曲线

a: 无肝硬化组; b: 肝硬化组

治疗机会<sup>[28]</sup>。DAAs 治疗 CHC 疗效显著、疗程短、不良反应少且口服给药,从 2017 年至今,包括艾尔巴韦/格拉瑞韦片在内的 DAAs 在中国陆续上市或即将上市,这无疑为广大的中国 CHC 患者开创了治疗的新局面。

本研究构建 Markov 模型比较艾尔巴韦/格拉瑞韦片和 PR 两种治疗方案对于中国成年 HCV 基因 1b 型初治 CHC 患者的长期成本与效用,显示: ① 无论患者是否合并肝硬化,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案相对于传统的 PR 方案,均为优势方案,且艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案对于肝硬化患者的经济优势更加明显; ② 敏感性分析结果提示成本-效用分析结果非常稳定,在现有中国阈值范围内,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案具有经济性的概率几乎为 100%。同时,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案与 PR 方案、其他 DAAs 相比,其不良反应发生率更低<sup>[29]</sup>,且服药方式更简单(每天口服一片),对于广大中国 CHC 患者来说是一种安全、有效、经济的治疗方案。

结合本研究分析结果,从支付方决策角度出发,尽管目前艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案价格高于传统的 PR 方案,但由于其疗效显著,很大程度上提高了 CHC 患者的生存质量,而使用 PR 方案的患者转归更差,使得患者后期医疗费用显著增长,故长期来看,艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案很大程度地

节约了国家医保基金支出。此外,艾尔巴韦/格拉瑞韦片治疗方案采用目前定价已有较高的经济性,鉴于其进入医保目录后价格可能下降,届时其经济性更加明显。目前现实中经济能力差的患者常通过各种非正常渠道从印度、尼泊尔等国购买药物,而这种不规范的行为会带来各种医学、法律和社会风险<sup>[28]</sup>。故我们建议,将艾尔巴韦/格拉瑞韦片方案尽快纳入医保目录,使中国广大 CHC 患者的生存质量得到提高,社会和医疗成本将得以节约。

参考文献

- 1 WHO. Hepatitis C fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- 2 中华医学会肝病学会中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1961-1979.
- 3 Duan ZP, Zhou HY, Duan C, et al. Survey of treatment costs to hepatitis C in China. *Value Health*, 2014, 17(7): A805.
- 4 中国药物经济学评价指南课题组, 刘国恩, 胡善联, 等. 中国药物经济学评价指南(2011版). *中国药物经济学*, 2011, 6(3): 6-48.
- 5 中华人民共和国国家统计局国家数据查询系统. Available at: <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- 6 D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2012, 56(2): 532-543.
- 7 中华人民共和国国家统计局国家数据查询系统. Available at: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm>.

- 8 Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, *et al.* Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut*, 2004, 53(10): 1504-1508.
- 9 El-Kamary SS, Jhaveri R, Shardell MD. All-cause, liver-related, and non-liver-related mortality among HCV-infected individuals in the general US population. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(2): 150-157.
- 10 Manos MM, Darbinian J, Rubin J, *et al.* The effect of hepatitis C treatment response on medical costs: a longitudinal analysis in an integrated care setting. *J Manag Care Pharm*, 2013, 19(6): 438-447.
- 11 Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med*, 2015, 162(6): 397-406.
- 12 Thein HH, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 2008, 48(2): 418-431.
- 13 Rao HY, Li H, Chen H, *et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes of HCV treatment-naive patients in China: an interim analysis from the CCgenos study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 244-252.
- 14 Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 1997, 112(2): 463-472.
- 15 孙雨欣, 刘永军, 刘通. 宫颈疫苗接种用于 18-25 岁中国女性预防宫颈癌的药物经济学评价. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(1): 102-107.
- 16 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. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0155934.
- 17 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, *et al.* Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2015, 163(1): 1-13.
- 18 Kwo P, Gane EJ, Peng CY, *et al.* Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir combination, with or without Ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 164-175.
- 19 李权润, 张长江, 熊瑜琳, 等. 干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎长期随访中的复发及其影响因素. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(5): 353-356.
- 20 Ahmed H, Abushouk AI, Menshaw A, *et al.* Meta-analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Hepatol*, 2018, 17(1): 18-32.
- 21 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 2012, 308(24): 2584-2593.
- 22 Morgan RL, Baack B, Smith BD, *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1): 329-337.
- 23 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. *Value Health*, 2011, 14(8): 1068-1077.
- 24 Warren E, Wright A, Jones B. Cost-effectiveness of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C in Australia. *Value Health*, 2014, 17(8): 792-800.
- 25 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. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1): 48-56.
- 26 Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, *et al.* Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(3): 643-651.
- 27 Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, *et al.* The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*, 2008, 11(3): 527-538.
- 28 贾继东, 魏来, 庄辉. 关于加快根治丙型肝炎药物审评注册及降低价格的建议. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5): 825.
- 29 Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, *et al.* Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(5): 478-485.

收稿日期: 2018-05-13 修回日期: 2018-09-19

本文编辑: 熊鹰