

阿哌沙班集中带量采购中选仿制药与原研药的临床疗效和安全性研究^Δ

叶伍飞^{1,2*}, 刘俊¹, 赖伟华³, 马培志⁴, 封卫毅⁵, 栾家杰^{1#} (1. 皖南医学院第一附属医院/弋矶山医院临床药学科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院药学院, 安徽 芜湖 241002; 3. 广东省人民医院药学部, 广州 510180; 4. 河南省人民医院药学部, 郑州 450003; 5. 西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061)

中图分类号 R973⁺.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)08-0919-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.006



摘要 目的: 评价集中带量采购后阿哌沙班仿制药与原研药的临床疗效和安全性的差异, 为国产仿制药上市后再评价提供真实世界的临床研究证据, 也为临床医师和相关专业人员的用药选择提供证据支撑。方法: 开展基于比较效果研究理念的多中心、大样本、真实世界的回顾性队列研究。选取2019年1月1日至2022年4月1日皖南医学院第一附属医院、广东省人民医院、河南省人民医院和西安交通大学附属第一医院信息系统数据库中使用阿哌沙班治疗的行髋关节或膝关节置换术或术后的成年患者临床数据。根据具体用药情况, 将患者分为原研药组295例、仿制药1组641例和仿制药2组50例。比较两组患者的凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间和静脉血栓栓塞事件(VTE)发生率等相关疗效差异, 天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素、血尿酸和肌酐水平等安全性差异。结果: (1) 疗效方面, 治疗后, 三组患者凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间和VTE发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。 (2) 安全性方面, 治疗后, 三组患者AST、ALT、尿素、血尿酸和肌酐水平, 以及相关不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 集中带量采购后阿哌沙班仿制药与原研药在疗效和安全性方面相当。

关键词 阿哌沙班; 仿制药; 原研药; 集中带量采购; 疗效; 安全性

Clinical Efficacy and Safety of Generic and Original Drugs in Centralized Drug Volume-Based Procurement of Apixaban^Δ

YE Wufei^{1,2}, LIU Jun¹, LAI Weihua³, MA Peizhi⁴, FENG Weiyi⁵, LUAN Jiajie¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College/Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241001, China; 2. School of Pharmacy, Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241002, China; 3. Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510180, China; 4. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 5. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the differences of clinical efficacy and safety between generic and original apixaban after centralized drug volume-based procurement, so as to provide real-world clinical research evidence for the re-evaluation of domestic generic drugs after marketing, and provide supporting evidence for clinicians and related professionals in drug selection. **METHODS:** This study was a multicenter, large-sample, real-world retrospective cohort study based on the concept of comparative effect research. Clinical data of adult patients underwent hip or knee replacement or post-operation treated with apixaban were extracted from the information system database of the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Guangdong Provincial People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital and the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from Jan. 1st 2019 to Apr. 1st 2022. Patients were divided into 295 cases in original drug group, 641 cases in generic drug group 1 and 50 cases in generic drug group 2 according to the specific medication. Differences in efficacy related to prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time and incidence of venous

^Δ 基金项目: 国家医疗保障局委托项目 (No. JCS-ZCHT-2021-007)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 19855365686@163.com

通信作者: 主任药师, 博士, 教授。研究方向: 临床药学。E-mail: luanjiajie757@163.com

thromboembolic events (VTE), and differences in safety related to aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, blood uric acid and creatinine were compared between two groups. RESULTS: (1) In terms of efficacy, after treatment, differences in prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time and VTE incidence among three groups were not statistically significant ($P>0.05$). (2) In terms of safety, after treatment, differences in the levels of AST, ALT, urea, blood uric acid and creatinine as well as the incidence of related adverse events among three groups were not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Generic apixaban is comparable to the original drug in terms of efficacy and safety after centralized drug volume-based procurement.

