

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111033

论著·临床研究

左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童 癫痫的疗效及安全性研究

梁明娟^{1,2} 邱炜凤^{2,3} 张静雯² 黎雪萍^{2,3} 石港安² 翟琼香² 张宇昕² 陈志红^{2,1,3}

(1.南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; 2.广东省人民医院/广东省医学科学院儿科, 广东广州 510080; 3.汕头大学医学院, 广东汕头 515041)

[摘要] **目的** 评价左乙拉西坦的国产仿制药替换原研药进口左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2019年5月至2020年12月在广东省人民医院住院或门诊接受左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗的154例癫痫患儿的临床资料, 分析比较左乙拉西坦的国产仿制药替换原研药治疗的效果及安全性。**结果** 154例患儿基线期癫痫控制率为77.3% (119/154), 替换治疗6个月后癫痫控制率达83.8% (129/154), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。基线期与替换治疗6个月后癫痫发作频率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。替换治疗后无效患儿出现难治性癫痫比例高于有效患儿 ($P<0.05$)。替换治疗前, 仅1例患儿 (0.6%) 出现嗜睡; 替换治疗后, 3例患儿 (1.9%) 观察到轻度药物不良反应, 包括头晕、嗜睡、易激惹、脾气暴躁, 与替换治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 左乙拉西坦的国产仿制药替换原研药进口左乙拉西坦治疗儿童癫痫是安全有效的, 值得推广, 但是需要更多的前瞻性随机对照试验来证实。

[中国当代儿科杂志, 2022, 24 (3): 285-289]

[关键词] 癫痫; 左乙拉西坦; 仿制药; 原研药; 替换治疗; 儿童

Efficacy and safety of switching from brand-name to domestic generic levetiracetam in children with epilepsy

LIANG Ming-Juan, QIU Wei-Feng, ZHANG Jing-Wen, LI Xue-Ping, SHI Gang-An, ZHAI Qiong-Xiang, ZHANG Yu-Xin, CHEN Zhi-Hong. Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China (Chen Z-H, Email: 765136277@qq.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of domestic generic levetiracetam in replacement of brand-name levetiracetam in the treatment of children with epilepsy. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 154 children with epilepsy who received domestic generic levetiracetam in the inpatient or outpatient service of Guangdong Provincial People's Hospital from May 2019 to December 2020. Domestic generic levetiracetam and brand-name levetiracetam were compared in terms of efficacy and safety. **Results** For these 154 children, the epilepsy control rate was 77.3% (119/154) at baseline. At 6 months after switching to domestic generic levetiracetam, the epilepsy control rate reached 83.8% (129/154), which showed a significant increase ($P<0.05$). There was no significant change in the frequency of seizures from baseline to 6 months after switching ($P>0.05$). The incidence of refractory epilepsy in children with no response after switching treatment was significantly higher than that in children with response ($P<0.05$). Before switching, only 1 child (0.6%) experienced somnolence, while after switching, 3 children (1.9%) experienced mild adverse drug reactions, including dizziness, somnolence, irritability, and bad temper. **Conclusions** Switching from brand-name to generic levetiracetam is safe and effective and holds promise for clinical application, but more prospective randomized controlled trials are required in future.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(3): 285-289]

Key words: Epilepsy; Levetiracetam; Generic drug; Brand-name drug; Switching treatment; Child

[收稿日期] 2021-11-07; [接受日期] 2022-01-28

[作者简介] 梁明娟, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 陈志红, 女, 副主任医师。Email: 765136277@qq.com。

癫痫是种常见的慢性脑部疾病，流行病学调查显示我国癫痫患病率约3.6‰~7.0‰，其中60%患者于儿童期起病，高达70%患者经规范药物治疗可实现癫痫控制^[1]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)作为一种新型广谱抗癫痫药物，以其良好的疗效、耐受性，成为目前局灶性和全面性癫痫最广泛使用的抗癫痫药物之一^[2]。

