

分类号:

学号: 20212115022

密级: 内部★1年

单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



基于真实世界数据评价美罗培南原研药和仿制 药的有效性及其安全性

学位申请人

骆亭亭

指导教师

于鲁海 主任药师

申请学位类别

药学硕士

专业名称

药学

研究领域

临床药学

所在学院

药学院

中国·新疆·石河子

2024年5月

分类号:

学号: 20212115022

密级: 内部★1年

单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



基于真实世界数据评价美罗培南原研药和仿制 药的有效性及安全性

学位申请人	骆亭亭
指导教师	于鲁海 主任药师
申请学位类别	药学硕士
专业名称	药学
研究领域	临床药学
所在学院	药学院

中国·新疆·石河子

2024年5月

**To evaluate the efficacy and safety of meropenem originator and
generics based on real-world data**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Pharmacy

By

Luo Ting-ting

(Pharmacy)

Dissertation Supervisor: Chief pharmacist Yu Lu-hai

May, 2024

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：骆序序

时间：2024年 5月 16日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：骆序序

时间：2024年 5月 16日

导师签名：于青海

时间：2024年 5月 16日

摘要

目的：基于真实世界研究，在美罗培南临床合理用药的基础上，评价其仿制药和原研药治疗肺部感染患者的有效性和安全性，以期促进临床对美罗培南的合理使用，并为临床用药选择提供参考。

方法：（1）回顾性收集新疆乌鲁木齐市某公立三甲医院 2016 年 11 月至 2020 年 11 月使用美罗培南治疗肺部感染住院患者的病历资料，通过纳排标准，筛选病历；制定美罗培南临床合理应用评价标准并对入选病历评价其用药合理性。（2）收集用药合理患者的真实世界数据，分为原研药组和仿制药组进行研究，采用倾向性评分匹配法（Propensity Score Matching, PSM）均衡组间差异，比较美罗培南仿制药和原研药治疗肺部感染住院患者的有效性和安全性。

结果：（1）根据纳排标准共纳入 1397 例患者，该院用药指征合理率为 92.68%，其中无禁忌症用药情况，适应症指征符合率为 92.68%。用药过程合理率为 75.52%，其中药物选择、给药途径、滴注时间及溶媒均合理；给药剂量指征符合率为 90.48%；有 582 例患者联合用药，其中联合用药指征符合率 97.42%；相互作用指征符合率为 95.06%；实验室检查指征符合率为 91.05%。（2）点评合理的 936 例患者中，其中仿制药组有 629 例，原研药组有 307 例，经 PSM 匹配后，两组各有 251 例患者匹配成功。有效性研究显示：临床有效率（68.6% VS 73.7%， $P=0.419$ ）在仿制组和原研组间差异无统计学意义；细菌清除率（22.3% VS 23.5%， $P=0.969$ ）组间差异无统计学意义；体温降低程度及相关感染指标（CRP、WBC、NEUT%、PCT）组间比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。安全性评价：仿制药组和原研药组患者在使用美罗培南期间不良反应发生率较低，临床表现主要在消化系统，皮肤及其附件次之，组间比较差异无统计学意义；肝功能（ALT、AST、TBIL、ALP）、肾功能（Cr），血液系统（PLT、EOS）指标异常率组间差异均无统计学意义。

结论：（1）该院美罗培南的临床应用整体较为合理，然而在给药剂量，尤其是对于肾功能减退的患者、药物相互作用及实验室检查等方面还需要进一步规范。（2）针对肺部感染患者，注射用美罗培南仿制药的有效性不劣于原研药，两者安全性相当。

关键词：仿制药；原研药；美罗培南；倾向性评分匹配；真实世界研究

Abstract

Object: Based on a real-world study, the efficacy and safety of its generic and originator drugs in the treatment of patients with pulmonary infections were evaluated on the basis of the rational clinical use of meropenem, with a view to promoting the rational use of meropenem in the clinic and providing a reference for the selection of clinical medication.

Methods: (1)Retrospective collection of medical records of hospitalized patients using meropenem to treat lung infections in a public tertiary hospital in Urumqi City, Xinjiang, from November 2016 to November 2020, and screening of the medical records through the nano-sorting criteria; development of evaluation criteria for the rational application of meropenem in the clinic and evaluation of the reasonableness of its use on the selected medical records. (2)Real-world data of medication-justified patients were collected and divided into originator and generic groups for the study, and propensity score matching (PSM) was used to equalize the differences between the groups and to compare the efficacy and safety of meropenem generic and originator in the treatment of hospitalized patients with pulmonary infections.

