

仿制与原研卡培他滨的真实世界研究[△]

陈喆^{1*}, 石亚飞^{1,2}, 杨珺¹, 刘敏¹, 戚姝娅¹, 朱志翔¹, 李国辉^{1#} (1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/河北中国医学科学院肿瘤医院药剂科, 河北廊坊 065001)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0531-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.005

摘要 目的:比较第三批国家药品集中带量采购中标的卡培他滨仿制药与卡培他滨原研药在真实世界中的安全性与有效性。方法:以2020年11月至2021年11月中国医学科学院肿瘤医院使用仿制与原研卡培他滨治疗的患者为研究对象,收集患者人口学特征、治疗相关信息、不良事件发生情况及疗效评价等信息。将患者分为仿制药组和原研药组,进行安全性和有效性评价。结果:纳入研究的患者共254例,经倾向性评分匹配后,仿制药组和原研药组各118例,两组患者在基本特征及不良反应方面的差异均无统计学意义($P \geq 0.05$)。利用一线治疗的病例进行有效性评价,两组患者客观缓解率、疾病控制率的差异均无统计学意义($P=0.05$; $P=0.196$)。结论:仿制与原研卡培他滨在有效性和安全性方面的差异无统计学意义。

关键词 卡培他滨; 真实世界; 仿制药

Real-World Study on Generic and Original Capecitabine[△]

CHEN Zhe¹, SHI Yafei^{1,2}, YANG Jun¹, LIU Min¹, QI Shuya¹, ZHU Zhixiang¹, LI Guohui¹ (1. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 2. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Hebei Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Langfang 065001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the real-world safety and efficacy of capecitabine (generic drug) in the third batch of national centralized volume-based procurement and capecitabine (original drug). **METHODS:** Patients treated with generic and originator capecitabine in the Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences from Nov. 2020 to Nov. 2021 were selected as research objects, patients' information on demographic characteristics, treatment-related information, incidence of adverse events and efficacy evaluation were collected. Patients were divided into generic drug group and original drug group for safety and efficacy evaluation. **RESULTS:** A total of 254 patients were enrolled in the study, after propensity score matching, there were 118 cases each in the generic drug group and original drug group, with no statistically significant differences between the two groups in terms of basic characteristics and adverse events ($P \geq 0.05$). The differences in objective remission rate and disease control rate between two groups were not statistically significant ($P=0.05$ and $P=0.196$) in effectiveness evaluation by using cases treated in the first line. **CONCLUSIONS:** There is no statistically significant difference between generic and original capecitabine in terms of efficacy and safety.

KEYWORDS Capecitabine; Real-world; Generic drug

卡培他滨为氟尿嘧啶的前体药物,在体内经羧酸酯酶、胞苷脱氨酶和胸苷磷酸化酶等多种酶的作用,代谢为5-氟尿嘧啶(5-FU)发挥抗肿瘤作用。由于肿瘤组织中胸苷磷酸化酶浓度高于正常组织,因此,卡培他滨具有被动靶向作用^[1-2]。2001年卡培他滨原研药在我国上市,其国内专利于2013年12月到期。2013年12月起,国内卡培他滨仿制药陆续上市。

为实现对原研药的临床替代、降低整体药品价格水平,我国自2015年起开展仿制药质量和疗效一致性评价。2020年起,国内陆续有多个厂家的卡培他滨通过一致性评价。2018年,国家医疗保障局成立,负责指导药品集采规则制定和集采平台建立。2021年1月,国务院办公厅发布《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》^[3],进一步明确了带量采购的覆盖范围,其中把通过一致性评价的药品作为优先纳入采购的条件,保证了中选品种的质量。

2020年11月,第三批国家组织药品带量采购55种药品在北京市正式执行,在此之前,北京市分别在2019年3月和2020年4月执行了2批药品集中带量采购。第三批集中采购

△ 基金项目:中国医学科学院临床与转化医学研究基金项目(No. 2019XK320066)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: gigichen79@126.com
通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: lgh0603@126.com

