doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.002

·论著·

左乙拉西坦仿制药与原研药临床疗效及安全性的真实世界研究

宋婷婷[1],黄绍平[2],王雪莹[2],余静洁[2],李丹[2](1.西北妇女儿童医院,西安　710061;2.西安交通大学第二附属医院,西安 710004)

[摘要]**目的**:评价真实世界左乙拉西坦(LEV)仿制药与原研药的安全性和有效性。**方法**:回顾分析 2019 年 4 月至 2020 年 5 月西安交通大学第二附属医院使用 LEV 治疗的 600 例癫痫患儿临床资料,采用高效液相色谱检测 LEV 仿制药和原研药血药浓度,并分析两种药物剂量与血药浓度关系以及治疗效果和不良反应发生率。**结果**:600 例癫痫患儿中,使用 LEV 仿制药 125 例,单药治疗 71 例,联合用药 54 例;使用 LEV 原研药 475 例,单药治疗 266 例,联合用药 209 例。LEV 仿制药单药治疗血药浓度为(9.31±3.34)μg/mL,与肝酶诱导剂(奥卡西平、苯巴比妥)联用时血药浓度分别为(10.26±4.72)μg/mL 和(11.05±2.41)μg/mL,与肝酶抑制剂(丙戊酸、托吡酯)联用时血药浓度分别为(10.69±5.78)μg/mL 和(8.16±4.37)μg/mL,与肝酶诱导剂、抑制剂(奥卡西平+丙戊酸)联用时血药浓度为(8.74±5.56)μg/mL,与 LEV 原研药比较差异均无统计学意义。LEV 仿制药单药治疗有效率为 78.9%,原研药为 74.1%;联用肝酶诱导剂,LEV 仿制药有效率为 64.3%,原研药为 62.7%;联用肝酶抑制剂,LEV 仿制药有效率为 59.3%,原研药为 78.2%;联用肝酶诱导剂、抑制剂,LEV 仿制药有效率为 69.2%,原研药为 71.4%。LEV 仿制药与原研药临床疗效比较差异均无统计学意义。LEV 仿制药不良反应发生率与原研药相似,常见不良反应均为异常行为及入睡困难。**结论**:LEV 仿制药和原研药在真实世界临床疗效及不良反应比较差异无统计学意义,LEV 仿制药替换原研药是安全且有效的。

[关键词]左乙拉西坦;仿制药;抗癫痫药物;血药浓度;有效率
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)08-0006-04

Real-World Study of Clinical Efficacy and Safety of Generic and Original Levetiracetam

Song Tingting[1], Huang Shaoping[2], Wang Xueying[2], Yu Jingjie[3], Li Dan[2](1. *Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an* 710061, *China*; 2. *The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an* 710004, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the safety and efficacy of real-world generic and original levetiracetam levetiracetam (LEV). **Methods**: Clinical data of 600 children with epilepsy received LEV in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from Apr. 2019 to May 2020 were retrospectively analyzed. Blood concentration of generic and original LEV was determined by high performance liquid chromatography. Correlation between the dose of two drugs and blood concentration, therapeutic effect and incidence of adverse drug reactions were analyzed. **Results**: Among the 600 patients with epilepsy, 125 cases received generic LEV, including 71 cases of monotherapy and 54 cases of additive therapy. Totally 475 patients received original LEV, including 266 cases of monotherapy and 209 cases of additive therapy. Blood concentrations were (9.31±3.34) μg/mL for LEV generic monotherapy, (10.26±4.72) μg/mL and (11.05±2.41) μg/mL when combined with liver enzyme inducers (oxcarbazepine and phenobarbital), (10.69±5.78) μg/mL and (8.16±4.37) μg/mL when combined with liver enzyme inhibitors (valproic acid and topiramate), and (8.74±5.56) μg/mL in combination with liver enzyme inducers and liver enzyme inhibitors (oxcarbazepine + valproic acid), with no statistically significant differences compared with the original LEV. The effective rate of LEV generic drug was 78.9%, and that of the original drug was 74.1%. The effective rate of the generic LEV combined with liver enzyme inducers was 64.3%, and that of the original drug was 62.7%. The effective rate of generic LEV combined with liver enzyme inhibitors was 59.3%, and that of the original drug was 78.2%. The effective rate of generic LEV combined with liver enzyme inducers and liver enzyme inhibitors was 69.2%, and that of the original drug was 71.4%. There was no significant difference in clinical efficacy between generic and original LEV. The incidence of adverse drug reactions of generic LEV was similar to that of the original LEV, and the most common adverse drug reactions were abnormal behavior and sleep difficulty. **Conclusion**: There is no significant difference between the generic and original LEV in clinical efficacy and adverse drug reactions. Generic LEV are safe and effective to replace the original LEV.