Results: (1)A total of 1,397 patients were included according to the NAE criteria, and the rationality rate of the indications for medication in this hospital was 92.68%, in which there was no contraindication to medication, and the compliance rate of the indications for indications was 92.68%. The rationality rate of the medication process was 75.52%, in which the drug selection, route of administration, drip time and solvent medium were all reasonable; the compliance rate of the dosage indications was 90.48%; there were 582 patients with co-medication, in which the compliance rate of the co-medication indications was 97.42%; the compliance rate of the interaction indications was 95.06%; and the compliance rate of the laboratory test indications was 91.05%. (2)Of the 936 patients with reasonable points, 629 were in the generic group and 307 in the originator group, and after PSM matching, 251 patients were successfully matched in each of the two groups. The effectiveness study showed that: the difference in clinical effectiveness rate (68.6% vs. 73.7%, $P=0.419$) was not statistically significant between the generic group and the originator group; the difference in bacterial clearance rate (22.3% vs. 23.5%, $P=0.969$) was not statistically significant between the groups; the difference in the degree of temperature reduction and the related indicators of infection (CRP, WBC, NEUT%, PCT) between the groups was not statistical significance ($P>0.05$). Safety evaluation: the incidence of adverse reactions during the use of meropenem was low in the generic group and the original drug group, and the clinical manifestations were mainly in the digestive system, followed by the skin and its adnexes, and the difference between the groups was not statistically significant; the differences in the rates of abnormalities of the indicators of liver function (ALT,

AST, TBIL, ALP), renal function (Cr), and the hematological system (PLT, EOS) were not statistically significant between the groups.

Conclusions: (1)The overall clinical use of meropenem in this hospital is reasonable, however, further standardization is needed in terms of the dosage to be administered, especially for patients with reduced renal function, drug interactions and laboratory tests. (2)In patients with pulmonary infections, the effectiveness of generic meropenem for injection was not inferior to that of the originator, and both had comparable safety profiles.

Key words: Generic drug; Original research drug; Meropenem; Propensity score matching; real-world study

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
中英文主要符号表.....	VI
第1章 绪论.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.1.1 肺部感染治疗现状.....	1
1.1.2 美罗培南简介.....	1
1.1.3 美罗培南上市情况.....	2
1.2 原研药和仿制药概述.....	3
1.2.1 原研药和仿制药简介.....	3
1.2.2 国内外研究现状.....	5
1.3 临床研究方法.....	7
1.4 本论文的结构安排与技术路线图.....	8
1.4.1 本论文的结构安排.....	8
1.4.2 技术路线图.....	9
第2章 美罗培南临床使用合理性评价与分析.....	10
2.1 资料和方法.....	10
2.1.1 数据来源.....	10
2.1.2 研究对象.....	11
2.1.3 研究方法.....	11
2.2 研究结果.....	14
2.2.1 患者入组情况.....	14
2.2.2 患者基本病史资料.....	14
2.2.3 美罗培南临床应用科室分布.....	15
2.2.4 美罗培南应用性合理评价结果.....	16
2.3 讨论.....	18
2.4 小结.....	20
第3章 美罗培南原研药和仿制药治疗肺部感染有效性及安全性评价.....	21
3.1 资料与方法.....	21
3.1.1 数据来源.....	21

3.1.2 研究对象	21
3.1.3 信息收集	21
3.1.4 评价指标	22
3.1.5 统计学方法	24
3.2 研究结果	25
3.2.1 仿制药组和原研药组基线特征	25
3.2.2 倾向性评分匹配结果	29
3.2.3 有效性评价结果	33
3.2.4 安全性评价结果	36
3.3 讨论	39
3.4 小结	41
第4章 全文总结和展望	42
4.1 全文总结	42
4.1.1 本研究创新点	42
4.1.2 本研究局限性	43
4.2 展望	43
参考文献	44
附录	51
致谢	52
作者简介	53
石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表	54

