

恩替卡韦仿制药与原研药治疗慢性乙型肝炎的临床有效性和安全性 meta 分析

高扬¹, 雷文娟^{2,3}, 田敏^{2,3}, 田金徽⁴, 孟敏^{2,3,5}, 葛斌^{1,2,3*} (1.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2.甘肃省药品临床综合评价技术中心, 兰州 730099; 3.甘肃省人民医院药剂科, 兰州 730099; 4.兰州大学循证医学中心, 兰州 730000; 5.甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 目的 评价恩替卡韦原研药与仿制药治疗慢性乙型肝炎的临床有效性及安全性。方法 系统梳理国内外相关文献, 对恩替卡韦的有效性和安全性开展评价。采用定性、定量相结合的方式评价分析。结果 Meta 分析结果显示, 仿制恩替卡韦与原研恩替卡韦相比, 用药 12 周及 48 周后, 其 HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率、血清 HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转换率、HBeAg/HBeAb 血清转换率及不良反应发生率均无统计学意义。不同疗程的亚组分析显示, 各项指标的差异均无统计学意义。结论 本研究结果显示, 从临床有效性和安全性考虑, 恩替卡韦仿制药和原研药并无明显差异。但受限于纳入文献质量和数量, 仍需大样本、多中心的 RCT 来证实该结论。

关键词: 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 仿制药; 有效性; 安全性; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)17-2446-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230598

引用本文: 高扬, 雷文娟, 田敏, 等. 恩替卡韦仿制药与原研药治疗慢性乙型肝炎的临床有效性和安全性 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(17): 2446-2454.

Meta-analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Generic and Original Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B

GAO Yang¹, LEI Wenjuan^{2,3}, TIAN Min^{2,3}, TIAN Jinhui⁴, MENG Min^{2,3,5}, GE Bin^{1,2,3*} (1.College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2.Gansu Provincial Drug Clinical Comprehensive Evaluation Technology Center, Lanzhou 730099, China; 3.Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730099, China; 4.Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5.College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy and safety of original and generic entecavir(ETV) in the treatment of chronic hepatitis B. **METHODS** Domestic and foreign literatures were systematically reviewed to evaluate the efficiency and safety. Qualitative combined with quantitative methods were used to evaluate and analyze. **RESULTS** Meta-analysis results showed that there were no significant differences in HBV-DNA negative conversion rate, ALT normalization rate, serum HBeAg negative conversion rate, HBeAg serum conversion rate, HBeAg/HBeAb serum conversion rate and incidence of adverse reactions between generic and original ETVs after 12 and 48 weeks of medication. Subgroup analysis of different treatment courses showed no statistical significance in each index. **CONCLUSION** The results of this study shows no significant differences between the two drugs in terms of clinical efficacy and safety considerations. However, limited by the quality and quantity of included literature, a large sample and multicenter RCT is still needed to confirm the conclusion.

KEYWORDS: entecavir; chronic hepatitis B; generic; efficacy; safety; meta-analysis

慢性乙型肝炎是影响人类健康的全球重大公共卫生问题。根据世界卫生组织的报道, 全球约有 2.57 亿人感染慢性乙型肝炎病毒(HBV), 目前中国慢性肝炎感染人数>7 000 万人, 其中慢性乙型肝炎患者数高达 2 000~3 000 万例, 慢性乙型肝炎是严重危害国人健康的疾病之一^[1]。抗病毒治疗

是 HBV 感染治疗的关键, 其主要目的是持续抑制病毒复制, 预防其进一步发展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌。

恩替卡韦(entecavir, ETV)因其起效迅速、高效抑制病毒且耐药性低等特点逐渐成为指南推荐治疗慢性乙型肝炎的首选用药之一^[2]。多项研究表

基金项目: 2021 年度甘肃省卫生健康委员会委托课题

作者简介: 高扬, 男, 硕士生 E-mail: 18182832187@163.com

*通信作者: 葛斌, 男, 主任药师 E-mail: gjy0630@163.com

明, ETV 治疗乙肝早期抗原(HBeAg)阳性、HBeAg 阴性或拉米夫定顽固性患者具有优越的疗效和安全性, 并具有较低的耐药性和成本效益^[3-4]。ETV 于 20 世纪 90 年代被研制开发, 2005 年在美国经批准上市, 2006 年被引进中国销售。此后, 陆续有 ETV 仿制药制剂上市。2012 年国务院发布的“十二五”规划中首次提出要分期、分批开展仿制药一致性评价, 提高仿制药的质量和疗效, 以期遴选更多经济且高效的药品实现原研替代^[5]。目前, 已有多种 ETV 仿制药制剂通过一致性评价, 且关于 ETV 的体外理化性质和溶出度研究以及体内生物等效性研究的一致性评价较多, 多项研究结果证实 ETV 仿制药在这些方面与原研药有着良好的一致性^[6-7]。但针对其临床应用的等效性未知且存在研究空白, 临床疗效和安全性的系统评价尚未见报道。因此, 本研究基于 meta 分析结果针对 ETV 仿制药的临床疗效及安全性开展一致性评价工作, 旨在为临床医师和患者选择 ETV 仿制药提供充分的证据。