KEYWORDS Apixaban; Generic drug; Original drug; Centralized volume-based procurement; Efficacy; Safety

静脉血栓栓塞事件(venous thromboembolic event,VTE)包括深静脉血栓形成和肺栓塞,是第三大常见心血管疾病,其中髋关节或膝关节置换术是VTE的重要诱因^[1-3]。研究表明,VTE发生率呈逐年升高趋势,相关临床指南一致推荐抗凝治疗是预防VTE的重要举措^[4-5]。目前,新型口服抗凝血药因诸多优势已被广泛应用于髋关节或膝关节置换术术后的VTE预防^[6]。阿哌沙班作为一种可逆的、高选择性的直接Xa因子抑制剂,通过抑制凝血酶生成,有效预防VTE且不增加出血风险,用于预防行髋关节或膝关节置换术的成年患者VTE的发生^[7]。与其他常用的抗凝血药如华法林相比,阿哌沙班的安全性和耐受性好,治疗窗宽,能有效降低患者全身性栓塞的发生率^[8]。目前,临床上使用的阿哌沙班包括原研药和仿制药,但原研药的价格等因素限制了其临床应用。药品集中带量采购(以下简称“集采”)作为国家医疗保障局推出的一项重要医药采购政策,有效促进了通过一致性评价的仿制药对原研药的替代,大幅提升了群众用药可及性^[9]。但在该政策执行过程中,对于原研药和仿制药的疗效和安全性等方面是否存在差异的情况,面临诸多质疑和挑战。因此,基于真实世界数据,证实药品集采政策的科学性和合理性,以对未来药品带量采购政策的优化与调整提供更多的证据支持是十分必要的。基于此,本研究旨在通过阿哌沙班片原研药以及集中采购中选药品阿哌沙班片的临床大样本的真实世界研究,客观评价中选仿制药的临床疗效和安全性,为集采政策的实施提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究采用回顾性队列研究方法,从信息系统数据库中提取2019年1月1日至2022年4月1日皖南医学院第一附属医院、广东省人民医院、河南省人民医院和西安交通大学附

属第一医院使用阿哌沙班治疗的行髋关节或膝关节置换术或术后的成年患者的临床数据。纳入标准:行髋关节或膝关节择期置换术或术后的成年患者(>18岁);服用阿哌沙班片治疗(原研药或仿制药)。排除标准:基本信息不全者;联合应用其他抗凝血药者;阿哌沙班片未按照治疗疗程用药者;肝肾功能不全者;血液系统疾病者;近3个月有出血性疾病者;冠心病、脑梗死、外周血管性病变等心脑血管疾病者;临床结局不可追溯者;其他研究者认为不适合的患者。

本研究共收集使用阿哌沙班(包括原研药和仿制药)的患者1724例,根据纳入、排标准筛选后,最终纳入986例。根据具体用药情况,将患者分为原研药组295例、仿制药1组641例和仿制药2组50例。患者筛选流程见图1,三组患者基线情况比较见表1。

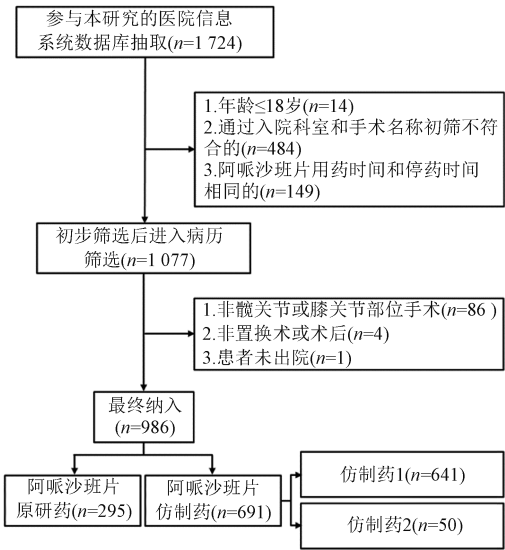


图1 患者筛选流程

表1 三组患者基线情况比较

项目	原研药组(n=295)	仿制药1组(n=641)	仿制药2组(n=50)	$F\chi^2$	P
年龄[范围($\bar{x}\pm s$),岁]	31~82(64.22±12.45)	35~92(65.34±10.75)	29~92(66.06±11.45)	1.20	0.30
性别/例					
男性	97	195	13	1.17	0.56
女性	198	446	37		

1.2 方法

原研药组患者使用阿哌沙班片原研药(国药准字HJ20170235;规格:2.5 mg),1次2.5 mg,1日2次;接受髋关节置换术的患者疗程为32~38 d,接受膝关节置换术的患者疗程

