

左乙拉西坦片仿制药与原研药治疗儿童癫痫的疗效、安全性比较[△]

颜颖慧*,王凤娇,王文娟,朱增燕#(苏州大学附属儿童医院药剂科,江苏苏州 215025)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0062-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.014



摘要 目的:研究住院环境下儿童癫痫患者使用左乙拉西坦片仿制药与原研药以及在两者之间切换使用的临床结果,探讨门诊环境下左乙拉西坦片原研药的转换与回切。方法:对2020年1月至2022年6月于该院住院并接受左乙拉西坦片250 mg治疗的125例儿童癫痫患者进行回顾性队列研究。计算使用仿制药及原研药患者的发作频率减少率,汇总并分析在两个品种间切换的患者的特征,并进一步随访原研药在门诊的转换与回切率。结果:125例癫痫患者中,原研药组患者的癫痫控制率为87.50%(63/72),仿制药组为83.02%(44/53),两组的差异无统计学意义($P>0.05$);患者联合用药数量增加将降低癫痫控制率($OR=0.333, 95\%CI=0.114\sim0.969, P=0.044$)。报告的4例不良反应均来自原研药组单药治疗的患者,分别为情绪不稳(2例)、皮疹(2例)。入组患者中,14例存在原研及仿制品种间切换的情况,在控制性别、年龄及治疗特征时,患者入院次数($OR=2.7, 95\%CI=1.506\sim4.791, P=0.001$)、癫痫控制情况($OR=0.07, 95\%CI=0.009\sim0.555, P=0.012$)与品种切换相关。门诊随访过程中,原研药的累积转换率为50.05%,校正累积回切率为20.29%。结论:本研究队列中,原研与仿制左乙拉西坦片对癫痫儿童的疗效和安全性无差异,药物品种的切换更多出现在入院次数增加和癫痫未控制的情况下。尽管仿制药物已在门诊普及,原研药物仍存在固定的使用人群。

关键词 原研药;仿制药;左乙拉西坦片;儿童癫痫;疗效;安全性

Comparison of Efficacy and Safety of Generic and Original Levetiracetam in the Treatment of Epilepsy in Children[△]

YAN Yinghui, WANG Fengjiao, WANG Wenjuan, ZHU Zengyan (Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical outcomes of generic and original Levetiracetam tablets and the switching in children with epilepsy during hospitalization, so as to explore the switching and switching-back of generic and original Levetiracetam tablets in outpatient setting. **METHODS:** Retrospective cohort study was performed on 125 children with epilepsy admitted into the hospital and received 250 mg of Levetiracetam tablets from Jan. 2020 to Jun. 2022. The reduction rates of seizure frequency of children using generic and originator drugs were calculated, the characteristics of children who switched generic and original Levetiracetam tablets were summarized and analyzed, further follow-up was conducted on the switching and switching-back of original drugs in outpatient. **RESULTS:** Among the 125 children with epilepsy, the epilepsy control rate was 87.50% (63/72) in the original drug group and 83.02% (44/53) in the generic drug group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$), while the increase of number of drug combination would decrease the epilepsy control rate ($OR=0.333, 95\%CI=0.114\sim0.969, P=0.044$). Four reports of adverse drug reactions were all from patients received monotherapy in the original drug group, which were respectively emotional lability (2 cases) and rash (2 cases). Fourteen cases of the enrolled children had variety switching between original and generic drugs, the number of hospital admissions ($OR=2.7, 95\%CI=1.506\sim4.791, P=0.001$) and epilepsy control ($OR=0.07, 95\%CI=0.009\sim0.555, P=0.012$) were correlated with the drug variety switching when controlling gender, age and treatment characteristics. During outpatient follow-up, the cumulative switching rate was 50.05% and the corrected cumulative switching-back rate was 20.29% of the original drugs. **CONCLUSIONS:** There are no differences in efficacy and safety between original and generic Levetiracetam tablets in children with epilepsy in this study cohort, the drug variety switching occurs more frequently under increased

△ 基金项目:江苏省药学会天晴医院药学科研项目(No. Q202021);江苏省药学会奥赛康医院药学科研项目(No. A202122)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、神经药理学。E-mail: yanyinghui722@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。E-mail: zhuzengyan7676@suda.edu.cn

hospital admissions and uncontrolled epilepsy. Despite the popularization of generic drugs in outpatient setting, there is still a fixed population using original drugs.