1 资料与方法

1.1 评价维度及证据来源

本研究的评价维度包括有效性、安全性。采用 meta 分析评价有效性、安全性。

1.2 meta 分析

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准: ①研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。语种限定为中英文。②研究对象为慢性乙型肝炎患者, 诊断符合中国 2019 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1], 各组患者性别、年龄、病程等不限。③干预措施为仿制药组患者服用 ETV 仿制药(国产), 原研药组患者服用 ETV 原研药(进口)。④结局指标: 参照《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年)中的实验室指标确定本研究的主要结局指标, 参照 RCT 研究补充次要结局指标。主要结局指标为 HBV-DNA 阴转率: 主要用于评估 HBV 感染者病毒复制水平, 是抗病毒治疗适应证选择及疗效判断的重要指标; ALT 复常率: 可在一定程度上反映肝细胞损伤程度, 特别是长期病毒抑制患者 ALT 升高, 应进一步分析原因; 血清 HBeAg 阴转率: 既往 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 消失; HBeAg 血清转换率: 既往 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 消失, 抗-HBe 出现。次要结局指标为 HBeAg/HBeAb 血清转换率; 不良反应发生率。

排除标准: ①不符合纳入标准; ②重复发表的文献; ③数据不全或无法获得全文; ④发表类

型不符, 例如短篇报道、会议论文等。

1.2.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、CNKI、WanFang Data 和 CBM 数据库, 纳入 ETV 原研药与仿制药治疗慢性乙型肝炎的 RCT, 检索时限均从建库至 2022 年 4 月, 并追溯纳入研究的参考文献。检索采用主题词与自由词相结合的方式。英文检索词包括: “entecavir” “Baraclude” “ETV” “RCT” “randomized controlled trials” “random trial” “Clinical Trials, Randomized” “Controlled Clinical Trials, Randomized” “Trials, Randomized Clinical”。中文检索词包括: “恩替卡韦” “随机”。

1.2.3 文献筛选和资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取信息并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读题目和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文以确定是否纳入。提取信息包括: ①纳入研究的基本信息: 研究题目、第一作者、研究类型; ②研究对象的基线特征和干预措施; ③研究的疗程; ④所关注的结局指标及其测量数据; ⑤仿制药厂家; ⑥偏倚风险评价的关键要素。

1.2.4 纳入研究的偏倚风险评价 由 2 名研究者根据 ROB 工具(Cochrane risk of bias tool)独立评价纳入研究的偏倚风险^[8]。

1.2.5 统计分析 使用 RevMan5.4 软件进行 meta 分析。对于计数资料采用风险差异(risk difference, RD)表示结局指标的效应量, 同时给出各效应量 95% 的置信区间(confidence interval, CI), 认为 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, meta 分析结果采用森林图表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha = 0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性大小($I^2 < 25\%$: 低异质性; $I^2 = 25\% \sim 50\%$: 中度异质性; $I^2 > 50\%$: 高异质性)。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型; 反之, 则采用随机效应模型。Meta 分析的水准设为 $\alpha = 0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。采用 Begg's 检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 11 444 篇, 经过筛选重复文献、阅读标题摘要、阅读全文后, 最终纳入 27 篇 RCT^[9-35], 包括 2 778 例慢性乙型肝炎患者。文献筛选流程及结果见图 1。

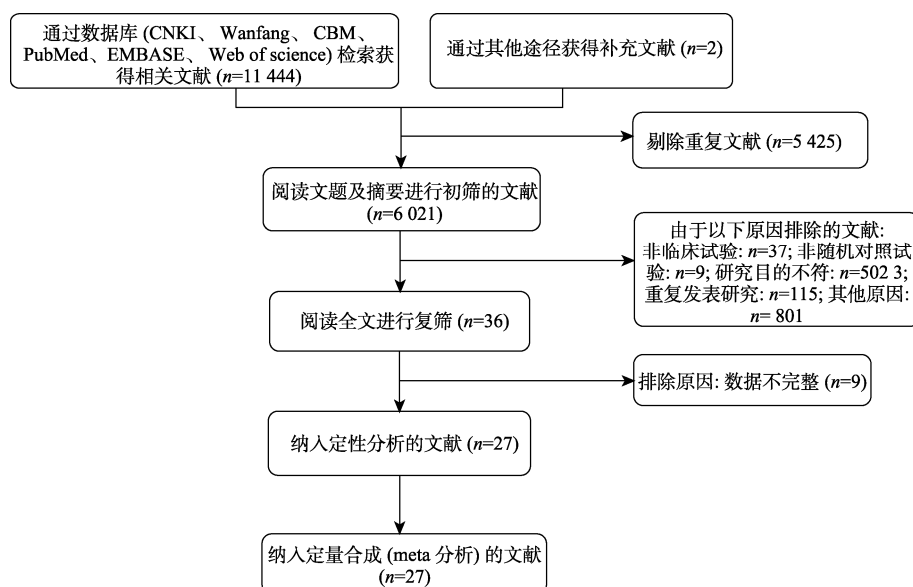


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of the selection process of literature