为10~14 d。

仿制药1组患者使用阿哌沙班片仿制药(国药准字H20193003;规格:2.5 mg),1次2.5 mg,1日2次;接受髋关节置换术的患者疗程为32~38 d,接受膝关节置换术的患者疗程

为 10~14 d。

仿制药 2 组患者使用阿哌沙班片仿制药(国药准字 H20203340;规格:2.5 mg),1 次 2.5 mg,1 日 2 次;接受髋关节置换术的患者疗程为 32~38 d,接受膝关节置换术的患者疗程为 10~14 d。

年龄、PT、INR 和 APTT 等采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验;计数资料如性别、VTE 发生情况等采用率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效指标比较

2.2 两组患者安全性指标比较

1.3 观察指标

(1)疗效指标:凝血酶原时间(PT,参考范围为 10.5~14 s)、国际标准化比值(INR,参考范围为 0.8~1.25)、活化部分凝血活酶时间(APTT,参考范围为 23.3~32.5 s)和 VTE 发生率(发生 VTE 病例数/总病例数 $\times 100\%$)。(2)安全性指标:天冬氨酸转氨酶(AST,参考范围为 13~35 U/L)、丙氨酸转氨酶(ALT,参考范围为 7~40 U/L)、血尿酸(UA,参考范围为 90~420 $\mu\text{mol/L}$)、血尿素氮(BUN,参考范围为 2.3~7.1 mmol/L)、肌酐(Cr,参考范围为 40~130 $\mu\text{mol/L}$)和出血不良反应发生率(发生出血不良反应病例数/总病例数 $\times 100\%$)。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料如

治疗后,三组患者 PT、INR、APTT 和 VTE 发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 三组患者治疗后疗效指标比较				
组别	PT/($\bar{x}\pm s$,s)	INR($\bar{x}\pm s$)	APTT/($\bar{x}\pm s$,s)	VTE 发生情况/例(%)
原研药组($n=295$)	13.29 $\pm$ 3.22	1.00 $\pm$ 0.21	39.79 $\pm$ 7.70	2(0.68)
仿制药 1 组($n=641$)	13.03 $\pm$ 4.02	1.02 $\pm$ 0.30	38.57 $\pm$ 8.65	4(0.62)
仿制药 2 组($n=50$)	13.62 $\pm$ 3.90	1.03 $\pm$ 0.31	40.37 $\pm$ 8.10	0(0)
F/χ^2	0.90	0.61	2.84	0.33
P	0.41	0.54	0.06	0.85

国家医疗保障局自 2018 年正式启动药品集采,通过在医

3 讨论

表 3 三组患者治疗后安全性指标比较						
组别	AST/($\bar{x}\pm s$,U/L)	ALT/($\bar{x}\pm s$,U/L)	BUN/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	UA/($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	Cr/($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	出血不良反应发生情况/例(%)
原研药组($n=295$)	22.95 $\pm$ 14.85	21.09 $\pm$ 15.92	5.94 $\pm$ 2.39	338.02 $\pm$ 103.62	64.61 $\pm$ 23.87	4(1.36)
仿制药 1 组($n=641$)	23.38 $\pm$ 35.51	23.09 $\pm$ 47.77	6.22 $\pm$ 2.37	342.20 $\pm$ 97.06	69.44 $\pm$ 38.25	2(0.31)
仿制药 2 组($n=50$)	22.76 $\pm$ 10.88	19.41 $\pm$ 9.37	6.42 $\pm$ 4.08	329.30 $\pm$ 101.44	76.39 $\pm$ 75.42	1(2.00)
F/χ^2	0.03	0.40	1.60	0.50	2.89	4.37
P	0.97	0.67	0.20	0.61	0.06	0.11

疗领域采用集中采购方式,大量购买药品或医疗器械,以降低采购成本、提高谈判力,并最终实现对医疗资源的有效配置。经过 9 轮谈判,共涉及 374 种药品,平均降价超过 50%,累计减负约 5 000 亿元,群众用药负担显著降低^[10]。虽然集采药品均为已上市药品且通过一致性评价,但是集采药品的低价会引发一些争议,例如,一些公司可能担心其产品因为价格压力而面临较低的利润,一些患者可能关注到药品的可及性和质量等问题^[11]。这些问题都需要科学的评价方法来评估。