中英文主要符号表

英文缩写	英文全名	中文全名
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
AUC	Area under the concentration time curve	药时曲线下面积
Cmax	Maxium Concentration	药峰浓度
RCT	Randomized Controlled Trial	随机对照试验
RWS	Real World Study	真实世界研究
RWD	Real World Data	真实世界数据
DHP-1	Dehydropeptidase I	肾脱氢肽酶-1
PBP	Penicillin-binding Protein	青霉素结合蛋白
PK/PD	Pharmacokinetics / Pharmacodynamics	药代动力学/药效学
MIC	Minimal Inhibitory Concentration	最低抑菌浓度
ALT	Alanine Aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate Aminotransferase	天冬氨酸氨基转移酶
CRP	C-reactive Protein	C 反应蛋白
Cr	Creatinine	肌酐
HIS	Hospital Information System	医院信息系统
NEUT	Neutrophile Granulocyte	中性粒细胞
PCT	Procalcitonin	降钙素原
PSM	Propensity Score Matching	倾向性评分匹配
PLT	Platelet Count	血小板计数
TBiL	Total Bilirubin	总胆红素
WBC	White Blood Cell	白细胞
CHPS	China Hospital Pharmacovigilance system	中国医院药物警戒系统
CER	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae	耐碳青烯类肠杆菌科细菌
EOS	Eosinophi	嗜酸性粒细胞

第1章 绪论

1.1 研究背景

1.1.1 肺部感染治疗现状

肺部感染是呼吸系统常见疾病之一，通常由多种病原体引起，尤其在肺气道和肺泡腔等肺部实质炎症中更为常见^[1]。该疾病可导致气管黏膜发生炎症反应，进而引发明显的充血与水肿现象。对于部分患者而言，气道分泌物的持续增多还可能阻塞呼吸系统，从而加剧肺部感染的程度，对患者的健康构成严重威胁。近年来抗菌药物的滥用导致肺部感染的致病菌对头孢菌素类、喹诺酮类等抗菌药物产生了较强的耐药性^[1,2]。因此，选用高效且安全的抗菌药物对患者进行治疗显得尤为重要。

碳青霉烯类抗菌药物属于 β -内酰胺类抗生素，对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均具有抗菌活性，目前已成为临床治疗肺部感染的主要药物之一^[3]。美罗培南作为第二代碳青霉烯类抗菌药物，凭借其广泛的抗菌谱、强大的抗菌活性以及对 β -内酰胺酶的稳定性，已成为多重耐药菌感染、院内混合性感染、产酶菌感染的首选治疗药物^[4,5]。在治疗肺部感染方面，特别是重症肺部感染方面，美罗培南的疗效优势尤为显著^[6]。

1.1.2 美罗培南简介

美罗培南于19世纪20年代问世，是一种广谱 β -内酰胺类抗生素，属于第二代碳青霉烯类药物。与其他碳青霉烯类药物相比，美罗培南在其母核1 β 位添加了一个甲基，此结构具有保护作用，可以防止人体肾脱氢肽酶-1（DHP-1）的水解，因此不需要添加肾脱氢肽酶抑制剂^[7,8]。美罗培南具有穿透大多数革兰阳性和革兰阴性菌细胞壁的能力，与常见的青霉素类药物作用机制类似，它通过与青霉素结合蛋白（PBP）结合，抑制了肽聚糖（细菌细胞壁的主要成分）的交联，导致细菌细胞壁的裂解，使得细菌失去了细胞壁的保护作用并且抑制了新的细胞壁合成，从而发挥了强大的抗菌作用^[9,10]。美罗培南是一种广谱、强效的半合成碳青霉烯类抗菌药物，对许多不同类型的细菌都具有强大的抗菌活性，可对抗多种细菌，包括需氧的革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌。这也使其成为治疗院内混合性感染、多重耐药菌感染以及产酶菌感染的首选药物^[11,12]。临床研究已证实^[13]，对于肺部感染，特别是重症肺部感染，美罗培南能够有效地清除致病菌，进而缩短患者的住院时间，有助于改善患者的预后。因此，美罗培南在治疗肺部感染上的应用前景广阔，具有重要的临床价值和市场潜力^[6]。