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评估结果

2.2.1 基本特征 纳入研究均报告了 ALT 复常率；26 项研究报告了 HBV-DNA 阴转率；18 项研究报告了血清 HBeAg 阴转率；3 项研究报告了 HBeAg 血清转换率；6 项研究报告了 HBeAg/HBeAb 血清转换率；20 项研究报告了不良反应发生率。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2.2 偏倚风险评估结果 5 项研究^[19-20,25,28,34]详细报告了随机序列产生方法，未报告研究占比 81.5%；6 项研究^[10-11,20,28-30]采用了双盲，盲法不充分占比 77.8%；23 项研究^[9-10,12-19,21-24,26-32,34-35]结局数据完整；4 项研究^[11,28,33,35]存在其他偏倚；所有研究均不清楚分配隐藏、结局评价的盲法和选择性报告偏倚。纳入研究的质量评价结果见图 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 HBV-DNA 阴转率 26 项研究^[9-11,13-35]报告

了 HBV-DNA 阴转率。结果显示，12 周时仿制药比原研药的 HBV-DNA 阴转率低 2%，差异无统计学意义 $[RD=-0.02, 95\%CI(-0.07, 0.02)]$ ，24 周时仿制药和原研药的 HBV-DNA 阴转率一致，差异无统计学意义 $[RD=0.00, 95\%CI(-0.04, 0.04)]$ ，48 周时仿制药比原研药的 HBV-DNA 阴转率低 1%，差异无统计学意义 $[RD=-0.01, 95\%CI(-0.05, 0.02)]$ 。结果见图 3。

2.3.2 HBeAg 阴转率 18 项研究^[10-11,13,15,17,19-25,28-29,31-33,35]报告了 HBeAg 阴转率。结果显示，12 周时仿制药比原研药的 HBeAg 阴转率高 1%，差异无统计学意义 $[RD=0.01, 95\%CI(-0.04, 0.05)]$ ，24 周时仿制药比原研药的 HBeAg 阴转率低 1%，差异无统计学意义 $[RD=-0.01, 95\%CI(-0.05, 0.03)]$ ，48 周时仿制药比原研药的 HBeAg 阴转率低 1%，差异无统计学意义 $[RD=-0.01, 95\%CI(-0.06, 0.04)]$ 。结果见图 4。

