

伏立康唑片仿制药与原研药疗效和安全性的倾向性评分匹配分析[△]

裴彤*,王之舟,董宪喆^{#1},张兰^{#2}(首都医科大学宣武医院药学部,北京 100053)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0288-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.007



摘要 目的:评价伏立康唑片仿制药与原研药在真实世界中的临床疗效和安全性。方法:采用回顾性队列研究方法,选取2019年6月至2023年5月于该院住院接受伏立康唑片治疗的患者为研究对象。以伏立康唑片仿制药治疗的患者为观察组,以伏立康唑片原研药治疗的患者为对照组,通过倾向性评分匹配法,减小混杂因素导致的偏倚。比较两组患者治疗或预防侵袭性真菌感染的有效率、真菌清除率,并分层分析低蛋白血症患者和血液病恶性肿瘤患者的有效率;对比两组患者的不良反应发生率,评价集采品种和原研品种的安全性。结果:纳入有效性研究的患者有350例,其中观察组155例,对照组195例;经倾向性评分匹配法匹配成功93组,共186例。观察组、对照组患者的有效率分别为77.42%(72/93)、78.49%(73/93),微生物清除率分别为77.42%(72/93)、75.27%(70/93);观察组、对照组低蛋白血症患者的有效率分别为73.02%(46/63)、67.21%(41/61),观察组、对照组血液病恶性肿瘤患者的有效率分别为81.08%(30/37)、82.93%(34/41),上述差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入安全性研究的患者有473例,其中观察组226例,对照组247例;经倾向性评分匹配法匹配成功161组,共322例。用药期间,观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为4.97%(8/161)、5.59%(9/161),差异无统计学意义($P=0.803$)。结论:伏立康唑片仿制药与原研药在住院患者中治疗或预防侵袭性真菌感染的有效性和安全性相当。

关键词 伏立康唑片;倾向性评分匹配;真实世界研究

Propensity Score-Matched Analysis of Efficacy and Safety Between Generic and Original Voriconazole Tablets[△]

PEI Tong, WANG Zhizhou, DONG Xianzhe, ZHANG Lan (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy and safety of generic and original voriconazole tablets in real world study. **METHODS:** A retrospective cohort study method was used to extract inpatients received treatment of voriconazole tablets of the hospital from Jun. 2019 to May 2023 as the research subjects. Patients treated with the generic voriconazole tablets were assigned to the observation group, while those treated with the original voriconazole tablets were assigned to the control group. The propensity score matching method was used to reduce the bias caused by confounding factors. The effective rate and fungal clearance rate of two groups in treating or preventing invasive fungal infection were compared, and the effective rate of patients with hypoproteinemia and patients with hematological malignant tumors was analyzed in stratification. The incidence of adverse drug reactions between two groups was compared, and the safety of the centralized procurement varieties and original varieties was evaluated. **RESULTS:** A total of 350 patients were enrolled in the effectiveness study, among which 155 cases were in the observation group and 195 cases in the control group. After propensity score-matched analysis, 93 pairs were successfully matched, with a total of 186 patients. The effective rates of observation group and control group were respectively 77.42%(72/93) and 78.49%(73/93), and the microbial clearance rates were respectively 77.42%(72/93) and 75.27%(70/93); the effective rates of patients with hypoproteinemia in the observation group and control group were respectively 73.02%(46/63) and 67.21%(41/61), the effective rates of patients with hematological malignant tumors in the observation group and control group were respectively 81.08%(30/37) and 82.93%(34/41), with statistically significant differences ($P>0.05$). A total of 473 patients were enrolled in the safety study, including 226 cases in the observation group and 247 cases in the control group. After propensity score-matched analysis, 161 pairs were successfully matched, with a total of 322 patients. During the medication period, the incidence of adverse drug reactions was 4.97%(8/161) in the observation group and 5.59%(9/161) in the control group, with no statistically significant difference ($P=0.803$). **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of generic and original voriconazole tablets are

△ 基金项目:国家医疗保障局委托项目(No. JCS-ZCHT-2023-002);吴阶平医学基金会资助项目(No. 320.6750.2023-06-75)

* 主管药师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail: peitong@xwhosp.org

通信作者1:副主任药师。研究方向:肿瘤治疗靶点和药品综合评价。E-mail: dongxianzhe@xwhosp.org

通信作者2:主任药师。研究方向:药学及临床药理学。E-mail: xwzhanglan@126.com

comparable in the treatment or prevention of invasive fungal infections in inpatients.

