

恩替卡韦仿制药与原研药治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性研究^Δ

谢英^{1*}, 马骁², 赵艳玲^{1#} (1. 解放军总医院第五医学中心药剂科, 北京 100039; 2. 成都中医药大学药学院, 四川成都 611137)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0905-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.002

摘要 目的:比较恩替卡韦仿制药与恩替卡韦原研药治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性。方法:采用多中心、回顾性真实世界研究,纳入2018年9月至2019年3月3家传染病特色医院门诊收治的慢性乙型肝炎患者,将入组患者分为恩替卡韦仿制药组与原研药组,给药剂量均为0.5 mg/d。收集患者入组时及治疗24周时的乙型肝炎病毒(HBV)DNA、HBV血清学标记物、血小板计数、血肌酸激酶和血肌酐水平。通过倾向性评分匹配后,比较两组患者病毒学应答率、乙型肝炎e抗原(HBeAg)转阴率、HBeAg血清学转换率、血小板减少率、肌酸激酶升高率和肌酐升高率。结果:纳入原研药组患者2 471例,仿制药组患者10 909例。两组患者病毒学应答率、HBeAg转阴率、HBeAg血清学转换率、血小板减少率、肌酸激酶升高率和肌酐升高率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:恩替卡韦仿制药治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性不劣于原研药。

关键词 恩替卡韦; 仿制药; 原研药

Research on Efficacy and Safety of Generic and Original Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B^Δ

XIE Ying¹, MA Xiao², ZHAO Yanling¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Chengdu 611137, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety between generic and original entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. **METHODS:** Multi-center, retrospective real-world research. Patients with chronic hepatitis B admitted into the outpatient of three characteristic hospitals for infectious diseases from Sept. 2018 to Mar. 2019 were involved, the enrolled patients were divided into entecavir generics group and original drug group, both groups were administered at a dose of 0.5 mg/d. HBV DNA, HBV serologic markers, platelet counts, blood creatine kinase and blood creatinine levels of patients were collected at enrollment and 24 weeks of treatment. After matching by propensity score, the virological response rate, negative conversion rate of HBeAg, serological conversion rate of HBeAg, thrombocytopenia rate, creatine kinase elevation rate and creatinine elevation rate were compared between two groups. **RESULTS:** There were 2 471 patients in original drug group and 10 909 patients in generics group. The differences in virological response rate, negative conversion rate of HBeAg, serological conversion rate of HBeAg, thrombocytopenia rate, creatine kinase elevation rate and creatinine elevation rate between two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of generic entecavir in the treatment of patients with chronic hepatitis B were not inferior to those of the original drug.

KEYWORDS Entecavir; Generic drug; Original drug

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国法定传染病中发病率居第2位的疾病^[1]。我国现有CHB患者2 000万~3 000万例,仅11%的患者得到规范的抗病毒治疗,而由于治疗不及时等原因,每年约30万人死于乙肝并发症^[2-3]。核苷酸类似物是CHB的主要治疗药物,恩替卡韦是

一线推荐的核苷酸类似物^[4]。恩替卡韦分散片(润众)是第1批“4+7”药品带量采购中标品种,尽管其通过了仿制药一致性评价,但是人们对于其在真实世界中的疗效、安全性仍有疑虑^[5-6]。本研究为了解恩替卡韦仿制药在真实世界中的疗效和安全性,开展了多中心的恩替卡韦仿制药与原研药24周疗效及安全性的比较。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2018年9月至2019年3月于解放军总医院第五医学中心、首都医科大学附属佑安医院及首都医科大学附属地

^Δ 基金项目:北京药理学学会科研扶持基金项目;国家自然科学基金项目(No. 81874365);四川省教育厅自然科学重点项目(No. 18ZA0186)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 007yingxie@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药学。E-mail: x490065470@163.com

坛医院 3 家传染病特色医院门诊就诊的 CHB 患者资料进行回顾性研究。入组患者的诊断标准均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[7],同时获得伦理委员会批准[批准号:FRM-EC-018-02-V2.0(20141120)-2019022D]。纳入标准:年龄≥18 岁;入组前 12 周末使用其他抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物(包括其他商品名的恩替卡韦);剂量为 5 mg/d,空腹服用。排除标准:合并免疫缺陷性疾病、其他类型肝炎、失代偿期肝病、肝癌和肾脏疾病者;入组前 12 周内服用过糖皮质激素或其他免疫抑制剂者。初步符合上述标准的原研药组患者有 2 471 例,仿制药组患者有 10 909 例。

1.2 方法

从电子病历系统收集患者门诊数据,如基线数据,包括年龄、性别、是否存在肝硬化、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)和 HBV DNA。随访时间为 24 周,患者随访时间窗为±4 周。对两组患者的相关数据进行统计、对比分析。