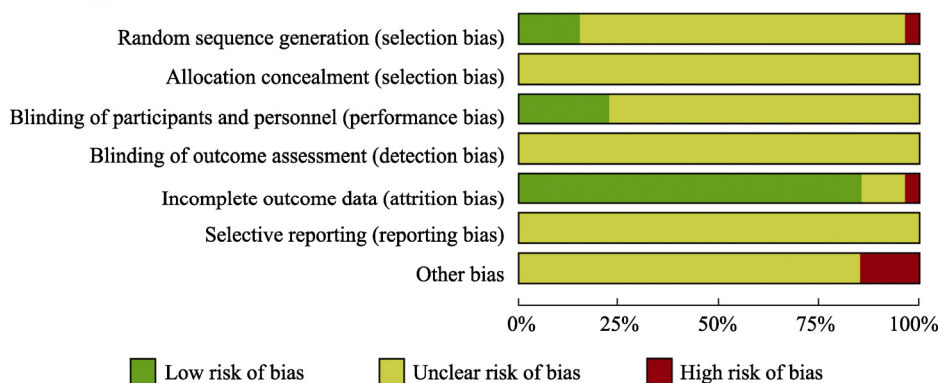


图 2 RCT 的质量评价结果

Fig. 2 Results of RCT quality evaluation

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included RCTs

纳入研究	n/例		性别(男/女)/例		平均年龄/岁		厂家		干预措施	疗程/周	结局指标
	G	B	G	B	G	B	G	B			
丁晋彪 2010	80	40	62/18	32/8	32.61±9.39	36.20±9.34	解放军第三〇二医院制剂室	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑤⑥
丁毅 2014	25	25	14/11	13/12	34.20±3.3	33.60±3.5	苏州东瑞制药有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	24	②⑥
付彦超 2017	50	50	26/24	28/22	34.80±8.6	35.50±8.0	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	24	①②③⑥
侯爱芳 2015	55	30	—	—	18~65		苏州东瑞制药有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	4, 12, 24, 48	①②③⑥
冯剑春 2012	48	32	—	—	28~65		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑤⑥
冯霞 2016	49	49	26/23	27/22	35.91±2.83	35.27±2.34	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②
叶乃树 2017	15	15	11/4	12/3	30.79±8.78	30.95±8.41	福建广生堂药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 36, 48	①②③
吕春 2012	35	30	—	—	18~60		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	4, 12, 24, 48	①②③⑥
张建春 2012	30	30	—	—	31.23±8.27		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑥
徐京杭 2013	108	110	85/23	82/28	31.46±9.56	32.16±8.86	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③④⑥
朱姗姗 2010	34	31	—	—	36.89±14.59		解放军第三〇二医院制剂室	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	48	①②③④⑥
李春娇 2014	29	29	19/10	21/8	32.60±9.35	36.10±9.33	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑤⑥
李超群 2012	54	56	32/22	33/23	39.00±5.00	38.00±5.00	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③
李青 2011	23	23	—	—	36.89±14.59		江西青峰药业有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24	①②③④
杨国亚 2011	52	26	40/12	17/9	31.61±8.39	34.18±9.23	连云港正大天晴医药	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑤⑥
杨智刚 2012	40	39	—	—	31~63		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②⑤⑥
毕丽霞 2013	45	45	—	—	29~64		—	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②⑤
王建芳 2013	28	28	—	—	—	—	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 36, 48	①②③⑥
王艳 2016	78	78	58/20	56/22	41.50±15.80	42.20±14.60	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48, 96, 144	①②③⑥
程辉 2013	35	35	18/17	20/15	31.61±8.39	34.18±9.23	连云港正大天晴医药	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②③⑥
谢益明 2012	140	100	—	—	20~64		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	48	①②⑥
贺爱辉 2019	55	55	—	—	55.20±8.60		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	12, 24, 48	①②⑥
陆永安 2013	40	40	—	—	17~59		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	48	①②③⑥
陈松 2019	55	55	35/20	32/23	36.80±2.40	37.20±2.50	—	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	48	①②
陈红鸽 2011	150	150	98/52	114/36	45	42.5	解放军第三〇二医院制剂室	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	24, 48	①②③⑥
鞠俊玲 2018	60	60	—	—	62.30±7.60		江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	4, 12, 24, 36, 48	①②⑥
项时昊 2013	22	22	16/6	15/7	34.12±7.40	35.69±8.13	江苏正大天晴药业股份有限公司	中美上海施贵宝制药有限公司	G、B 均为 0.5 mg·d ⁻¹	48	①②

注: G—仿制药组; B—原研药组。①—HBV-DNA 阴转率; ②—ALT 复常率; ③—血清 HBeAg 阴转率; ④—HBeAg 血清转换率; ⑤—HBeAg/HBeAb 血清转换率; ⑥—不良反应发生率。

Note: G—generic group; B—original group. ①—HBV-DNA negative conversion rate; ②—ALT complex rate; ③—HBeAg negative conversion rate; ④—HBeAg serum conversion rates; ⑤—HBeAg/HBeAb serum conversion rates; ⑥—incidence of adverse reactions.