[**Keywords**] levetiracetam; generic drug; antiepileptic drugs; blood concentration; effective rate

在过去的几十年中,抗癫痫药物(AEDs)从原研药到仿制药的转换一直是一个颇具争议的话题。使用仿制药可为患者和社会节省大量成本,各国政府和保险公司均鼓励仿制药替换原研药,也有研究发现使用仿制药的患者对药物治疗的依从性更高,因仿制药通常比原研药物价格更低廉。在欧盟,左乙拉西坦(levetiracetam,LEV)于 2000 年 9 月以品牌名称开浦兰(Keppra)获得批准。自专利到期以来,全球已有多种 LEV 仿制药上市销

作者简介:宋婷婷(1987.01-),女,硕士,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail:328162296@qq.com。
通信作者:李丹(1979.08-),女,博士,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail:runningtortoise@163.com。

售。LEV 原研药(开浦兰,UCB S. A. 比利时)是一种较新的广谱 AEDs,也是应用最广泛的 AEDs 之一,被批准用于治疗局灶性和全局性癫痫[1]。2014 年 4 月,开浦兰的第一种仿制药(吉易克,中国京新药业)在我国获得批准上市,但关于仿制药替代原研药的安全性证据较稀缺[2],尤其是关于儿童癫痫患者的转换治疗安全性方面[3]。癫痫发作会给患儿及其家长带来意外伤害或心理压力,尤其是日间发作,故医师和患者仍对仿制药替换原研药持谨慎态度,治疗失败和/或副作用的潜在风险是患者和医师主要担心的问题。因此,本研究对 LEV 原研药与仿制药真实世界的安全性及有效性进行了回顾性研究,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 4 月至 2020 年 5 月西安交通大学第二附属医院儿童神经专科门诊或儿童神经康复科住院治疗的癫痫患儿临床资料。纳入标准:(1)符合国际抗癫痫联盟制定的癫痫诊断标准[4],并按此分类标准进行分类;(2)1 个月<年龄≤18 岁;(3)LEV 原研药或仿制药单药或联合用药治疗,LEV 使用超过滴定期(在此期间可将试验药物剂量升高,直至最大耐受剂量或最大预定剂量),且药物使用剂量已达稳态;(4)基线期定义为开始治疗的 8 周,纳入研究患儿 1 年中至少有 2 次以上发作,基线期开始前应对联合应用的 AEDs 进行优化,并且达到稳定状态。记录患儿一般资料和疾病特征,收集患儿病历和癫痫日记。疾病特征包括癫痫发作类型、发作频率、癫痫持续时间和病史。LEV 开始治疗日期被定义为初始日期。随访时间为试验开始后 1 年。剔除标准:(1)合并其他严重疾病,影响随访;(2)治疗开始不能耐受 10 mg/(kg·d)剂量(说明书中最小起始剂量)或治疗期间不能耐受 LEV 治疗;(3)中途退出。