美罗培南是一种亲水性药物，经静脉给药后能够迅速渗透到大多数组织和体液（包括脑脊液和胆汁）^[14,15]。美罗培南与血浆蛋白结合率约为 2%，该药主要通过肾小球滤过经肾脏排泄，其中约 70% 的药物以原型形式经肾脏排出^[16]。因此，对于肾功能不全的患者，需要根据其肌酐清除率对给药剂量和频次进行适当的调整。美罗培南在肺泡中的浓度较高，约为血浆中药物浓度的 61.8%^[17]。肝功能受损对美罗培南的药代动力学影响并不显著。作为一种时间依赖性抗菌药物，美罗培南的 PK/PD 参数要求血药浓度维持在最低抑菌浓度（MIC）以上的时间（%T>MIC）需达到 40% 以上，才能发挥出最佳的抗菌作用^[18]。美罗培南与其他药物相似，也存在一些潜在的副作用。Norrby S N^[19]等人回顾性分析结果表明，在 4872 名接受美罗培南治疗的患者中，常见的不良事件包括腹泻（2.3%）、皮疹（1.4%）和恶心/呕吐（1.4%）；而相关实验室不良事件则主要包括血小板增多症（1.6%）和肝酶升高（1.5%~4.3%）。另一项针对超过 6000 名严重细菌感染的住院患者的研究数据显示，与美罗培南使用相关的最常见不良事件包括心律失常、皮疹、恶心和呕吐，但每一项不良事件的发生概率都不超过 3%^[20]。叶婷^[21]等人对美罗培南的不良反应个案报道进行荟萃分析，结果显示，主要临床表现集中于肝功能、肾功能及血液系统异常。总的来说，美罗培南对多数患者具有良好的安全性和耐受性。

临床研究显示，美罗培南在治疗多种感染性疾病方面的总体疗效达到 86.2%^[22]。对于常由需氧和厌氧菌联合引起的腹腔感染或腹膜炎，美罗培南在手术期、受伤或某些疾患（如阑尾炎等）过程中有效率达 91%~100%，细菌清除率为 84%~95%^[23]。对于原发和并发的尿道感染，美罗培南的表现与亚胺培南 / 西司他丁和头孢他啶（单用或合用）作用相似，美罗培南的有效率为 97%，而亚胺培南则为 90%，对患者 4~6 周的随访中，美罗培南的巩固率达到 81%，而亚胺培南则为 78%^[23]。针对儿童的各种感染，对约 700 名年龄在 1 个月~12 岁的儿童进行了随访，包括下呼吸道感染、尿道感染、腹腔感染和皮肤感染以及败血症等患者，应用美罗培南的有效率达到了 98%，细菌清除率超过 89%^[23]。此外，美罗培南在治疗由革兰阳性和革兰阴性菌引起的嗜中性粒细胞减少症发热方面的 $1\text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$ 疗效与 $2\text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$ 头孢他啶相当^[22]。美罗培南能够穿过血脑屏障进入脑脊液，对于细菌性脑膜炎的患者，有效率达到了 98%^[22]。在治疗严重下呼吸道感染方面，美罗培南的痊愈率为 71.05%，有效率为 92.11%，细菌清除率为 86.11%，表明美罗培南在治疗重度下呼吸道感染方面效果良好，并对下呼吸道致病菌具有一定的清除效果^[24,25]。因此，美罗培南在临床抗感染治疗中发挥着重要的作用。

1.1.3 美罗培南上市情况

美罗培南，自 80 年代由 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd 公司开始研发，原研美罗培南（英文商品名 Mepem）最初于 1994 年在意大利上市，随后在 100 多个国家得到

广泛的应用。1999年，原研美罗培南（商品名美平）首次进入中国市场，至今在国内已上市使用20余年。而国内首仿是由浙江海正药业股份有限公司完成并于1998年上市^[26]。目前，注射用美罗培南已被纳入国家医保目录乙类品种。国内已有十多家企业获得了仿制美罗培南的生产批件，包括海正药业股份有限公司、山东罗欣药业集团股份有限公司、石药集团欧意药业有限公司等知名企业。在国内市场，美罗培南只有粉针剂一种剂型，但有250 mg、500 mg和1000 mg三种规格供临床选择。随着多家企业的加入和不同规格产品的推出，美罗培南在国内市场的竞争也日益激烈。浙江海正药业股份有限公司生产的注射用美罗培南（海正美特）作为国内较早开发的产品之一，已通过仿制药质量和疗效一致性评价。