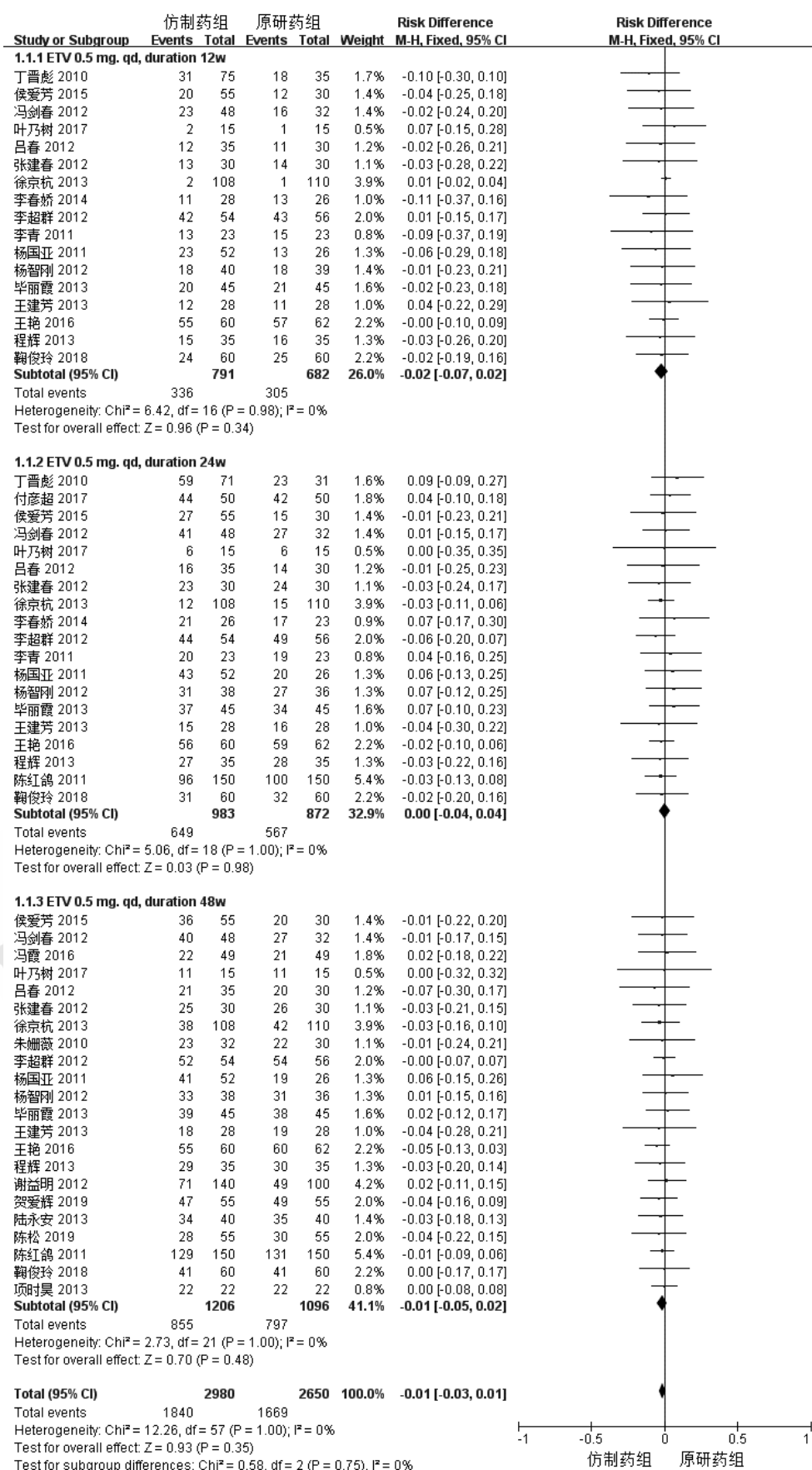


图 3 2 组患者 HBV-DNA 阴转率比较的森林图

Fig. 3 Forest plot comparing HBV-DNA negative conversion rate between two groups of patients