KEYWORDS Original drugs; Generic drugs; Levetiracetam tablets; Children with epilepsy; Efficacy; Safety

癫痫是儿童常见的神经系统疾病之一。在人群研究中,儿童癫痫的发病率为0.5~8/(1 000人·年)^[1-3];我国癫痫流行病学调查结果显示,我国癫痫患病率为5‰,首次发病年龄多在儿童、青少年时期^[4]。左乙拉西坦作为新型抗癫痫药,于2016年由国家药品监督管理局批准原研品种进入我国市场。由于其作用靶点多样、药物相互作用少和不良反应较轻微等特点,逐步成为全面性发作及局灶性发作癫痫(除了失张力、失神和癫痫性痉挛)患儿的一线治疗药物之一^[5]。2018年,随着《4+7城市药品集中采购文件》的发布,11个试点城市率先开展药品集中采购。2019年,第1批国家组织药品集中采购的25个药物品种即包括左乙拉西坦片(规格:250 mg),且中标品种非原研品种。美国神经病学学会指出,癫痫的仿制药替代不同于其他疾病的仿制药替代,抗癫痫药的仿制药替代必须经主治医师和患者的同意。尽管集采品种已通过仿制药一致性评价,然而在真实世界中左乙拉西坦片仿制药与原研药的安全性、有效性及品种切换的可行性并没有相关的研究数据可供参考。本研究采用回顾性队列研究方法,探讨左乙

拉西坦片原研药(开浦兰)与仿制药(吉易克)治疗儿童癫痫的有效性与安全性,并调查两个品种间存在的切换模式,旨在为原研药与仿制药的临床综合评价提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究回顾了2020年1月至2022年6月于我院住院治疗并使用左乙拉西坦片(规格:250 mg)的所有儿童癫痫患者的医疗记录,并随访至2022年10月1日。我院医学伦理委员会批准在该项研究中使用人类受试者的回顾性分析(审核编号:2022CS047)。研究收集了以下数据:(1)患者人口统计学资料,药物治疗持续时间,剂量以及患者是否接受单药或多药联合治疗;(2)药房数据,以验证药物调配、调配日期及药物品种;(3)住院患者出院后门诊随访记录(2020年1月1日至2022年10月1日)。表1显示了125例入组患者的人口统计学及治疗特征,由于癫痫诊断标准的完善及检查检验技术的发展,入组患者中不存在癫痫类型归类为隐源性癫痫^[6]的情况。经过统计学检验,队列呈现出相似的人口学特征及治疗模式。

表1 队列人口统计学资料

人口统计学资料	原研药组(n=72)	仿制药组(n=53)	$\chi^2/I/Z$	P
病例数(%)	72(57.60)	53(42.40)		
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	7.81±2.52	7.35±3.08	0.922	0.358
性别(男性)/例(%)	42(58.33)	23(43.40)	2.729	0.099
癫痫类型/例(%)			1.224	0.269
特发性癫痫	57(79.17)	46(86.79)		
症状性癫痫	15(20.83)	7(13.21)		
隐源性癫痫	0(0)	0(0)		
治疗特征				
左乙拉西坦中位日剂量[M(P_{25} , P_{75}),mg/d]	750(500,1 000)	625(500,812.5)	-0.649	0.517
左乙拉西坦平均用药剂量[$\bar{x}\pm s$,mg/(kg·d)]	26.00±10.26	26.55±9.13	-0.308	0.758
基线中位发作频率[M(P_{25} , P_{75}),次/月]	0.33(0.33,1)	0.33(0.33,1)	-0.401	0.688
治疗后中位发作频率[M(P_{25} , P_{75}),次/月]	0(0,0)	0(0,0)	-0.964	0.335
多药治疗/例(%)	22(30.56)	17(32.08)	0.033	0.856
二联用药	17(23.61)	15(28.30)	—	0.485
三联及以上用药	5(6.94)	2(3.77)		