涵盖高血压、糖尿病和肿瘤等多个疾病领域,中标价格平均降幅 53%,最大降幅>95%,预计执行第三批国家组织集中采购中选药品每年将为北京市节省采购费用约 10 亿元^[4]。卡培他滨作为该批集中采购的药品之一,中标药品的价格为 35 元/10 片,而原研药的价格为 350 元/12 片,集采药品价格降幅接近 90%。受国家医疗保障局委托,本研究收集执行第三批国家药品集中带量采购期间,中国医学科学院肿瘤医院(以下简称“我院”)使用仿制与原研卡培他滨患者的临床资料,开展“带量采购中标药品疗效与安全性评价的真实世界研究”项目,为临床提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为基于真实世界数据的回顾性、观察性研究,对执行第三批国家药品集中带量采购期间,于我院内科住院治疗且使用集采或原研卡培他滨的患者进行数据的采集、分析。选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月于我院内科住院治疗,诊断为胃癌或结直肠癌,且使用卡培他滨原研药或集采药品的成年患者。诊断以病历首页的 ICD 编码为判断标准,ICD 编码以 C16、C18 及 C20(C16 为胃癌,C18 为结肠癌,C20 为直肠癌)为开头的病历作为纳入条件。患者年龄<18 岁为排除条件。共纳入符合标准的患者 254 例,其中仿制药组 136 例,原研药组 118 例,所有患者的基本特征见表 1。

表 1 两组患者的基本特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

项目	特征	仿制药组 (n=136)	原研组 (n=118)	P
性别/例(%)	男性	90(66)	76(64)	0.87
	女性	46(34)	42(36)	
平均年龄(最小,最大)/岁		57.7(35,80)	57.1(28,82)	0.933
医保类型/例(%)	城镇职工	123(90)	109(92)	0.045
	城镇居民	7(5)	0(0)	
	公费医疗	4(3)	6(5)	
	自费	2(1)	3(3)	
合并症/例(%)	0种	66(49)	56(47)	0.843
	1种	46(34)	39(33)	
	2种	19(14)	21(18)	
	≥3种	5(4)	2(2)	
美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分/例(%)	0分	88(65)	92(78)	0.026
	1分	47(35)	26(22)	
	≥2分	1(1)	0(0)	
		1(1)	0(0)	
肿瘤部位/例(%)	肠癌	80(59)	72(61)	0.820
	胃癌	56(41)	46(39)	
肿瘤分期/例(%)	Ⅱ期及以下	2(1)	3(3)	0.813
	Ⅲ期	31(23)	25(21)	
	Ⅳ期	103(76)	90(76)	
		103(76)	90(76)	
治疗性质/例(%)	术前	33(24)	34(29)	0.002
	术后	24(18)	13(11)	
	一线	55(40)	65(55)	
	二线	15(11)	2(2)	
	三线及以上	0(0)	1(1)	
	维持	9(7)	3(3)	

1.2 方法

仿制药及原研药的卡培他滨规格均为 500 mg/片。本研究为真实世界中药物使用的回顾性研究,卡培他滨的具体剂量和疗程由临床医师根据实际治疗需求确定。

1.3 观察指标

基于医院电子病历系统构建研究数据库,回顾性收集符合纳入标准的所有患者的相关信息。结构性数据由电子病历系统自动提取,非结构性数据由 2 名经过培训的临床药师独立完成录入,并相互审核。患者信息结构化模块分为患者基本情况、疾病及治疗情况、药物使用情况、不良反应、疗效评价等。患者基本情况包括年龄、性别、身高、体重、ECOG 评分和医保状况等;疾病及治疗情况包括肿瘤诊断、肿瘤分期、治疗性质和合并疾病等;药物使用情况包括卡培他滨的类型(仿制或原研)、剂量等;不良反应包含不良反应名称、严重程度等。