1.3 观察指标

疗效评估主要指标为完全病毒学应答(complete virologic response,CVR)率,次要指标为 HBeAg 转阴率及血清学转换

率。CVR 定义为检测不到 HBV DNA(HBV DNA<100 IU/ml);HBeAg 血清学转换率定义为 HBeAg 转阴且 HBeAb 转阳。安全性评估指标包括血小板减少率、血肌酸激酶升高率和血肌酐升高率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。由于 3 家医院部分检测值的参考范围不同,因此,采用参考范围归一化的方法使其具有可比性^[8]。如果两组患者之间基线数据不平衡,则可以应用倾向得分匹配(propensity score matching,PSM),匹配比例为原研药组:仿制药组=1:1。计量资料符合正态分布的采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用 Student *t* 检验进行比较;如果是非正态分布,则采用 Wilcoxon 检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,不满足条件时采用 Fisher 确切概率法。所有的统计学检验均采用双侧检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料及基线特征

根据纳入、排除标准,初步纳入原研药组患者 2 471 例,仿制药组 10 909 例,两组患者基线资料见表 1。

表 1 两组初始纳入患者基线资料比较

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	HBeAg 检测			HBV DNA 检测		
				病例数	阳性/例	阳性率/%	病例数	阳性/例	阳性率/%
仿制药组(<i>n</i> =10 909)	44.3±12.0	7 149(65.53)	974(8.93)	3 031	1 462	48.23	8 815	6 348	72.01
原研药组(<i>n</i> =2 471)	47.0±11.9	1 821(73.69)	153(6.19)	628	251	39.97	1 845	1 574	85.31
组别	ALT/($\bar{x}\pm s$,U/L)	血小板/($\bar{x}\pm s$,L)		血肌酐/($\bar{x}\pm s$,μmol/L)			血肌酸激酶/($\bar{x}\pm s$,U/L)		
仿制药组(<i>n</i> =10 909)	45.5±124.3	197±69.0		66.0±23.6			120.3±147.9		
原研药组(<i>n</i> =2 471)	32.3±58.5	203±60.7		78.5±90.8			127.8±220.4		

2.2 病毒学应答

经进一步筛选,排除失访患者数据后,两组最终纳入患者病毒学应答情况比较见表 2。未进行 PSM 前,两组患者

CVR 的差异无统计学意义(*P*=0.374>0.05);经 PSM 校正基线后,两组患者 CVR 的差异仍无统计学意义(*P*=0.576>0.05)。

表 2 两组最终纳入患者病毒学应答率比较

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	HBV DNA 阴性/例(%)	ALT 正常/例			HBeAg 检测/例		
					是	否	缺失	阴性	阳性	缺失
仿制药组(<i>n</i> =631)	45.7±12.5	401(63.55)	69(10.94)	530(83.99)	548	70	13	61	60	510
原研药组(<i>n</i> =218)	47.0±10.9	172(78.90)	15(6.88)	194(88.99)	184	27	7	36	37	145
<i>P</i>	0.138	<0.001	0.084	0.073	0.533			<0.001		

2.3 血清学应答

两组最终纳入患者的 HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率比较见表 3。未进行 PSM 前,两组患者 HBeAg 转阴率的差异无统计学意义(*P*=0.594>0.05);经 PSM 校正基线后,两组患者

HBeAg 转阴率的差异仍无统计学意义(*P*=0.687>0.05)。未进行 PSM 前,两组患者 HBeAg 血清学转换率的差异无统计学意义(*P*=0.075>0.05);经 PSM 校正基线后,两组患者 HBeAg 血清学转换率的差异仍无统计学意义(*P*=0.683>0.05)。

表 3 两组最终纳入患者血清学转换比较

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	HBV DNA 阴性/例			ALT 正常/例			HBeAg 检测/例	
				是	否	缺失	是	否	缺失	阴性	阳性
原研药组(<i>n</i> =61)	45.2±10.9	54(88.52)	2(3.28)	56	5	0	49	12	0	32	29
仿制药组(<i>n</i> =104)	42.6±13.6	72(69.23)	4(3.85)	78	23	3	85	17	2	56	48
<i>P</i>	0.214	0.005	1	0.019			0.588			0.863	

2.4 安全性

(1)两组最终纳入患者的血小板减少率比较见表 4。未进

行 PSM 前,两组患者血小板减少率的差异无统计学意义(*P*=0.333>0.05);经 PSM 校正基线后,两组患者血小板减少率的

差异仍无统计学意义($P=0.340>0.05$)。(2)两组最终纳入患者的血肌酐升高率比较见表5。未进行PSM前,两组患者血肌酐升高率的差异无统计学意义($P=0.435>0.05$);经PSM校正基线后,两组患者血肌酐升高率的差异仍无统计学意义($P=0.435>0.05$)。(3)两组最终纳入患者的血肌酸激酶升高率比较见表6。未进行PSM前,两组患者血肌酸激酶升高率的差异无统计学意义($P=0.952>0.05$);经PSM校正基线后,两组患者血肌酸激酶升高率的差异仍无统计学意义($P=0.952>0.05$)。

表4 两组最终纳入患者血小板减少率比较

Tab 4 Comparison of thrombocytopenia rates between two groups				
组别	年龄/(\bar{x}±s,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	血小板减少/例(%)
原研药组(n=254)	48.0±11.0	194(76.38)	25(9.84)	34(13.39)
仿制药组(n=671)	45.7±12.5	416(62.00)	87(12.97)	126(18.78)
P	0.013	<0.001	0.194	>0.05