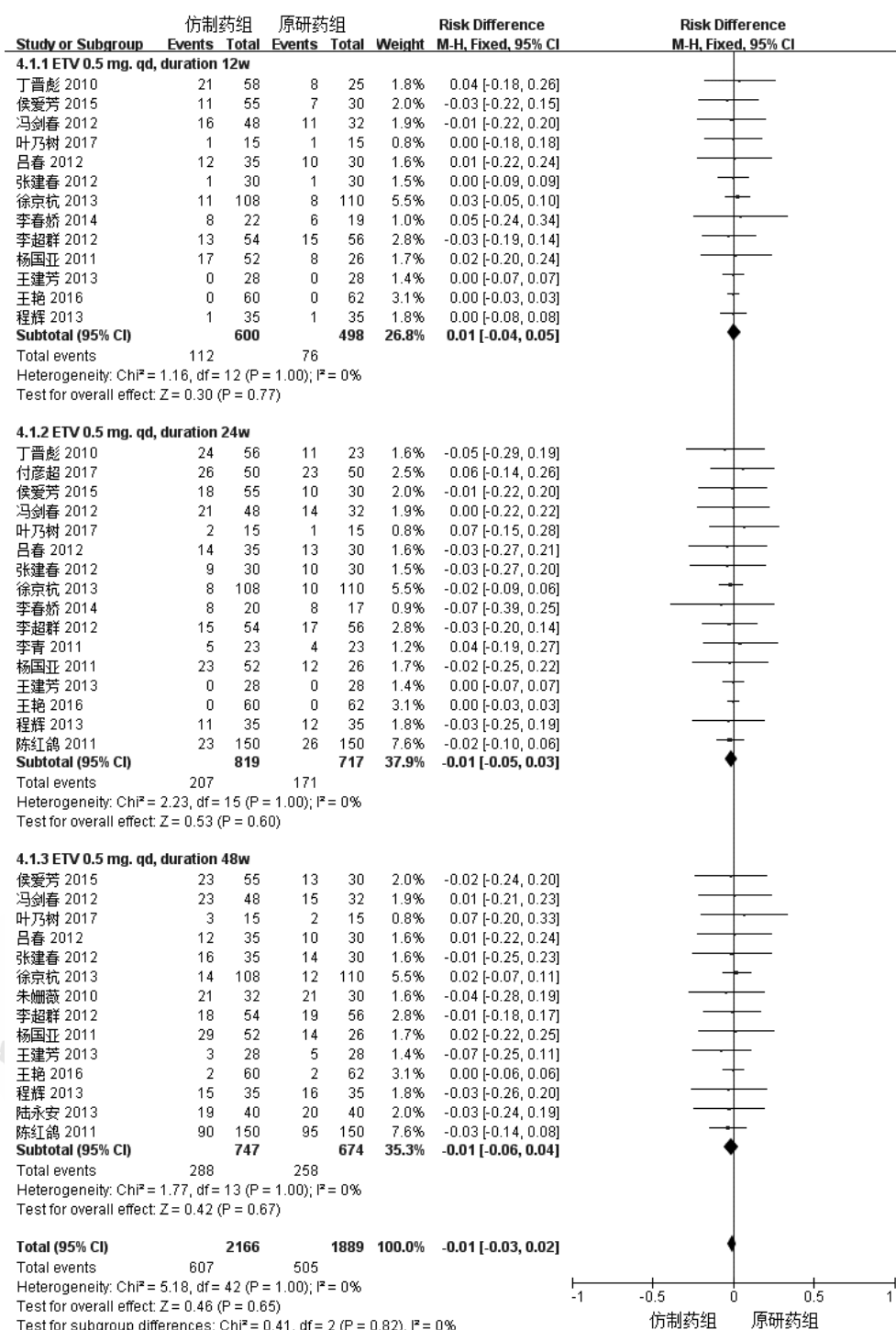


图 4 2 组患者 HBsAg 阴转率比较的森林图

Fig. 4 Forest plot comparing HBsAg negative conversion rate between two groups of patients

2.3.3 ALT 复常率 27 项研究^[9-35]均报告了 ALT 复常率。结果显示,12 周时仿制药比原研药的 ALT 复常率高 2%,差异无统计学意义[RD=0.02, 95%CI (-0.02, 0.06)], 24 周时仿制药比原研药的 ALT 复常率高 1%,差异无统计学意义[RD=0.01, 95%CI (-0.02, 0.04)], 48 周时仿制药比原研药的 ALT 复常率高 1%,差异无统计学意义[RD=0.01, 95%CI

(-0.01, 0.04)]。结果见表 2。

2.3.4 HBsAg 血清转换率 共 3 项研究^[21,28,33]报告了 HBsAg 血清转换率。结果显示, 24 周时仿制药比原研药的 HBsAg 血清转换率高 2%, 差异无统计学意义[RD=0.02, 95%CI(-0.04, 0.09)], 48 周时仿制药比原研药的 HBsAg 血清转换率高 2%, 差异无统计学意义[RD=0.02, 95%CI(-0.05, 0.09)]。

结果见表 2。

2.3.5 HBeAg/HBeAb 血清转换率 共 6 项研究^[9,11,13,20,29-30]报告了 HBeAg/HBeAb 血清转换率。结果显示,12 周时仿制药比原研药的 HBeAg/HBeAb 血清转换率低 3%,差异无统计学意义[RD=-0.03, 95%CI(-0.09, 0.03)],24 周时仿制药比原研药的 HBeAg/HBeAb 血清转换率低 1%,差异无统计学意义[RD=-0.01, 95%CI(-0.08, 0.06)],48 周时仿制药比原研药的 HBeAg/HBeAb 血清转换率低 0.5%,差异无统计学意义[RD=-0.005, 95%CI(-0.09, 0.08)]。结果见表 2。

2.3.6 不良反应发生率 本研究中,共 20 项研究^[10-13,15-18,20,22-25,27-30,32-33,35]报告了不良反应发生率。1 项研究^[20]无法提取数据、2 项研究^[12,35]报道偶有不良症状,未经处理自行好转,均未被纳入分析。结果显示,仿制药与原研药的不良反应发生率相当,差异无统计学意义[RD=-0.01, 95%CI(-0.03,

0.02)], $P>0.1$ 。在纳入的 17 项研究中,7 项研究报告 2 组患者均未出现不良反应;10 项研究报告主要不良反应为失眠、头晕、腹泻等,结果见图 5。

2.4 RCT 的发表偏倚分析

HBV-DNA 阴转率、总不良反应发生率分别是有效性和安全性的主要结局指标,采用 Begg's 检验进行发表偏倚分析。结果显示,Begg's 检验的 P 值分别为 $P_{(\text{HBV-DNA 阴转率})}=0.603$ 、 $P_{(\text{总不良反应发生率})}=1.000$,提示本研究未发现明显的发表偏倚。同时通过 Begg's 检验对其余指标的发表偏倚进行评价, $P_{(\text{HBeAg 阴转率})}=0.425$ 、 $P_{(\text{ALT 复常率})}=0.800$ 、 $P_{(\text{HBeAg 血清转换率})}=0.480$ 、 $P_{(\text{HBeAg/HBeAb 血清转换率})}=1.000$,未显示发表偏倚。