KEYWORDS Voriconazole tablets; Propensity score matching; Real world study

侵袭性真菌感染是指真菌入侵人体,并在人体组织、器官或血液中生长繁殖,从而导致炎症反应和组织损伤的一类疾病,通常人体正常的免疫系统能够有效防止真菌的入侵,避免感染的发生。然而,在恶性肿瘤患者、老年人群、儿童、遗传缺陷等免疫受损或者低下的人群中容易诱发真菌感染,是免疫缺陷、血液系统恶性肿瘤、实质器官或骨髓移植、抵抗力较差患者的主要致病、致死原因^[1]。

伏立康唑为第2代三唑类抗真菌药,通过抑制真菌中由CYP介导的14 α -甾醇去甲基化,从而抑制真菌细胞膜麦角甾醇的生物合成^[2]。该药适用于治疗成人、 ≥ 2 岁儿童患者的侵袭性曲霉病、念珠菌血症、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染,是治疗侵袭性曲霉病的首选药物^[3],是转基因造血干细胞移植、恶性肿瘤及器官移植等免疫功能低下患者预防侵袭性真菌感染的一线用药^[4-5]。

倾向性评分匹配(PSM)可以对暴露组和对照组进行基线校正,使两组患者基线水平相当,具有可比性。以协变量进行匹配,设定一定的卡钳值,即暴露组与对照组患者的倾向性评分(PS)的差异,使原研药组和仿制药组患者的PS值在此卡钳值范围内进行匹配,尽可能减少混杂因素和偏倚的影响^[6]。本研究采用PSM方法,比较伏立康唑片集采产品与原研产品的有效性和安全性,进行真实世界研究。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据源自我院的医院电子病历。收集2019年6月至2023年5月使用伏立康唑片治疗或预防侵袭性真菌感染患者的住院患者信息。使用伏立康唑片(国药准字HJ20150052)的患者为原研药组;使用伏立康唑片(国药准字H20055751)的患者为仿制药组。本研究通过我院伦理委员会的批准(伦理批号:临研审2023[156]号),且研究已隐去患者姓名等相关信息,不存在泄露患者隐私的情况。纳入标准:单独使用伏立康唑片(国药准字H20055751)或伏立康唑片(国药准字HJ20150052)治疗;确诊、临床诊断、拟诊侵袭性真菌感染;伏立康唑片用药疗程 ≥ 72 h的病例纳入有效性研究,全部用药病例均纳入安全性研究。排除标准:剔除病史资料记录不全者;剔除同一时间段同时使用集采品种和原研品种者。

1.2 方法

患者均采用伏立康唑片治疗,负荷剂量为1次200~400mg,1日2次;维持剂量为1次100~200mg,1日2次。

1.3 数据采集

数据收集内容包括患者人口学数据、饮酒史、基础疾病、生命体征、实验室指标、微生物检查、(1,3)- β -D-葡聚糖试验、半乳甘露聚糖试验、胸部X线检查或CT检查、病程记录、用药情况和治疗费用等。

1.4 结局指标

1.4.1 有效性:(1)有效率。抗真菌治疗的疗效按痊愈、有效、无效3级评定。痊愈,症状、体征、病原学检查及影像学等检查均恢复至正常,或临床无症状状态在用此药期间得以维

持;有效,用药后综合评估上述检查较前有好转,但未完全恢复至正常;无效,用药后病情无明显进步或有所进展^[7]。有效率=(痊愈病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(2)微生物清除率。微生物清除率按清除、假定清除、未清除和假定未清除4级评定^[8-9]。清除,原感染部位的致病真菌培养转阴;假定清除,临床疗效痊愈,但培养标本因症状体征消失或标本获取方法侵袭性过强而无法获取;未清除,治疗后来自原感染部位的标本培养中仍然培养出原感染的真菌或孢子;假定未清除,对于被判断为临床无效的患者,其培养未作或不可能作的情况下,可假定致病菌未清除。清除率=(清除病例数+假定清除病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(3)抗真菌治疗前合并低蛋白血症患者的有效率。(4)血液病恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染预防的有效率。