癫痫患儿需长期服用抗癫痫药物，总治疗费用高昂。一般情况下，同一药物的原研药和仿制药之间的平均价格差异约为80%，因此仿制药替代原研药治疗可有效控制医疗保健成本。仿制药只要满足生物等效性，不需要证明治疗等效性即可用于患者身上^[3]；但生物等效性试验一般只在少数年轻志愿者中进行，结果不一定可外推至所有癫痫患者，加上大多数抗癫痫药物治疗指数小，血药浓度稍偏离，都有增加不良反应的风险^[4]，特别是癫痫发作已经得到控制的患者。可能增加的不良反应和癫痫复发率，以及因密切监测需要而增加的费用会抵消部分节省的成本^[5]。因此抗癫痫药物的仿制药替换治疗存在一定的争议。2019年我国国务院发布《国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》^[6]，此后LEV国产仿制药引入我院，有部分使用原研药的患儿开始转换为国产LEV。关于从LEV的原研药转换为仿制药的疗效及安全性证据结果不一，总体上LEV仿制药替换原研药治疗是有效且安全的，但高质量的临床研究仍较少^[7]，且尚无儿童群体方面的研究。因此，本研究回顾性分析在我院进行LEV的仿制药替换治疗的癫痫患儿的临床特征，以评估LEV的仿制药替换原研药的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过广东省人民医院电子病历系统收集2019年5月至2020年12月在我院儿科住院或门诊接受LEV国产仿制药替换治疗的154例癫痫患儿临床资料。

纳入标准：(1) 替换治疗开始时年龄在2~18岁。(2) 符合国际抗癫痫联盟制定的癫痫诊断标准：至少2次间隔>24h的非诱发性(或反射性)发作；1次非诱发性(或反射性)发作，并且在未来10年内，再次发作风险与2次非诱发性发作后的再发风险相当(至少60%)^[1]。(3) 依从性好。

(4) 替换治疗前至少坚持服用原研药进口LEV单药或联合治疗6个月以上，替换治疗后持续使用国产仿制药LEV 6个月以上。

排除标准：(1) 替换治疗前后6个月内有加用其他抗癫痫药物或进行癫痫病灶外科手术；(2) 存在特殊发作形式或有明显精神疾病、异常行为等因素，影响癫痫发作频率量化的患儿。(3) 肝肾功能异常；(4) 病例资料不完整及失访者。

转换为仿制药的决定是患儿家属在充分知情同意的情况下主动要求的，非强制性的，主要基于处方医生的临床评估和患儿家属的意愿。本研究通过广东省人民医院医学伦理委员会批准(KY-Q-2021-166-02)，并获得知情同意。

1.2 方法

纳入研究的患儿在进行仿制药替换治疗前至少持续服用原研药进口LEV(UCB Pharma S.A., 国药准字H20140642, 规格为0.25g×30片)治疗6个月以上，之后替换为相同剂量的国产LEV(浙江京新药业股份有限公司, 国药准字H20143177, 规格为0.25g×30片)，连续服用至少6个月以上。

1.3 资料收集

收集患儿的年龄、性别、首发年龄、病程、发作类型、家族史、影像学资料、用药概况、基线期及替换后癫痫发作的比例、癫痫发作频率变化。

1.4 评价指标

将患儿接受国产LEV治疗的日期定义为替换日期，替换治疗前6个月定义为T0期，替换治疗后6个月定义为T1期。癫痫发作频率通过患儿家庭成员报告确定，通过替换治疗前后6个月内的发作次数确定平均癫痫发作频率；癫痫发作频率增加定义为替换治疗后6个月内平均癫痫发作频率较替换治疗前增加50%以上；癫痫发作频率减少定义为替换治疗后6个月内平均癫痫发作频率较替换治疗前减少50%以上。癫痫控制定义为替换治疗前或后6个月内完全无癫痫发作，癫痫控制率=某时期癫痫控制人数/总人数。癫痫复发定义为癫痫控制的患儿在替换治疗后再次出现癫痫发作^[8-9]。替换治疗有效定义为T1期较T0期癫痫发作频率基本无变化或减少；替换治疗无效定义为T1期较T0期癫痫发作频率增加或替换后出现癫痫复发。难治性癫痫定义为合理、正确地使用2种及以上耐受性良好的抗癫痫药物单药治疗或联合治疗后，持