1.2 方法

1.2.1 *治疗方案* 按照患儿及其家长意愿选择采用 LEV 原研药(开浦兰,UCB S. A. 比利时,片剂)治疗或仿制药(吉易克,中国京新药业,片剂)治疗。原研药组和仿制药组 LEV 用法一致。患儿最初口服 LEV 10~20 mg/(kg·d),每天 2 次,每周增加 10 mg/(kg·d),最高至 80 mg/(kg·d)。根据体质量、年龄、癫痫综合征、发作类型、疗效、耐受性确定最终维持剂量。若癫痫发作频率与基线或前两周相等或更高,LEV 剂量被上调至最高 80 mg/kg,每天 2 次。联合用药时,使用其他 AEDs 已达维持剂量仍无效时再添加 LEV。在监测 LEV 血药浓度时,服用的其他 AEDs 均处于药物维持期。根据疗效和耐受性确定每例患儿的最佳维持剂量。不良反应定义为随访期间发生的任何诊断或症状,而不考虑与附加治疗的关系。当患儿随访期间任一时间点停止用药时,记录停药日期、原因及不良反应的发生情况。疗效评价标准是 LEV 维持期与基线期癫痫发作频率变化情况的比较。

1.2.2 *临床治疗效果评价* 采用 Engel 分级[5],Ⅰ级:无影响功能的癫痫发作;Ⅱ级:仅有较少的影响功能的癫痫发作(90%≤发作缓解≤100%);Ⅲ级:癫痫发作得到较大的改善(50%≤发作缓解<90%);Ⅳ级:癫痫发作改善不明显(发作缓解<50%或发作增加)。发作减少≥50%为有效,有效率=有效例数/总例数×100%。

1.2.3 *血药浓度检测方法* LEV 血药浓度监测采用谷浓度,即清晨空腹,第 2 天给药前 30 min 采血。采用高效液相色谱(HPLC)法,以替硝唑为内标溶液对全血中 LEV 浓度进行分析。样本分析时间为 2019 年 4 月 14 日至 2020 年 12 月 25 日。配制浓度为 1.0、2.5、5.0、10.0、20.0、40.0 和 80.0 mg/L 的 LEV 标准溶液,绘制标准曲线。配制高、中、低浓度分别为 2.5、10.0、40.0 mg/L 的模拟血清样本,测量精密度和回收率,精密度和回收率分别为 2.0%~2.5%和(95~105)mg/L,各浓度精密度和回收率比较差异无统计学意义(P>0.05)。定量下限为 2.5 mg/L,定量上限为 80.0 mg/L。取晨起用药前空腹血送至实验室,3 000 r/min 离心 5 min,取血浆进行分析。所有样品在到达实验室后 3 d 内进行分析。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分比表示。采用方差分析检验两个或多个定量资料的统计学差异,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验评估癫痫发作频率变化对亚组间差异的显著性。使用 Pearson 积差相关系数评价公斤体质量剂量和 LEV 血药浓度的相关性,采用 U 检验对于两个相关系数之间进行统计学分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集 805 例次,其中 180 例次为同一患儿多次血药浓度监测结果,选取最高每公斤体质量剂量的血药浓度值纳入研究。13 例患儿 LEV 血药浓度为峰浓度,12 例患儿由于依从性较差,未按时服药,导致 LEV 血药浓度未测出。故最终纳入 600 例患儿的一般资料、发作类型、癫痫综合征、联合用药等进行分析。600 例患儿中,使用 LEV 仿制药患儿 125 例,其中单药治疗 71 例,联合用药 54 例;使用 LEV 原研药患儿 475 例,其中单药治疗 266 例,联合用药 209 例。见表 1。

2.2 单药治疗及联合用药种类和 LEV 剂量/血药浓度的关系

LEV 单药或联合用药治疗儿童癫痫时,仿制药的单位体质量剂量、血药浓度及剂量/血药浓度值与原研药比较差异无统计学意义。LEV 仿制药单药治疗时血药浓度为(9.31±3.34)μg/mL,与肝酶诱导剂(奥卡西平、苯巴比妥)联用时血药浓度分别为(10.26±4.72)μg/mL 和(11.05±2.41)μg/mL,与肝酶抑制剂(丙戊酸、托吡酯)联用时血药浓度分别为(10.69±5.78)μg/mL 和