阿哌沙班于 2013 年经原国家食品药品监督管理总局批准,用于成人择期髋关节或膝关节置换术患者 VTE 的预防。但是,阿哌沙班的代谢受体内多种代谢酶活性的影响^[12-13];其主要代谢酶 CYP3A4 与 CYP3A5 在我国人群中突变率较高,故阿哌沙班的疗效受个体差异影响较大^[14]。因此,少数医师在临床使用时,对低价集采阿哌沙班的疗效存疑。同时部分患者也认为,原研药价格高“一分钱一分货”,集采中选仿制药疗效不如原研药似乎已成为患者心中的偏见^[15]。这不利于集采药品的推广。基于此,部分研究已经比较了集采仿制药与原研药之间的疗效是否存在差异。2021 年起,国家医疗保障局组织首都医科大学宣武医院等医疗机构,针对第二、三批国家集采中选仿制药的临床疗效和安全性开展了真实世界研究,在 14 万份病历中,评价了 23 种药品,涉及抗感染、抗肿瘤、代谢及内分泌、神经精神、心血管和消化系统六大领域,研究历时 2 年,结果发现,集采中选仿制药的临床疗效和安全性与原研药相当^[16]。刘正浩等^[17]发现,阿比特龙仿制药在真实世界中

的不良反应特征与原研药截然不同,且严重不良反应事件发生率显著高于原研药,提示仿制药的安全性仍需要加强监控并进行大规模的真实世界研究来验证。但刘敏等^[18]发现,醋酸阿比特龙仿制药与原研药治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者,在疗效和安全性方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。甚至部分研究发现,集采阿莫西林方案根除幽门螺杆菌的临床疗效优于阿莫西林克拉维酸方案^[19]。以上研究结果表明,集采仿制药与原研药似乎疗效相似,但是仍有争议,需要进一步大样本的真实世界研究去阐明。在现有研究中,缺乏对抗凝血药阿哌沙班原研药与集采中选仿制药之间的疗效和安全性评价。在此背景下,本研究提取 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 1 日 4 家医院信息系统数据库中使用阿哌沙班预防的行髋关节或膝关节置换术或术后的成年患者治疗数据,比较阿哌沙班原研药与仿制药在疗效和安全性方面的差异。本研究结果显示,治疗后,三组患者凝血功能指标、肝肾功能指标以及相关不良反应发生率之间的差异均无统计学意义($P>0.05$),表明患者在使用阿哌沙班原研药和集采中选仿制药时,其疗效和安全性之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过大样本的回顾性研究分析,发现阿哌沙班原研药与仿制药的疗效和安全性相当。

综上所述,阿哌沙班原研药与集采中选仿制药在预防髋关节或膝关节置换术或术后的成年患者 VTE 发生方面的疗效和安全性相当,为药品集采政策的实施提供了证据支持。

参考文献

[1] YOUNG A, CHAPMAN O, CONNOR C, et al. Thrombosis and

cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(8): 437-449.

[2] SCHÜNNEMANN H J, CUSHMAN M, BURNETT A E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3198-3225.

[3] SIDHU V S, KELLY T L, PRATT N, et al. Effect of aspirin vs enoxaparin on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing hip or knee arthroplasty: the CRISTAL randomized trial[J]. JAMA, 2022, 328(8): 719-727.

[4] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.

[5] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 185-192.

[6] LIEBERMAN J R, BELL J A. Venous thromboembolic prophylaxis after total hip and knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2021, 103(16): 1556-1564.

[7] 田冬冬, 曹格溪, 薛朝军, 等. 基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》的口服抗凝药物临床综合评价[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 274-282.

[8] GRANGER C B, ALEXANDER J H, McMURRAY J J V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.

[9] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见: 国办发〔2021〕2号[EB/OL]. (2021-01-22) [2024-03-01]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5585228.htm.

[10] 孙秀艳. 医保事业实现历史性跨越[N]. 人民日报, 2023-05-19(008).

[11] 程文闻, 刘小辉, 张丝雨, 等. 国家药品集中带量采购政策对药企创新的影响研究[J]. 中国药事, 2023, 37(10): 1101-1109.