表5 两组最终纳入患者血肌酐升高率比较

Tab 5 Comparison of creatinine kinase elevation rates between two groups				
组别	年龄/(\bar{x}±s,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	血肌酐升高/例(%)
原研药组(n=292)	47.8±11.1	277(94.86)	26(8.90)	18(6.16)
仿制药组(n=838)	45.1±12.5	518(61.81)	97(11.58)	11(1.31)
P	<0.001	<0.001	0.207	>0.05

3 讨论

恩替卡韦是鸟嘌呤核苷类似物,也是目前一线治疗CHB

表6 两组最终纳入患者血肌酸激酶升高率比较

Tab 6 Comparison of creatine kinase elevation rates between two groups				
组别	年龄/(\bar{x}±s,岁)	男性/例(%)	肝硬化/例(%)	血肌酸激酶升高/例(%)
原研药组(n=63)	49.0±10.6	50(79.37)	7(11.11)	5(7.94)
仿制药组(n=152)	47.8±13.3	87(57.24)	27(17.76)	10(6.58)
P	0.485	0.002	0.224	>0.05

的药物中最早进入我国的口服抗病毒药^[9]。24个国家的临床研究结果均证实了恩替卡韦仍是高效、安全且低耐药的CHB治疗药物^[10]。然而,恩替卡韦的长期疗效还受制于药物的依从性^[10-11]。国内CHB患者的依从性较低,与抗病毒药的经济性密切相关^[12]。第1批“4+7”城市集中带量采购纳入了恩替卡韦分散片(润众),不仅降低了患者药费负担,同时对CHB并发症的发生率及病死率可能会有间接影响。

仿制药一致性评价的核心是生物等效性^[13]。目前已有多个恩替卡韦品种通过了仿制药一致性评价。徐京杭等^[14]的前瞻性随机、对照、多中心临床研究结果证实,通过生物等效性研究的恩替卡韦仿制药与原研药在临床有效性和安全性方面相当。恩替卡韦仿制药的研究既应关注其与原研药的生物等效性,也要关注其在真实世界中与原研药的疗效和安全性是否相同^[15]。恩替卡韦分散片(润众)已于2017年通过了仿制药一致性评价,具有与原研药的生物等效性,但仍需要真实世界研究结果证实其疗效与安全性,为其临床大规模应用提供可靠依据。

(下转第914页)

(上接第904页)

[6] Yu G, Wang LG, Yan GR, et al. DOSE: an R/Bioconductor package for disease ontology semantic and enrichment analysis[J]. Bioinformatics, 2015, 31(4): 608-609.

[7] 钟远鸣, 何炳坤, 吴卓檀, 等. 芍药甘草汤治疗腰椎间盘突出症早期疼痛作用机制的网络药理学分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(20): 3194-3201.

[8] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem, 2010, 31(2): 455-461.

[9] 王琰, 吴杰, 向净匀, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物的研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 73-79.

[10] 樊贤超, 牛崇峰. 鼻渊通窍颗粒抗炎作用实验研究[J]. 中医药导报, 2010, 16(3): 71-72.

[11] Liang X, Liu CS, Xia T, et al. Identification of active compounds of Mahuang Fuzi Xixin decoction and their mechanisms of action by LC-MS/MS and network pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3812180.

[12] 蔡智谋, 王晓慧, 蒋冰之, 等. 槲皮素免疫学作用研究进展[J]. 教育教学论坛, 2016(16): 83-84.

[13] 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(2): 108-111, 119.

[14] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山柰酚生物功能研究进展[J]. 生

命科学, 2017, 29(4): 400-405.

[15] 巫霞, 任妍, 巫慧敏. IL-27 通过 STAT3 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠急性肺炎[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(4): 317-322, 327.

[16] Patil RH, Naveen Kumar M, Kiran Kumar KM, et al. Dexamethasone inhibits inflammatory response via down regulation of AP-1 transcription factor in human lung epithelial cells[J]. Gene, 2018, 645: 85-94.

[17] Kim HI, Hong SH, Ku JM, et al. Tonggyu-tang, a traditional Korean medicine, suppresses pro-inflammatory cytokine production through inhibition of MAPK and NF-κB activation in human mast cells and keratinocytes[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 186.

[18] 刘春琳. PTGS2 基因单核苷酸多态性与肝细胞癌临床病理特征及预后关系研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.

[19] 刘继平, 王倩倩, 胡宗苗, 等. 七福饮对 AD 模型大鼠 AGEs/RAGE/NF-κB 通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 9-11.

[20] Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 765-776. e3.

[21] 黄蓓, 汪庆童, 刘亢亢, 等. 类风湿关节炎发生发展中 TNF-α 信号通路 CD4⁺ T 细胞的关系[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7): 900-903.

[22] 关亚男, 孙建利, 王久吉, 等. 脓毒症 Toll 样受体信号通路和细胞免疫炎症因子水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4): 486-491.

(收稿日期: 2021-04-21)