1.4 疗效评定标准

疗效评价以实体瘤疗效评定标准(RECIST) 1.1^[5]为标准,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。由记录得出客观缓解率(ORR)=CR率+PR率,疾病控制率(DCR)=CR率+PR率+SD率。合并疾病及不良反应模块中的信息若病历未记录,视为无其他疾病及未发生不良反应;其余模块中的信息若病历中未记录,标记为“未知”。安全性的终点指标为主要不良反应发生率,有效性的终点指标为 ORR 和 DCR。

1.5 统计学方法

安全性分析在所有患者中进行倾向性评分匹配;有效性分析在姑息一线治疗患者中进行。应用 R 语言中“CBCgrps”包进行数据统计分析^[6]。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布者采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Wilson 秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。应用 R 语言中“MatchIt”包最近邻匹配算法进行倾向性评分匹配^[7]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性分析

所有患者以性别、年龄、体表面积、ECOG 评分、肿瘤部位、肿瘤分期和单位体表面积剂量为因素,对仿制药组和原研组进行 1:1 匹配。匹配后仿制药组和原研组各纳入 118 例患者,两组患者基本情况及治疗后主要不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 有效性分析

利用一线治疗的病例进行有效性分析,仿制药组纳入 47 例,原研组纳入 65 例,两组患者基本情况的差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者 ORR 和 DCR 的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

卡培他滨在我国被批准用于结直肠癌和胃癌的辅助治疗,晚期结直肠癌和胃癌的治疗,以及葱环及紫杉类药物化疗失败的转移性乳腺癌的化疗。氟尿嘧啶类药物是消化道肿瘤治疗的基石类药物,临床研究结果表明,含卡培他滨的 XELOX 方案与含 5-FU 的 FOLFOX 方案在治疗的有效性和安全性方面没有差异^[8]。中国临床肿瘤学会指南^[9]、美国临床肿瘤学会指南^[10-12]中,以卡培他滨为基础的治疗方案在胃癌和结直肠癌的辅助治疗、新辅助治疗以及晚期胃癌和肠癌的一、二线

表 2 两组患者基本情况和治疗后主要不良反应发生情况比较

Tab 2 Comparison of basic information and main adverse drug reactions after treatment between two groups

项目	特征	仿制组 (n=118)	原研组 (n=118)	P
性别/例 (%)	男性	75 (64)	76 (64)	1
	女性	43 (36)	42 (36)	
平均年龄/[M(Q ₁ ,Q ₃),岁]		59 (51,67)	60 (52,66)	0.917
体表面积/[M(Q ₁ ,Q ₃),m ²]		1.70 (1.57,1.84)	1.71 (1.58,1.88)	0.431
单位体表面积剂量/[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/(m ² ·d)]		1 865.12 (1 663.06,1 951.34)	1 864.2 (1 747.23,1 948.75)	0.528
合并症/例 (%)	0种	60 (51)	56 (47)	0.705
	1种	40 (34)	39 (33)	
	2种	14 (12)	21 (18)	
	3种	2 (2)	1 (1)	
	4种	2 (2)	1 (1)	
肿瘤部位/例 (%)	肠癌	70 (59)	72 (61)	0.894
	胃癌	48 (41)	46 (39)	
肿瘤分期/例 (%)	Ⅱ期及以下	2 (2)	3 (3)	0.708
	Ⅲ期	30 (25)	25 (21)	
	Ⅳ期	86 (73)	90 (76)	
ECOG 评分/例 (%)	0分	84 (71)	92 (78)	0.295
	1分	34 (29)	26 (22)	
治疗性质/例 (%)	术前	30 (25)	34 (29)	0.006
	术后	22 (19)	13 (11)	
	一线	47 (40)	65 (55)	
	二线	12 (10)	2 (2)	
	三线及以上	0 (0)	1 (1)	
	维持	7 (6)	3 (3)	
不良反应				
白细胞减少/例 (%)	1级	10 (8)	13 (11)	0.84
	2级	18 (15)	15 (13)	
	3级	4 (3)	3 (3)	
	4级	1 (1)	0 (0)	
中性粒细胞减少	1级	12 (10)	18 (15)	0.584
	2级	20 (17)	18 (15)	
	3级	6 (5)	6 (5)	
	4级	2 (2)	0 (0)	
血小板减少	1级	3 (3)	7 (6)	0.663
	2级	6 (5)	5 (4)	
	3级	5 (4)	5 (4)	
	4级	1 (1)	0 (0)	
天冬氨酸转氨酶升高	1级	18 (15)	14 (12)	0.222
	2级	1 (1)	5 (4)	
丙氨酸转氨酶升高	1级	9 (8)	7 (6)	0.247
	2级	0 (0)	3 (3)	
总胆红素升高		5 (4)	1 (1)	0.213
直接胆红素升高		1 (1)	1 (1)	1
肌酐升高		0 (0)	1 (1)	1
乏力	1级	8 (7)	13 (11)	0.331
	2级	5 (4)	2 (2)	
恶心	1级	26 (22)	22 (19)	0.611
	2级	8 (7)	7 (6)	
	3级	0 (0)	2 (2)	
呕吐	1级	7 (6)	6 (5)	1
	2级	5 (4)	4 (3)	
	3级	0 (0)	1 (1)	
腹泻	1级	3 (3)	4 (3)	0.883
	2级	5 (4)	5 (4)	
	3级	4 (3)	2 (2)	
皮疹	1级	5 (4)	6 (5)	0.272
	2级	7 (6)	2 (2)	
手足综合征	1级	3 (3)	2 (2)	0.407
	2级	3 (3)	0 (0)	
	3级	1 (1)	2 (2)	