1.2 原研药和仿制药概述

近年来，得益于国家政策的持续推动，仿制药行业已呈现出强劲的发展动力与潜力。2015年8月，国务院发布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[27]，该政策旨在推动对已上市的仿制药进行分阶段质量一致性评价，以保证其与原研药在质量和疗效方面一致。2018年4月，国务院印发的《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》^[28]，该文件提出了一系列措施来促进仿制药研发、提升其质量和疗效，以及提高药品供应保障能力。2019年1月国务院印发《关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》^[29]，标志着国家组织的药品集中带量采购试点工作的正式启动，该试点方案的主要目标是促进仿制药市场的竞争、降低药品价格，提升国内医疗资源的利用效率。在集采政策中，将通过一致性评价的仿制药纳入遴选范围，这不仅有助于促进仿制药市场的竞争，还能有效地过滤掉低价劣质的仿制药^[30]。

1.2.1 原研药和仿制药简介

原研药是指原创性的新药，需要经过严格的临床试验才能获准上市，通常具有较高的研发成本和较长的研发周期^[31]。1983年美国《药品价格竞争及专利回复法》首次提到仿制药，仿制药是指在活性成分、剂量、效力、安全性、质量、功能、指示以及适应症等主要方面与原研药保持一致的药品^[32, 33]。为了确保药品的安全性和有效性，FDA要求仿制药必须与原研药体外药理学等效并且在体内具有生物等效性^[34]。

仿制药与原研药之间的区别主要体现在以下几个方面：首先在审批流程上，原研药上市要经过长期的研发、临床前研究和注册环节，上市后还有更广泛的IV期观察，这些都为其提供了临床疗效数据的支撑。相比之下，仿制药的注册申报流程相对简单，在上市前并不需要进行大规模的临床试验，其生物等效性数据仅来源于少量健康受试者。

这导致了仿制药缺乏有力的临床疗效数据支撑,从而使得仿制药与原研药的疗效差异难以预测^[35]。

在评价指标方面,仿制药的一致性评价主要包括药学等效性研究和生物等效性研究,其中生物等效性作为仿制药评审的关键步骤,是通过生物利用度来确定的^[36],生物利用度的主要衡量指标是药物在血浆浓度-时间曲线下的面积(Area under the plasma concentration-time curve, AUC)和达到的最高血药浓度(Maximum plasma concentration, C_{max})。生物等效性评价标准,仿制药与参考药物的AUC和C_{max}的数据进行对数转换,进行方差分析与双单侧t检验处理,若受试制剂AUC的90%置信区间在参比制剂80%至125%范围内,才被认定为生物等效^[37]。但值得注意的是,这一区间范围意味着同一种药物的两种属型之间的生物利用度参数可能存在高达45%的差异,而这可能导致不同的疗效或不良反应^[38,39]。对于治疗窗窄的药物,血药浓度的微小差异就可能对疗效或不良反应上的明显差异^[39]。有研究报道^[40,41],从原研卡马西平转换到仿制卡马西平后,其毒性增加了3倍。然而,药学等效性和生物等效性在一致性评价中存在一定的局限性,二者是否能够反映临床等效性仍存在争议^[39,42]。目前,我国的一致性评价是以健康受试者药动学参数为终点的生物等效性试验,只能间接预测药物的临床效果并不能完全消除患者及医务工作者的疑虑^[43,44]。随着药品集采常态化开展,部分药物的降价幅度较大,使不少医务工作者对仿制药的质量、疗效及安全性存在疑虑,部分医务工作者倾向于为患者优先开具价格较高的原研药^[45,46]。

在其他领域的评价中,发现原研药和仿制药在质量方面存在一定的差异,这种不同是由多个因素共同决定的^[47]。仿制药与原研药相比,所用的赋形剂不同,这些赋形剂为非活性成分,主要用于改善药物性能、简化制剂工艺,提高制剂的质量和稳定性。但赋形剂的种类和数量可能对药物疗效产生一定的影响,可通过改变药物的性能如硬度、崩解时限和溶解度,从而影响药物生物利用度。如从海正美特和美平的说明书可以看到:

- (1) 性状不同,美平是白色至淡黄色结晶性粉末,而海正美特是白色至微黄色粉末;
- (2) 贮藏条件不同,美平可以在密闭、室温(10~30℃)保存,而海正美特需要在密闭、在阴凉(避光并不超过20℃)干燥处保存;
- (3) 包装不同,美平使用西林瓶包装,而海正美特使用低硼硅管制注射剂瓶;
- (4) 有效期不同,美平的有效期为36个月,而海正美特只有24个月;
- (5) 执行标准不同,美平根据进口药品注册标准jx20160020生产,而海正美特按照《中国药典》2015年版二部生产,这些差异也可能影响药品的疗效。