(8.16±4.37) μg/mL,与肝酶诱导剂、抑制剂(奥卡西平+丙戊酸)联用时血药浓度为(8.74±5.56) μg/mL,与原研药比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 1　一般资料

项目	结果
性别(男/女)/例	313/287
年龄/岁	6.74±3.88
癫痫病程/年	3.02±2.31
每公斤体质量 LEV 剂量/(mg/kg)	29.81±10.35
LEV 血药浓度/(μg/mL)	9.94±7.33
使用 LEV 仿制药/例(%)	125(20.8)
使用 LEV 原研药/例(%)	475(79.2)
癫痫综合征/例(%)	
良性癫痫伴中央颞区棘波	99(16.5)
变异型良性癫痫伴中央颞区棘波	35(5.8)
West 综合征	30(5.0)
复杂型热性惊厥	38(6.3)
Dravet 综合征	32(5.3)
Doose 综合征	5(0.8)
婴儿良性部分性癫痫	28(4.7)
额叶癫痫	15(2.5)
枕叶癫痫	13(2.2)
青少年肌阵挛性癫痫	21(3.5)
其他	281(46.8)
LEV 单药治疗/例(%)	
仿制药	71(11.8)
原研药	266(44.3)
LEV 仿制药联合用药/例(%)	
与肝酶诱导剂	14(2.3)
与肝酶抑制剂	27(4.5)
与肝酶诱导剂、抑制剂	13(2.2)
LEV 原研药联合用药/例(%)	
与肝酶诱导剂	59(9.8)
与肝酶抑制剂	87(14.5)
与肝酶诱导剂、抑制剂	63(10.5)

表 2　单药治疗及联合用药种类和 LEV 剂量/血药浓度的关系

项目	联用药物	LEV 来源	例数	LEV 血药浓度/(μg/mL)	LEV 每公斤体质量剂量/(mg/kg)	LEV 剂量/血药浓度
单药治疗		原研药	266	9.54±3.69	28.59±10.21	4.33±2.88
		仿制药	71	9.31±3.34	25.64±10.62	4.06±2.55
与肝酶诱导剂联用	奥卡西平	原研药	53	10.05±6.08	33.72±13.81	4.14±3.22
	奥卡西平	仿制药	10	10.26±4.72	27.72±7.57	3.59±2.90
	苯巴比妥	原研药	6	10.87±3.99	31.76±10.58	4.50±3.10
	苯巴比妥	仿制药	4	11.05±2.41	30.66±5.77	3.79±1.24
与肝酶抑制剂联用	丙戊酸	原研药	70	9.34±5.23	31.14±9.66	3.81±2.51
	丙戊酸	仿制药	21	10.69±5.78	31.20±8.21	3.69±2.33
	托吡酯	原研药	17	8.73±6.64	33.63±12.37	5.75±4.76
	托吡酯	仿制药	6	8.16±4.37	30.00±13.22	4.06±2.28
与肝酶诱导剂、抑制剂联用	奥卡西平+丙戊酸	原研药	63	11.55±4.29	35.19±11.92	4.98±3.69
	奥卡西平+丙戊酸	仿制药	13	8.74±5.56	24.84±8.10	3.54±1.66

2.3　LEV 仿制药和原研药临床疗效比较

LEV 临床疗效评价采用 Engel 分级评价[5]。LEV 仿制药治疗癫痫的总有效率为 72.0%,原研药为 73.1%,差异无统计学意义。LEV 仿制药单药治疗时有效率为 78.9%,原研药为 74.1%,差异无统计学意义。与肝酶诱导剂联用时,LEV 仿制药有效率为 64.3%,原研药为 62.7%。与肝酶抑制剂联用时,LEV 仿制药有效率为 59.3%,原研药为 78.2%。与肝酶诱导、抑制剂联合使用时,LEV 仿制药有效率为 69.2%,原研药为 71.4%,四组比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3　LEV 仿制药和原研药临床疗效比较　　例(%)