[12] BYON W, GARONZIK S, BOYD R A, et al. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(10): 1265-1279.

[13] 张君, 蔡卫民. 基因多态性与新型口服抗凝药个体化用药概述[J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2262-2266.

[14] 庞文翼, 陈新旺, 翟振国, 等. 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药相关代谢基因及药代动力学[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(36): 2824-2826.

[15] 吴佳佳. 集采中选仿制药疗效不如原研药吗[N]. 经济日报, 2023-10-22(005).

[16] 刘昶荣. 十四万病例证明集采仿制药安全性和原研药相当[N]. 中国青年报, 2023-10-31(012).

[17] 刘正浩, 曾星, 柯春锦, 等. 阿比特龙原研药对比仿制药的真实世界安全性评价: 一项基于 FAERS 数据库的回顾性分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2023, 38(7): 538-543.

[18] 刘敏, 石亚飞, 乐凯迪, 等. 仿制与原研阿比特龙治疗晚期前列腺癌的疗效和安全性比较研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 696-700.

[19] 华之卉, 刘栋, 张建东, 等. 集中带量采购阿莫西林与阿莫西林克拉维酸钾根除幽门螺杆菌临床疗效评估[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(9): 1061-1066.

(收稿日期:2024-02-19 修回日期:2024-05-19)

(上接第 918 页)

[9] RASTOGI A, GOYAL G, KESAVAN R, et al. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer: multicenter large cohort prospective study (EDI-FOCUS investigators) epidemiology of diabetic foot complications study: epidemiology of diabetic foot complications study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108113.

[10] 张鹏, 张年荣, 谢紫洁, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2020, 34(2): 170-173.

[11] 何元旭, 何志军, 刘涛, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. 河南中医, 2020, 40(10): 1614-1617.

[12] LO Z J, CHANDRASEKAR S, YONG E M, et al. Clinical and economic outcomes of a multidisciplinary team approach in a lower extremity amputation prevention programme for diabetic foot ulcer care in an Asian population: a case-control study[J]. Int Wound J, 2022, 19(4): 765-773.

[13] 朱信霖, 廖万清, 张超, 等. 糖尿病足溃疡发病机制及治疗[J]. 中国皮肤性病杂志, 2023, 37(4): 367-372.

[14] FERREIRA J S S P, CRUVINEL JUNIOR R H, SILVA E Q, et al. Study protocol for a randomized controlled trial on the effect of the Diabetic Foot Guidance System (SOpEd) for the prevention and treatment of foot musculoskeletal dysfunctions in people with diabetic neuropathy: the FOOtCAre (FOCA) trial I[J]. Trials, 2020, 21(1): 73.

[15] 顾磊磊, 潘红英, 李宏焯. 美皮康水胶体敷料应用于糖尿病足患者骨水泥植入术后创面换药的临床研究[J]. 护理与康复, 2020, 19(7): 50-52.

[16] 朱红霞, 方威, 王焕萍, 等. 糖尿病足溃疡患者中医证型与实验室指标的相关性分析[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 14-17.

[17] 李刚, 籍胤玺, 冯延冰, 等. β -arrestin2、RBP4 及 FGF-21 在 2 型糖尿病足中的表达及与糖脂代谢的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10): 1328-1331.

[18] 鞠文文, 潘佳秋, 于学静, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者空腹血浆 CTRP9 水平变化与胰岛素抵抗的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(6): 94-96.

[19] 何明杰, 甘忠贵, 郑爱甜, 等. 高压氧对糖尿病足创面组织中 VEGF、EGF 表达水平的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2021, 33(4): 237-242.

[20] 张慧, 尚璐, 赵浩宇. 糖尿病足感染患者血清 PCT、SAA 水平及其与病情的关系[J]. 临床医学工程, 2023, 30(1): 45-46.

[21] 张露云, 徐倩, 于俊林, 等. 东北当归属植物的成分与药理作用研究进展[J]. 通化师范学院学报, 2019, 40(8): 60-66.

[22] 薛俊茹, 何录文, 孙晖, 等. 四妙勇安汤药理作用及作用机制研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(5): 113-118.

(收稿日期:2023-11-30 修回日期:2024-05-06)