注:“—”为 χ^2 检验中采用 Fisher 精确检验结果,不输出统计量。

1.2 方法

自2020年1月1日起,我院中心药房可调配左乙拉西坦片仿制药与原研药;而门诊药房强制使用仿制品种。在该项回顾性队列研究中,笔者试图量化自左乙拉西坦片仿制药进入医院目录后,主治医师可为患儿自主选择品种的住院环境下,使用两个品种患者的癫痫发作频率减少率、再入院情况以及品种之间的切换情况。同时,随访住院环境中原研药组患者门诊随访过程中转换为仿制药的情况,以及转换后是否存在回切。本研究中,切换定义为住院环境下发生的原研药与仿制品种的互换;转换指使用原研药物的患者门诊随访时被换为仿制药物;回切被定义为使用原研药的患者首先换到仿制药,然后换回原研药。尽管住院环境中发生的品种切换不能用于评估疗效,但在一定程度上反映了医师对两个品种选择的态度与条件,因此,仍对该部分数据进行统计分析。转换人群来源于原

研药组,排除转换前用药<30 d的患者;患者一旦在门诊发生品种转换,其用于评估原研药物有效性的观察期结束。

研究人群根据以下标准选择。纳入标准:1岁<年龄<18岁;在整个研究期间连续使用左乙拉西坦片(无治疗间隙>30 d)的住院治疗患者。排除标准:无癫痫诊断(ICD9:345.x 癫痫或780.3x 惊厥)者;住院过程中发生原研药与仿制药切换以及接受外科手术治疗的癫痫患者。125例患者的入组过程见图1。研究人群分为原研药组和仿制药组,并根据联合用药数量区分是否单药治疗。单药治疗被定义为在入院前90 d至最末次随访(或观察期结束)时仅服用左乙拉西坦片控制癫痫的患者;多药联合治疗是指在入院前90 d至最末次随访(或观察期结束)时服用左乙拉西坦的同时至少使用另一种抗癫痫药的患者。左乙拉西坦用药剂量定义为患者末次出院后的维持剂量。

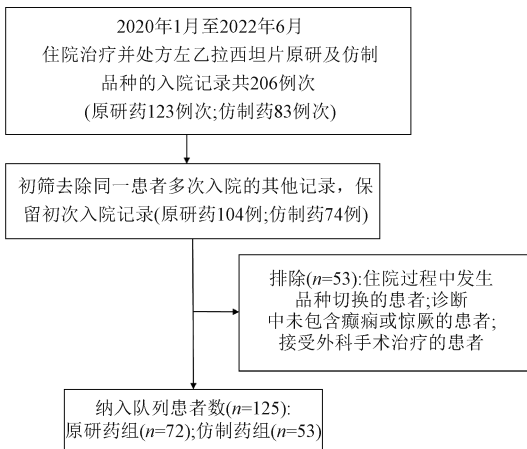


图1 回顾性队列研究入组过程

1.3 观察指标

1.3.1 安全性指标:安全性结局指标为不良反应发生类型及发生率。对入组患者在住院或门诊随访期间记录的左乙拉西坦片的不良反应类型进行统计。

1.3.2 住院患者药物切换指标:统计研究期间发生原研药与仿制药品种切换的住院患者的基线和治疗特征;基于125例入组患者与发生切换患者资料,建立控制性别、年龄、癫痫类型和治疗特征的二分类 Logistic 回归模型,估计各变量与用药品种切换之间的关联。