项目	有效		无效		χ^2	P
	仿制药	原研药	仿制药	原研药		
单药治疗	56(78.9)	197(74.1)	15(21.1)	69(25.9)	0.694	>0.05
与肝酶诱导剂联用	9(64.3)	37(62.7)	5(35.7)	22(37.3)	0.012	>0.05
与肝酶抑制剂联用	16(59.3)	68(78.2)	11(40.7)	19(21.8)	3.797	>0.05
与肝酶诱导剂、抑制剂联用	9(69.2)	45(71.4)	4(30.8)	18(28.6)	0.025	>0.05

2.4　剂量与血药浓度关系

原研药物的公斤体质量剂量和血药浓度的相关系数 r_1=0.442,仿制药的公斤体质量剂量和血药浓度相关系数 r_2=0.290(U=1.74,P>0.05)。LEV 仿制药和原研药在公斤体质量剂量和血药浓度之间的相关性比较差异无统计学意义,公斤体质量剂量和血药浓度均呈正相关。见图 1。

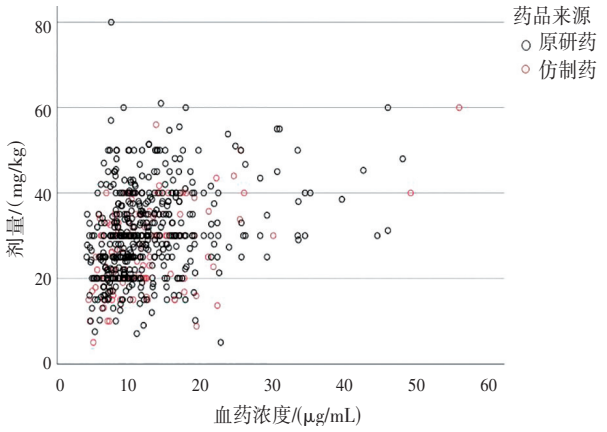


图 1　剂量与血药浓度关系

2.5　LEV 仿制药和原研药主要不良反应

联合用药时确认患儿无不良反应发生,添加 LEV 治疗后其他药物剂量维持不变,新出现的不良反应考虑与添加的 LEV 相关。较常见的不良反应为异常行为,儿童主要表现为易激惹,情绪不稳定,波动较大,易攻击他人,如打人或咬人等,LEV 仿制药不良反应发生率为 9.6%,原研药为 10.3%。其次为入睡困难,表现为入睡时间晚及睡眠期潜伏期长,LEV 仿制药发生率为 6.4%,原研药为 5.5%。见表 4。

表 4 LEV 仿制药和原研药主要不良反应 例(%)

症状表现	原研药	仿制药
头晕	16(3.4)	3(2.4)
疲劳	27(5.7)	5(4.0)
异常行为	49(10.3)	12(9.6)
震颤	21(4.4)	3(2.4)
皮疹	4(0.8)	2(1.6)
体质量增加或减轻	22(4.6)	3(2.4)
入睡困难	26(5.5)	8(6.4)
肾损伤	2(0.4)	1(0.8)
睡眠增多	12(2.5)	6(4.8)

3 讨论

LEV 仿制药在药物代谢动力学指标方面与原研药相仿,具有生物等效性。本研究结果显示,采用 LEV 原研药单药治疗的患儿剂量为(28.59±10.21)mg/kg,血药浓度为(9.54±3.69)μg/mL,剂量/血药浓度为 4.33±2.88,LEV 仿制药剂量为(25.64±10.62)mg/kg,血药浓度为(9.31±3.34)μg/mL,剂量/血药浓度为 4.06±2.55,三者比较差异无统计学意义。此外,将公斤体质量剂量和血药浓度进行相关性分析,发现二者呈正相关,仿制药也与原研药类似,且相关系数和原研药比较差异无统计学意义。提示采用相同剂量 LEV 仿制药治疗时,可达到与原研药治疗相似的血药浓度,发挥同样的抗癫痫作用。Markoula S 等[6]研究了 12 例癫痫患儿采用 LEV 仿制药替换原研药治疗前后 4 周,每 4 周结束时收集样品,通过 HPLC 法测定 LEV 血药浓度。发现稳态下曲线下面积(AUC)原研药为(288.4±86.3)mg/(L·h),仿制药为(319.2±104.7)mg/(L·h),峰值血药浓度 C_{max} 原研药为(37.8 ±10.4)mg/L,仿制药为(41.6±12.3)mg/L,二者 AUC 和 C_{max} 比较差异均无统计学意义。另一项回顾性研究分析了 2009-2014 年患者的临床资料,总结了从原研药转换为仿制药后血药浓度变化>20%的患者比例,发现拉莫三嗪和 LEV 原研药和仿制药具有相似的 AEDs 血药浓度变异率。如拉莫三嗪原研药为 33%,转换为仿制药后为 22%,LEV 原研药为 38%,转换为仿制药后为 44%,二者比较差异无统计学意义[7]。来自挪威的另一项研究[8]也表明,LEV 原研药和仿制药在血药浓度变化方面存在相似波动性。