3 讨论

本研究着眼于疾病负担沉重、临床需求高的慢性乙型肝炎,采用 meta 分析的研究方法对 ETV 仿制药临床有效性及安全性进行一致性评价。目

表 2 结局指标的 meta 分析结果

Tab. 2 Meta-analysis results of ending indicators

结局指标	研究周期	纳入研究数量	样本量/例	RD	95%CI	P 值
ALT 复常率	12 周	16	1 353	0.02	[-0.02, 0.06]	0.36
	24 周	19	1 785	0.01	[-0.02, 0.04]	0.48
	48 周	21	2 182	0.01	[-0.01, 0.04]	0.35
HBeA 血清转换率	24 周	2	264	0.02	[-0.04, 0.09]	0.46
	48 周	2	280	0.02	[-0.05, 0.09]	0.57
HBeAg/HBeAb 血清转换率	12 周	5	371	-0.03	[-0.09, 0.03]	0.40
	24 周	5	358	-0.01	[-0.08, 0.06]	0.82
	48 周	4	322	-0.005	[-0.09, 0.08]	0.94

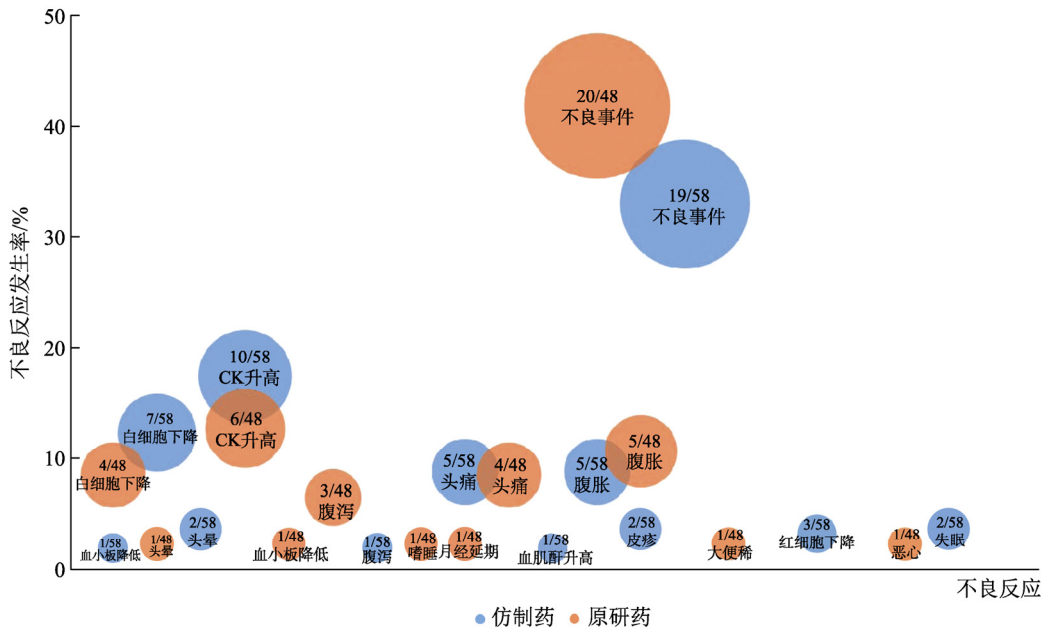


图 5 2 组患者不良反应发生率比较的气泡图

Fig. 5 Bubble chart comparing the incidence of adverse reactions between two groups of patients

前,针对 ETV 仿制药的临床等效性研究较少,且随着 ETV 进入带量采购目录,其一致性评价后的生物等效性与治疗等效是否一致也逐渐受到医药工作者的广泛关注。大量研究显示,原研药的质量标准一般高于仿制药,且原研药有着独特的专利保护期限,其核心技术不易被掌握^[36-37]。两者虽主要成分相同,但由于辅料、设备工艺等技术性差异使得其生物等效性与临床等效性有所不同^[38]。同时,原研药大多来自欧美等发达国家,多数参比制剂缺乏亚洲人群的临床数据,种族差异可能会导致疗效与安全性的不同^[39]。本研究显示,两药在临床疗效及安全性方面的差异均无统计学意义,其原因可能是中国近年来大力开展仿制药一致性评价,致力提升仿制药的质量与疗效,以期缩小与发达国家的制药水平。