1.4.2 安全性:记录用药期间药物性肝损伤、视觉异常、神经系统损害和胃肠道反应等药品不良反应发生情况。药物性肝损伤判定标准为使用伏立康唑片前肝功能正常,用药后丙氨酸转氨酶 ≥ 3 倍正常值上限(ULN)或碱性磷酸酶 ≥ 2 倍ULN^[10-11],排除入院诊断包含肝衰竭、肝损伤、肝功能不全等患者。

1.5 样本量计算

根据以往报道,伏立康唑片治疗真菌感染的有效率为70%~90%^[12-13]。假设检验的I类错误 α 为0.05,II类错误 β 为0.2,界值设置为-0.15,观察组与对照组的样本量比例为1:1时,计算得出两组需要样本量各88例。

1.6 统计学方法

采用IBM SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。定量指标的描述将计算病例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值,采用 t 检验或 U 检验。分类指标的描述采用病例数及率(%)表示,采用 χ^2 检验。假设检验使用双侧检验,取 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

采用IBM SPSS 26.0软件进行PSM^[14],设置匹配容差为0.02,进行1:1匹配。有效性研究的混杂因素包括性别、年龄、住院时间、是否诊断血液系统疾病或恶性肿瘤、是否合并低蛋白血症、是否合并粒细胞缺乏;安全性研究的混杂因素包括性别、年龄、用药疗程、饮酒史。

2 结果

2.1 患者基线资料

(1)纳入有效性研究的患者有350例,其中观察组155例,对照组195例;经PSM匹配成功93组,共186例。再次比较基线资料,两组患者基线资料的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。(2)纳入安全性研究的患者有473例,其中观察组226例,对照组247例;经PSM匹配成功161组,共322例。再次比较基线资料,两组患者基线资料的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.2 有效性评价

2.2.1 有效率:观察组、对照组患者的有效率分别为77.42%、78.49%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.03, P = 0.860$),见表3。

表 1 有效性研究中 PSM 前后观察组与对照组患者的基线资料比较

项目	PSM 前			PSM 后		
	观察组 (n=155)	对照组 (n=195)	P	观察组 (n=93)	对照组 (n=93)	P
年龄/[均值(范围),岁]	68 (62~76)	64 (52~71)	<0.001	66 (58~74)	67 (58~77)	0.345
性别/例(%)						
男性	79 (50.97)	141 (72.31)	<0.001	60 (64.52)	56 (60.22)	0.545
女性	76 (49.03)	54 (27.69)		33 (35.48)	37 (39.78)	
低蛋白状态/例(%)	101 (65.16)	113 (57.95)	0.169	63 (67.74)	61 (65.59)	0.756
粒细胞缺乏/例(%)	6 (3.87)	37 (18.97)	<0.001	6 (6.45)	9 (9.68)	0.419
伴血液系统肿瘤/例(%)	48 (30.97)	114 (58.46)	<0.001	37 (39.78)	41 (44.09)	0.552
住院时间/[均值(范围),d]	18 (13~25)	15 (10~25)	0.058	18 (13~27)	16 (12~25)	0.257

表 2 安全性研究中 PSM 前后观察组与对照组患者的基线资料比较

项目	PSM 前			PSM 后		
	观察组 (n=226)	对照组 (n=247)	P	观察组 (n=161)	对照组 (n=161)	P
年龄/[均值(范围),岁]	69 (61~76)	64 (51~71)	<0.001	66 (58~74)	66 (58~75)	0.837
性别/例(%)						
男性	131 (57.96)	180 (72.87)	<0.001	107 (66.46)	103 (63.98)	0.640
女性	95 (42.04)	67 (27.13)		54 (33.54)	58 (36.02)	
饮酒史/例(%)	46 (20.35)	75 (30.36)	0.013	43 (26.71)	45 (27.95)	0.803
用药疗程/[均值(范围),d]	5 (1~10)	7 (3~12)	<0.001	6 (1~10)	7 (3~12)	0.084

表 3 观察组与对照组患者的有效率比较

组别	痊愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
观察组 (n=93)	6	66	21	77.42
对照组 (n=93)	4	69	20	78.49