治疗中均是首选方案。由于卡培他滨为口服的前体药物,有被动靶向作用,且使用较为便捷,既缩短了住院时间又避免了中心静脉插管的护理及并发症,实践中更易被医师和患者接受。近年来,我院消化道肿瘤使用卡培他滨治疗的患者远多于使用

5-FU 的患者。而在乳腺癌的治疗中,卡培他滨并非首选药物,属于后线治疗,因此,真实世界中乳腺癌使用卡培他滨的患者远少于消化道肿瘤,且大多数为多线治疗后的门诊患者,治疗及检查数据的完整性有所欠缺。因此,本研究选取胃癌和结直

表3 两组患者基本情况、ORR和DCR比较

Tab 3 Comparison of basic information, ORR and DCR between two groups

项目	特征	仿制组(n=47)	原研组(n=65)	P
性别/例(%)	男性	30(64)	44(68)	0.823
	女性	17(36)	21(32)	
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		59.23±11.38	58.54±11.58	0.752
体表面积($\bar{x}\pm s$,m ²)		1.69±0.17	1.77±0.22	0.028
单位体表面积剂量[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/(m ² ·d)]		1 861.01(1 646.96,1 959.16)	1 861.01(1 748.15,1 947.42)	0.443
合并症/例(%)	0种	26(55)	25(38)	0.323
	1种	16(34)	26(40)	
	2种	5(11)	12(18)	
	3种	0(0)	1(2)	
	4种	0(0)	1(2)	
肿瘤部位/例(%)	肠癌	28(60)	46(71)	0.302
	胃癌	19(40)	19(29)	
肿瘤分期/例(%)	Ⅲ期	0(0)	1(2)	1
	Ⅳ期	47(100)	64(98)	
ECOG评分/例(%)	0分	34(72)	51(78)	0.601
	1分	13(28)	14(22)	
疗效评价/例(%)	ORR	23(49)	19(29)	0.05
	DCR	39(83)	60(92)	

肠癌的住院患者作为研究人群。

由表1可知,仿制组中医保类型为城镇居民的患者占比高于原研组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中,参加城镇居民医保的患者主要是城镇户口的老人或者没有工作的成人,推测该类患者自身收入有限,由于城镇居民的报销比例低于城镇职工,因此该类患者为价格敏感人群,使用集采药品为经济性更好的选择。