续无癫痫发作的时间未达到1年或治疗前最长发作间隔的3倍^[1]。

主要疗效评价指标：T0期与T1期癫痫控制率。次要疗效评价指标：T0期与T1期癫痫发作频率。

安全性指标主要根据替换后6个月内常规检验结果及家属报告记录的不良反应来确定。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计量资料均不符合正态分布，以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，使用配对样本比较的Wilcoxon符号秩检验评估替换治疗前后癫痫发作频率的差异。计数资料以例数和百分率(%)表示，采用卡方检验或Fisher确切概率法比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入154例癫痫患儿，其中男97例(63.0%)，女57例(37.0%)，入组年龄4~17岁，中位入组年龄10(8, 13)岁，中位首发年龄3.8(1.4, 6.8)岁，中位病程6(4, 8)年，有癫痫家族史患儿20例(13.0%)，T0期无发作患儿119例(77.3%)，难治性癫痫23例(14.9%)。影像学异常的有31例(20.1%)，包括海马硬化、海马神经元减少、局灶性脑软化、髓鞘发育不良、脑室扩张、脑萎缩、局灶脑皮质发育不良。癫痫发作类型中，全面性发作128例(83.1%)，局灶性发作26例(16.9%)。

2.2 替换治疗前后癫痫控制情况对比

T0期无癫痫发作患儿119例，其中有116例患儿T1期维持无发作状态，3例患儿T1期出现癫痫复发。T0期有癫痫发作的35例患儿中，13例患儿T1期无癫痫发作；22例仍有癫痫发作，其中替换前后18例患儿癫痫发作频率不变，3例癫痫发作频率增加，1例癫痫发作频率明显减少。T1期无癫痫发作患儿达到129例(83.8%)。T1期癫痫控制率高于T0期，差异有统计学差异($P < 0.05$)，见表1。

表1 T0期与T1期的癫痫发作情况比较

[n=154, 例(%)]

T0期	T1期	
	无癫痫发作	有癫痫发作
无癫痫发作	116(75.3)	3(1.9)
有癫痫发作	13(8.4)	22(14.3)
χ^2 值	72.404	
P值	<0.001	

2.3 替换治疗前后癫痫发作频率的变化

T0期、T1期癫痫发作频率分别为0(0, 0)、0(0, 0)，差异无统计学意义($Z=1.41, P=0.16$)。

2.4 替换治疗有效组与替换治疗无效组单因素分析

与替换治疗有效组比较，替换治疗无效组难治性癫痫患儿比例更高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患儿在性别、年龄、首发年龄、病程、T0期癫痫发作频率、癫痫家族史、影像学异常、多药联合治疗、癫痫发作类型方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 替换治疗有效组与替换治疗无效组单因素分析

项目	替换治疗有效 (n=148)	替换治疗无效 (n=6)	Z值	P值
性别(男/女, 例)	94/54	3/3	-	0.671
年龄[M(P_{25}, P_{75}), 岁]	10.0(8.0, 13.0)	9.5(8.2, 14.0)	-0.066	0.948
首发年龄[M(P_{25}, P_{75}), 岁]	3.8(1.3, 6.7)	4.6(3.0, 10.8)	-1.345	0.179
病程[M(P_{25}, P_{75}), 年]	6.1(4.1, 8.2)	3.5(2.9, 7.0)	-1.592	0.111
T0期癫痫发作频率[M(P_{25}, P_{75}), 次/月]	0.0(0.0, 0.0)	0.1(0.0, 0.6)	-1.585	0.113
癫痫家族史[例(%)]	20(13.5)	0(0.0)	-	1.000
难治性癫痫[例(%)]	19(12.8)	4(66.7)	-	0.005
影像学异常[例(%)]	30(20.3)	1(16.7)	-	1.000
多药联合治疗[例(%)]	114(77.0)	6(100.0)	-	0.339
癫痫发作类型(全面/局灶, 例)	124/24	4/2	-	0.267