1.3.3 原研药组转换率与回切率:使用 Kaplan-Meier 方法对原研药组患者的转换率和回切率进行估算。转换率根据患者在每个时间间隔之前使用原研药的情况下转用仿制药的累积概率计算。同时,为了计算回切率,在仿制药转换日期将时间重置为0,计算患者使用仿制药后转换回原研药的累积概率。在2种累积概率的计算中,失去随访的患者作为删失数据纳入研究。同时随访患者的癫痫控制情况,定义最后1次随访无发作为癫痫控制,计算癫痫无发作率。

1.4 疗效评定标准

有效性主要结局指标为发作频率减少率,计算公式为:发作频率减少率=[基线期(入组前3个月)平均每月发作频率-观察期内平均每月发作频率]/[基线期(入组前3个月)平均每月发作频率]×100%^[7]。根据计算结果进行分级:(1)控制,发作频率减少100%;(2)显效,发作频率减少>75%;(3)有效,发作频率减少50%~75%;(4)改善,发作频率减少25%~<50%;(5)无效,发作频率减少<25%或发作增多。有效性次要结局指标为再入院率,对入组患者在研究期间的入院次数进行统计,并纳入 Logistic 回归模型,估计与癫痫控制之间的关联。

1.5 统计学方法

所有统计分析由 IBM SPSS Statistics 26 软件完成。人口统计学特征及癫痫发作频率减少率的数据分析遵循以下方法:处理前经过正态性分析,符合正态分布的定量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较通过 t 检验完成;不符合正态分布的定量数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,通过 Mann-Whitney U 检验完成分析。分类变量采用例数(构成比)表示,组间比较通过 χ^2 检验完成。 χ^2 检验中,如采用 Fisher 精确检验对分类变量进行分析,则只

输出 P 值。所有分析的相关性在 $\alpha=0.05$ 的显著水平上进行评估。对于二分类 Logistic 回归模型的建立,通过 Hosmer Lemeshow Test 进行拟合优度检验,似然比检验进行变量的筛选以及模型间优劣的比较。

2 结果

2.1 有效性与安全性

原研药组共72例患者,仿制药组共53例患者,原研药组11例患者出现失访,通过电话沟通取得其治疗后癫痫发作频率。入组患者在观察期间的癫痫控制率见表2,由于两组患者癫痫未控制(包括显效、有效、改善与无效)的人数较少,在统计分析时对其进行了合并,最终对原研与仿制药组癫痫的控制率进行分析。原研药组患者的癫痫控制率为87.50%,仿制药组为83.02%,两组患者控制率的差异无统计学意义($\chi^2=0.497, P=0.481$)。研究期间共报告4例不良反应,均为原研药组患者,分别为2例情绪不稳和2例皮疹,患者未停药或减量。

表2 两组患者癫痫控制率比较

组别	控制/例(%)	未控制/例			差值(95%CI)/%	
		显效	有效	改善		
原研药组(n=72)	63(87.50)	2	0	2	5	4.48(-1.98~10.94)
仿制药组(n=53)	44(83.02)	2	2	1	4	

2.2 有效性关联因素

为更好地控制潜在的偏倚因素,识别影响两组患者癫痫控制情况的相关因素,本研究纳入性别、年龄、癫痫类型、治疗特征和再入院次数等构建 Logistic 回归模型,结果见表3。患者联合用药数量增加将降低癫痫控制的概率,差异有统计学意义($OR=0.333, 95\%CI=0.114\sim 0.969, P=0.044$);而药品种及再入院次数与癫痫控制情况无明显关联。

表3 影响癫痫控制情况相关因素

变量	OR(95%CI)	P
年龄	1.041(0.731~1.482)	0.823
女性(对照:男性*)	0.699(0.132~3.707)	0.674
住院时间	0.898(0.771~1.045)	0.164
入院次数	0.572(0.293~1.117)	0.102
癫痫类型(症状 vs. 特发*)	17.398(0.237~1274.6)	0.192
药品品种(集采 vs. 原研*)	0.85(0.142~5.092)	0.859
左乙拉西坦日剂量	0.971(0.895~1.053)	0.473
联合用药数量	0.333(0.114~0.969)	0.044
基线发作频率	0.982(0.941~1.025)	0.405