在临床疗效方面,LEV 仿制药治疗癫痫的总有效率为 72.0%,原研药为 73.1%,差异无统计学意义。且无论单药治疗还是多药联合治疗,在控制临床发作方面,LEV 仿制药和原研药比较差异无统计学意义。Trimboli M 等[9]在 48 个月的长期随访中观察了 180 例患者,55 例拒绝转换为 LEV 仿制药,125 例由原研药转换为仿制药,其中 59 例患者采用单药治疗,66 例采用多药联合治疗。转换前后采用仿制药单药或多药联合治疗的患者癫痫发作次数和药物相关不良事件发生率与拒绝转换并继续使用原研药治疗的患者比较差异无统计学意义。Gha-Hyun L 等[10]研究了 148 例癫痫患者从 LEV 原研药转换为仿制药,随访时间 6 个月,发现转换前有 109 例患者无发作,转换后 105 例患者无发作,4 例患者出现了发作;转换前有 39 例患者发作未完全控制,转换后 8 例发作得到了完全控制。Bosak M 等[3]前瞻性观察 58 例采用 LEV 原研药单药和多药联合治疗的癫痫患者,转换为仿制药,随访时间 3 个月,仅 2 例因发作次数增加再次更改为 LEV 原研药,折返率 3.4%,癫痫发作频率和不良事件发生率在转换前后比较差异无统计学意义,与本研究结果一致。因此,LEV 仿制药通常是安全且有效的。

综上所述,LEV 仿制药和原研药的真实世界研究结果显示,LEV 仿制药和原研药在血药浓度、临床疗效及不良反应方面比较差异无统计学意义,LEV 仿制药替换原研药是安全且有效的。

参考文献:

[1] PERUCCA E, BRODIE M J, KWAN P, et al. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives [J]. Lancet neurology, 2020, 19(6): 544-556.

[2] ABOU-KHALIL B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008, 4(3): 507-523.

[3] BOSAK M, SLOWIK A, TURAJ W. Safety of switching from brand-name to generic levetiracetam in patients with epilepsy [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2287-2291. doi: 10.2147/DDDT.S138270.

[4] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.

[5] 李丹, 杨琳, 黄绍平, 等. 生酮饮食添加治疗难治性癫痫长期有效率、保留率分析及不良反应监测[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1737-1741.

[6] MARKOULA S, CHATZISTEFANIDIS D, GATZONIS S, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting [J]. Seizure, 2017, 48(3): 1-6.

[7] CONTIN M, ALBERGHINI L, CANDELA C, et al. Intrapatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution *vs* stable brand-name drug regimens [J]. Epilepsy research, 2016, 122(2): 79-83.

[8] REIMERS A, OLSSON P, NILSSON J, et al. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration--a prospective study in an outpatient setting [J]. Epilepsy research, 2017, 134(4): 54-61.

[9] TRIMBOLI M, RUSSO E, MUMOLI L, et al. Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study [J]. European journal of neurology, 2018, 25(4): 666-671.

[10] LEE G-H, SOO J D. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy [J]. Seizure, 2018, 60(6): 127-131.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2022-04-26)