2.5 不良反应

替换治疗前仅1例(0.6%)患儿有不良反应,主要是嗜睡;替换治疗后,有3例(1.9%)患儿观察到轻度不良反应,包括嗜睡、易激惹、脾气暴躁。替换治疗后不良反应发生率与替换治疗前比较差异无统计学意义($P=0.623$)。

3 讨论

随着药物专利保护期的结束,仿制药的使用备受关注,其中抗癫痫药物是争议较多的类别之一:一方面可以最大限度的节约医药财政支出,另一方面仿制药与原研药的临床等效性受到质疑。抗癫痫药物的仿制药之争已有十余年历史,随着新一代抗癫痫药物的出现,抗癫痫药物仿制药的安全性及有效性的争论持续存在。最初,抗癫痫药物仿制药替换原研药治疗的部分观察性研究及案例报道提示仿制药替换可升高癫痫复发和发作频率增加的风险^[10-11],甚至可作为癫痫复发的独立危险因素^[12]。2000~2008年间很多医学协会均反对抗癫痫药物仿制药替换治疗^[13]。但越来越多证据提示新一代抗癫痫药物仿制药替换治疗有效且安全,其中LEV的替换与癫痫复发风险降低有关^[12],近几年各专业团体对抗癫痫药物替换的态度有所转变^[14]。2016年美国癫痫协会发布新声明:美国食品药品监督管理局批准的仿制药替代治疗可降低成本,且不影响疗效^[15]。

仿制药疗效主要与药物水溶性、药代动力学、治疗指数有关。英国药物和保健监管局根据以上特性将抗癫痫药物的仿制药分为3类,以帮助医生和患者决定是否更换药品制造商。第1类包括苯妥英、卡马西平等,不建议更换制造商;第2类有丙戊酸盐、拉莫三嗪、吡仑帕奈、奥卡西平、托吡酯等,是否更换制造商基于癫痫发作情况及药物治疗史决定;第3类有LEV、拉考沙胺等,仿制药替代治疗是安全的^[16]。

本研究表明,国产LEV替代进口LEV治疗癫痫患儿有效且安全,仅3例(1.9%)患儿癫痫发作频率增加,3例(1.9%)患儿癫痫复发,替换治疗后的癫痫控制率高于替换前,替换治疗后6个月内癫痫发作频率较基线期无明显差异,说明国产LEV不劣于进口LEV。不良反应均为轻度、一过性的,并不导致停药或换回原研药。

本研究结果与早期国际上关于LEV仿制药替

代治疗结果不完全一致。Chaluvadi等^[10]观察到19.3%的患者癫痫发作频率增加,42.9%的患者最终转回原研药。近年来发表的研究结果均表明LEV仿制药替换治疗前后癫痫发作频率和不良反应发生率比较差异无统计学意义,而且癫痫发作频率增加或癫痫复发的比例相当低^[7-8, 17-21]。不一致的结果可能与不同研究人群的不同特征有关,也可能存在一些混杂因素的影响。首先癫痫发作是不可预测的,替换治疗后短时间内癫痫发作可能会被错误的归因于仿制药,加上部分患者或家属对仿制药的担忧及恐惧引起的反安慰剂效应,可增加患者不良反应的虚假报告。即使不良反应与仿制药替换治疗有关联,但目前证据无法判断是否存在因果关系^[22],因此仿制药替换后出现问题,首先应评估依从性或调整仿制药剂量,而不是立即换回原研药。

本研究发现替换治疗无效患儿中难治性癫痫比例更高,而多药联合治疗与难治性癫痫密切相关。Gha-Hyun等^[8]及Vari等^[20]研究提示LEV多药联合治疗可能与替换治疗后癫痫发作频率增加相关,在一定程度上支持本研究结论。本研究发现,国产LEV替换治疗后有效及无效患儿的年龄无明显差异,这与Gha-Hyun等^[8]研究中替换治疗后癫痫发作频率降低亚组更年轻的结果不符。原因可能与纳入人群特征不同有关,如本研究纳入人群为儿童,而国际上多数LEV仿制药研究人群为成人。