注:“*”为回归模型中二分类变量 OR 值计算的对照组。

2.3 住院环境下药品种切换结果

住院环境下,共14例患者在左乙拉西坦片原研药和仿制药之间进行了切换,患者的基线及治疗特征见表4。两组患者基线及治疗特征相似,但在品种切换前癫痫未控制人数的差异有统计学意义(20.00% vs. 100.00%, $P=0.015$)。纳入性别、年龄、癫痫类型和治疗特征等构建 Logistic 回归模型,结果见图2。患者入院次数增加将提高住院期间药品种切换概率($OR=2.7, 95\%CI=1.506\sim 4.791, P=0.001$);患者癫痫得到控制将降低品种切换概率($OR=0.07, 95\%CI=0.009\sim 0.555, P=0.012$)。

2.4 原研药组患者的转换率与回切率

原研药组72例患者在出院后的门诊随访过程中有11例失访,作为删失数据处理。平均随访时间为10.53个月。最终

表4 药物品种切换患者治疗特征

特征	原研药换仿制药	仿制药换原研药	χ^2/t	<i>P</i>
病例数/例(%)	10(71.43)	4(28.57)	—	—
平均年龄/(\bar{x}±s,岁)	8.35±2.75	5.73±1.04	1.823	0.093
性别(男性)/例(%)	3(30.00)	1(25.00)	—	1
平均入院次数/(\bar{x}±s,次)	4.10±3.381	2.75±0.957	0.769	0.457
症状性癫痫/例(%)	6(60.00)	0(0)	—	0.085
多药治疗/例(%)	6(60.00)	2(50.00)	—	1
联用药物数量/[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),种]	1(0,1.25)	1(0,2)	-0.302	0.763
切换前左乙拉西坦用量/[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/(kg·d)]	24.11(20.63,32.79)	28.77(18.52,29.94)	-0.283	0.777
切换前癫痫未控制/例(%)	2(20.00)	4(100.00)	—	0.015
切换后左乙拉西坦加量/例(%)	4(40.00)	3(75.00)	—	0.559
切换后添加其他抗发作药物/例(%)	3(30.00)	1(25.00)	—	1
切换后左乙拉西坦用量/[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/(kg·d)]	30.18(23.75,37.20)	36.38(31.43,46.76)	-1.420	0.155
切换后癫痫未控制/例(%)	2(20.00)	0(0)	—	1

注：“—”为 χ^2 检验中采用 Fisher 精确检验结果,不输出统计量。

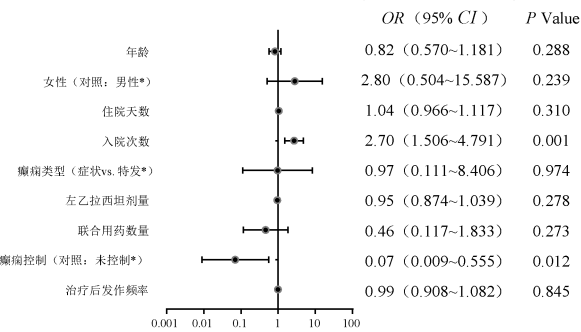


图2 影响药物品种切换相关因素的森林图

原研左乙拉西坦片累积转换率为 50.05%,累积回切率为 30.74%;考虑到回切患者中存在回切为原研左乙拉西坦片 500 mg 大规格的情况,剔除并对累积回切率进行了校正,结果为 20.29%。发生转换患者的癫痫无发作率为 92.86%,未转换患者为 76.67%。