根据年龄、性别、体力状况、体表面积、肿瘤部位、肿瘤分期和单位体表面积剂量等因素对使用仿制和原研药品的病例进行倾向性评分匹配后,评估安全性。表2中,虽然两组患者体表面积比较, $P<0.05$,但两组患者单位体表面积卡培他滨使用剂量的差异无统计学意义($P>0.05$),且血液系统、肝肾功能、消化系统及手足综合征等主要不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$),提示在药品安全性方面,仿制与原研卡培他滨具有可比性。与其他文献报道^[13-14]相比,表2中各

类不良反应发生率较低,造成该现象的原因是本研究为回顾性收集病历信息,而病历记录中对不良反应的记录不如前瞻性研究完整、详细。

由于二线及以上治疗的病例数较少,因此选择一线治疗的病例进行有效性评价。两组患者的ORR比较, $P=0.05$,未达到 $P<0.05$ 的差异有统计学意义的标准,两组患者DCR的差异无统计学意义($P>0.05$)。由于纳入有效性分析的病例数较少,未来还需开展更大样本量的前瞻性研究进行深入探讨。

本研究存在以下局限性:(1)本研究数据来自单一中心的住院患者,研究样本的多样性有所欠缺。虽然该中心为三级甲等肿瘤专科医院,且为亚洲最大的肿瘤医院,收治来自全国各地的肿瘤患者,但由于我国幅员辽阔,城乡差异巨大,不同类型的肿瘤治疗不免存在差异。例如,本研究中进行术前、

(下转第538页)

(上接第530页)

- [3] 张新.《2020年CSCO小细胞肺癌诊疗指南》解读[J].临床内科杂志,2020,37(11):820-822.
- [4] 孙静.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的效果及安全性[J].中国医药指南,2022,20(3):77-80.
- [5] 刘阳阳.CyCAR标准与RECIST标准在一线应用贝伐珠单抗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效评价中的比较[J].山西医药杂志,2021,50(20):2870-2873.
- [6] 华梅,倪庆慈,刘军.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J].交通医学,2021,35(4):361-364.
- [7] 韩宝惠,李凯,赵怡卓,等.安罗替尼作为三线药物治疗难治性晚期非小细胞肺癌:多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验[C]//第九届中国肿瘤内科大会、第四届中国肿瘤医师大会、中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会2015年学术年会论文集.北京,2015-07-01,2015:610-611.
- [8] 范琦琦,折改梅,魏静,等.复方苦参注射液抗肿瘤、镇痛活性评价及机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(10):2712-2720.
- [9] 海丽娜,张志伟,王金华,等.复方苦参注射液对小鼠的镇痛止

血和抗应激作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):199-202.

- [10] 赵丽霞,任成波,翟明慧,等.肺癌组织中肿瘤转移相关基因1和血管内皮生长因子C表达与肿瘤分期和预后的关系[J].实用医院临床杂志,2022,19(4):68-71.
- [11] 戴玉娜,刘伟光,熊悦,等.新辅助化疗联合复方苦参注射液对中晚期乳腺癌患者免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(6):121-123.
- [12] 王珽.安罗替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国现代药物应用,2023,17(2):114-116.
- [13] 王留晏,孔天东.复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌的疗效及治疗机制探讨[J].辽宁中医杂志,2022,49(12):135-138.
- [14] 向培,陈艳,王伟.复方苦参注射液作为辅助用药治疗重度癌痛的临床效果[J].辽宁中医杂志,2022,49(9):141-143.
- [15] 张颖慧,谢雁鸣,张寅,等.基于关联规则Apriori算法的真实世界复方苦参注射液治疗食管恶性肿瘤联用西药特征的研究[J].中药药理与临床,2018,34(4):176-180.

(收稿日期:2022-08-04 修回日期:2023-01-17)