本研究存在局限性。第一,本研究是回顾性队列研究,不可避免存在一定程度的偏倚;第二,本院尚无监测LEV血药浓度的技术手段,无法比较生物利用度的差异;第三,因本研究的参与者大多是控制良好的癫痫患儿,不能推广到癫痫发作控制不良的患儿或成人身上。同时因为相对较小的样本量,可能不足以发现癫痫发作频率方面的差异。因为诊治过程中转换后发生不良事件的患儿数量较少,无法进行分层分析及多元回归分析。

综上,LEV国产仿制药替换原研药进口LEV治疗儿童癫痫是安全有效的,值得推广,但仍需要进行更大规模的随机、双盲、对照、前瞻性研究来证实。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南—癫痫病分册[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(3): 507-523. PMID: 18830435. PMCID: PMC2526377. DOI: 10.2147/ndt.s2937.
- [3] Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 465-468. PMID: 17434101. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70105-9.
- [4] Perucca E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs[J]. *Epilepsia*, 2006, 47 Suppl 5: 16-20. PMID: 17239100. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00871.x.
- [5] Hensler K, Uhlmann C, Porschen T, et al. Generic substitution of antiepileptic drugs—a survey of patients' perspectives in Germany and other German-speaking countries[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(1): 135-139. PMID: 23416284. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.12.029.
- [6] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知国办发〔2019〕2号[J]. *中国制药信息*, 2019(3): 7-10.
- [7] 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: 1-6. PMID: 28363098. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.03.012.
- [8] Gha-Hyun L, Dae SJ. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2018, 60: 127-131. PMID: 29960217. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.06.020.
- [9] 王艳, 赵新利, 谭军, 等. 左乙拉西坦佐治儿童难治性癫痫的疗效[J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30(12): 972-974.
- [10] Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 810-815. PMID: 21426334. PMCID: PMC4500114. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03025.x.
- [11] Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(5): e27. PMID: 21521860. DOI: 10.1345/aph.1P765.
- [12] Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: a nationwide study of prescription data in Germany[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 918-925. PMID: 30298621. DOI: 10.1002/ana.25353.
- [13] Shaw SJ, Hartman AL. The controversy over generic antiepileptic drugs[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2010, 15(2): 81-93. PMID: 22477799. PMCID: PMC3018179.
- [14] Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 365-372. PMID: 26875743. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4.
- [15] Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES position statement on generic substitution of antiepileptic drugs[J]. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(3): 209-211. PMID: 27330454. PMCID: PMC4913860. DOI: 10.5698/1535-7511-16.3.209.
- [16] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug[EB/OL]. (2014-12-11) [2020-10-07]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-new-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products-for-a-particular-drug>.
- [17] Bosak M, Stowik 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. PMID: 28814836. PMCID: PMC5546726. DOI: 10.2147/DDDT.S138270.
- [18] 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 Res*, 2017, 134: 54-61. PMID: 28595756. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.04.017.
- [19] Trimboli M, Russo E, Mumoli L, et al. Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(4): 666-671. PMID: 29322654. DOI: 10.1111/ene.13568.
- [20] Vari MS, Pinto F, Mencaroni E, et al. Safety of overnight switch from brand-name to generic levetiracetam[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(1): 87-91. PMID: 26507620. DOI: 10.1007/s40261-015-0351-1.
- [21] Fanella M, Morano A, Fattouch J, et al. Switch from originator to equivalent drug in the era of generic antiepileptic drugs: study of Keppra versus Eptiram clinical equivalence[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(6): 239-242. PMID: 28976412. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000250.
- [22] Peterson GM. Generic substitution of antiepileptics: need for a balanced view[J]. *CNS Spectr*, 2011, 16(8): 169-175. PMID: 24725557. DOI: 10.1017/S109285291200034X.

(本文编辑: 王颖)