2.2.2 微生物清除率:观察组、对照组患者的微生物清除率分别为 77.42%、75.27%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.12, P = 0.730$),见表 4。

表 4 观察组与对照组患者的微生物清除率比较

组别	清除/例	假定清除/例	未清除/例	假定未清除/例	清除率/%
观察组 (n=93)	45	27	18	3	77.42
对照组 (n=93)	33	37	19	4	75.27

表 5 观察组与对照组患者有效率分层分析结果比较

组别	合并低蛋白血症					合并血液病恶性肿瘤				
	总病例数	痊愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%	总病例数	痊愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
观察组	63	4	42	17	73.02	37	3	27	7	81.08
对照组	61	4	37	20	67.21	41	1	33	7	82.93

表 6 观察组与对照组患者不良反应发生情况比较

项目	(视觉/眼部)/例	肝功能损伤/例	白细胞减少/例	精神异常/例	胃部不适/例	水肿/例	合计/例	不良反应发生率/%
观察组 (n=161)	3	3	1	1	0	0	8	4.97
对照组 (n=161)	3	4	0	0	1	1	9	5.59

和 78.49%;其他文献中,伏立康唑片预防和治疗侵袭性真菌感染有效率为 57.47~82.93%^[7,11,15-16]。有效率结果的差异可能是由于治疗真菌感染和预防真菌感染患者的比例不同所致。患者合并低蛋白血症会影响伏立康唑片治疗侵袭性真菌病的疗效^[12-13]。本研究对合并低蛋白血症和血液病恶性肿瘤患者的有效率进行了分层分析,结果显示,观察组、对照组低蛋白血症患者有效率的差异无统计学意义 ($P>0.05$),观察组、对照组血液病恶性肿瘤患者有效率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 伏立康唑片仿制药与原研药的安全性比较

伏立康唑片总体的安全性较好,一项伏立康唑片相关安全性综合评价研究结果显示,使用伏立康唑片后常见的药品不良反应/不良事件为肝功能损害、视觉损害、消化系统损害、神经系统损害和皮肤损害,肾功能损害、心血管系统损害、代谢与营养系统损害的发生率较低^[17]。本研究出现的不良反应与文献报道类型一致。视觉异常和肝功能损伤的发生率高于其他不良

反应。有研究发现,发生视觉异常的患者中,77.39%发生在初始用药 3 d 内;患者的幻觉平均发生时间为 (3.11 ± 3.09) d^[18]。肝功能损伤主要发生在用药后的前 14 d 和合并低蛋白血症患者中^[19]。本研究与以往研究^[8,15]相比,在纳入与排除标准中,将疗程 ≥ 72 h 的患者纳入有效性研究,将全部用药病例纳入安全性研究,避免因疗程 < 72 h 出现不良反应后立即停药导致病例缺失,增加安全性评价的样本量,减少偏倚。

2.3 安全性评价

观察组、对照组患者用药期间的不良反应发生率分别为 4.97%、5.59%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.06, P = 0.803$),见表 6。两组患者用药过程中均无严重不良反应发生,停药后症状均有所缓解或消失。

3 讨论

3.1 伏立康唑片仿制药与原研药的有效性比较

本研究中,观察组和对照组患者的有效率分别为 77.42%

反应。有研究发现,发生视觉异常的患者中,77.39%发生在初始用药 3 d 内;患者的幻觉平均发生时间为 (3.11 ± 3.09) d^[18]。肝功能损伤主要发生在用药后的前 14 d 和合并低蛋白血症患者中^[19]。本研究与以往研究^[8,15]相比,在纳入与排除标准中,将疗程 ≥ 72 h 的患者纳入有效性研究,将全部用药病例纳入安全性研究,避免因疗程 < 72 h 出现不良反应后立即停药导致病例缺失,增加安全性评价的样本量,减少偏倚。

综上所述,本研究为基于医院电子病历数据的回顾性研究,分析了伏立康唑片仿制药与原研药在疗效和安全性方面的差异,采用 PSM 方法有效控制了混杂变量。由于病历中可能存在表达不一致的记录,在数据收集的过程中可能产生偏倚,与其他研究的有效率和不良反应发生率存在差异,但伏立康唑片仿制药与原研药在住院患者中治疗或预防侵袭性真菌感染的有效性和安全性相当。

(下转第 294 页)