3 讨论

本研究通过回顾性队列研究的方法报告了左乙拉西坦片仿制药与原研药治疗儿童癫痫的有效性 & 安全性情况,结果显示,仿制药与原研药在儿童癫痫控制率方面的差异无统计学意义($P>0.05$);报告的 4 例不良反应均发生在原研药组,但由于数量较少,不足以对药物安全性得出结论。在队列中,左乙拉西坦片仿制药与原研药有效性的差异无统计学意义($P>0.05$),与 Odi 等^[8]的研究一致,该研究数据显示,欧洲批准的 17 种左乙拉西坦仿制药的药-时曲线下面积与原研药平均比的 90%CI 完全包含在窄治疗指数标准药物的可接受区间(90%~111%)内。控制混杂因素的 Logistic 模型结果也显示,癫痫控制情况仅与联合用药数量相关,与选用药物的品种无关。随着联合用药数量的增加,患者癫痫得到控制的可能降低,与苏格兰新诊断癫痫患者 30 年随访的队列研究结果^[9]一致,可见每一次不成功的联合用药治疗都将降低癫痫无发作的概率,这也催生了药物难治性癫痫的概念。

随着原研抗癫痫药专利保护期的结束,在原研药与仿制药间切换的安全性逐渐成为癫痫治疗的焦点。在一项针对美国神经内科医师的调查研究中,56%的医师报告过相同化学名从原研抗癫痫药换成仿制药的不良事件,68%报告过转换后至少 1 例癫痫复发^[10]。Sander 等^[11]回顾了多个抗癫痫药由原研药

转换为仿制药的研究,发现确实存在转换失败的可能,其中传统药物比新型药物失败的风险更多。而在本研究队列中,进行品种切换的儿童患者较少,且基线及治疗特征相似,但在品种切换前癫痫未控制人数的差异有统计学意义($P<0.05$),集采切换成原研药的 4 例患儿在切换前癫痫均处在未控制的状态,这似乎显示出主治医师对原研药的信任。14 例品种切换的儿童患者在观察期内未出现切换后癫痫发作频率增加的情况,但仍存在癫痫未控制的情况。控制混杂因素的 Logistic 模型结果表明,住院环境下药物品种切换与入院次数增加和癫痫未控制相关,在一定程度上显示出真实医疗环境中品种切换情景。左乙拉西坦为第 2 代新型抗癫痫药^[12],上市后多年在英国、美国无严重不良事件的报告^[13]。在一项前瞻性研究中,48 个月随访期内,接受左乙拉西坦仿制药单药治疗的患者与拒绝切换仿制药并继续使用原研药单药治疗的患者在每月癫痫发作数量和药物相关不良事件方面的差异无统计学意义($P>0.05$),脑电图结果也没有改变^[14]。上述结果均支持本研究队列未报告切换失败病例的事实,证明仿制药左乙拉西坦片与原研药具有生物等效性。此外,原研药组患者后期的门诊随访过程中,转换为集采品种的累积转换率为 50.05%,其癫痫无发作率较未转换患者高,但考虑到人群存在选择偏倚,结果不具比较价值。转换患者累积回切率为 20.29%,在门诊强制调配仿制药的前提下,这些数据也体现了原研药在儿童癫痫患者中存在一定的持有率。

综上所述,在本队列研究中,左乙拉西坦片仿制药与原研药在儿童癫痫的治疗中均是有效和安全的,可能影响癫痫控制的因素为患者联合用药数量。住院环境下药物品种的切换更多出现在入院次数增加和癫痫未控制的情境下。选择原研药的患者后期门诊随访过程约 50%转换为仿制品种,也存在转换后回切的可能,原研药仍有其固定的使用人群。本研究也存在一些限制,由于入组人群使用的是左乙拉西坦片剂,因此患者年龄多 >4 岁,也限制了入组的患者数。

(利益冲突说明:本研究作者声明与基金项目资助企业不存在利益冲突,研究结果不受资助企业任何影响)

参考文献

- [1] OKA E, OHTSUKA Y, YOSHINAGA H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 626-630.

(下转第 70 页)