Meta 分析结果显示,仿制与原研 ETV 对于 HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率、血清 HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转换率及 HBeAg/HBeAb 血清转换率等方面的差异无统计学意义;ETV 仿制药的主要不良反应中肌酸激酶升高占 17.2%、白细胞下降占 12.1%、头痛和腹胀分别占 8.6%。有研究报道 ETV 不良反应为暂时性的血液尿素和肌酐水平短暂轻度升高^[40],以及过敏反应、恶心、呕吐、肌肉疼痛、头痛、血清肌酐激酶升高和急性肾功能衰竭^[41-42]。与其他研究相比,不良反应不一致的原因可能是试验周期、纳入人群等不同,但与文献报道一致,大多不良反应可自行缓解恢复。仿制药出现红细胞下降、失眠和皮疹等不良反应^[11,17,23,28,33],而原研药存在嗜睡、恶心、大便稀等不良反应^[23,28]。但两者的不良反应发生率差异无统计学意义。

与郑人源等^[43]的研究不同,本研究在有效性评价中增加了 HBeAg 血清转换率和 HBeAg/HBeAb 血清转换率等结局指标,以期临床提供更为具体的循证证据。HBeAg 血清转换率是抗病毒治疗的重要目标,是 HBeAg 阳性慢性乙肝患者病情缓解和用药疗效的标志指标^[44]。HBeAg/HBeAb 是用药方案良好预后的标志指标,血清转化率越高,血清 HBV-DNA 水平越低,HBV 感染疾病进展更加缓慢^[45]。《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年)中的其他检测指标,例如总胆红素、甲胎蛋白、凝血酶时间等血清生物化学检查以及透明质酸、层粘连蛋白等肝纤维化指标在 RCT 中报告欠佳。因

此,建议未来开展高水平的临床试验或高质量的真实世界研究弥补研究空白。

综上所述,本研究是目前针对 ETV 仿制药较全面和翔实的循证研究。但是研究存在一定局限性:①部分结局指标纳入研究数量不足;②不同厂家的药品疗效可能受制作工艺及辅料用量影响;③纳入的部分 RCT 未明确具体随机方法、盲法和分配隐藏等。因此,未来建议临床科学家开展多中心、大样本的 RCT 研究,笔者所在研究团队将不断更新纳入研究,为临床提供具有时效性的研究结论。

REFERENCES

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [2] ZHANG L C, ZHONG C, ZHANG Y, et al. Clinical trial of entecavir in the treatment of patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2019, 35(20): 2539-2542.
- [3] SCOTT L J, KEATING G M. Entecavir: A review of its use in chronic hepatitis B[J]. Drugs, 2009, 69(8): 1003-1033.
- [4] ZHAO S H, LIU E Q, CHENG D X, et al. Comparison of entecavir and adefovir for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(4): 366-372.
- [5] HU Y, ZONG X, YU M, et al. Analysis of the current situation of the policy environment for the consistency evaluation of generic drugs[J]. Chin J Drug Eval(中国药物评价), 2020, 37(5): 321-326.
- [6] LIU Z Z, GAO Z Y, REN Q, et al. Bioequivalence and safety of entecavir tablets in healthy Chinese subjects[J]. J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志), 2020, 36(12): 2695-2699.
- [7] QIU F, ZHONG A J, ZHANG X H, et al. Bioequivalence of entecavir dispersible tablet in healthy Chinese subjects[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2021, 37(16): 2115-2118.
- [8] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011(343): d5928.
- [9] BI L X. Clinical observation of Entecavir dispersible tablets in treatment of chronic hepatitis B[J]. China Mod Med(中国当代医药), 2013, 20(7): 62-63.
- [10] 程辉, 张建, 袁宇慧. 恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 医学信息, 2013(18): 161.
- [11] DING J B, LI Y Q, ZHOU Y S, et al. Entecavir dispersible tablet for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Infect Dis Inf(传染病信息), 2010, 23(3): 168-171.
- [12] DING Y. Cost-effectiveness analysis on Import and domestic entecavir for therapy of chronic hepatitis B[J]. Hebei Med(河北医学), 2014, 20(4): 578-581.
- [13] FENG J C, WANG H Y. Clinical observation on initial treatment of 48 cases of chronic hepatitis B with entecavir dispersible tablets[J]. Chin J Trauma Disabil Med(中国伤残医学), 2012, 20(11): 101-102.
- [14] FENG X, LI S F, LIU G Z, et al. To assess the effect of

- different origin of entecavir in treatment of chronic hepatitis B[J]. *Mod Diagn Treat*(现代诊断与治疗), 2016, 27(17): 3183-3185.
- [15] FU Y C. Clinical analysis of entecavir dispersible tablets in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Contemp Med*(当代医学), 2017, 23(2): 109-110.
 - [16] HE A H, LI Y, DIAO W X. Cost and effectiveness of domestic versus imported entecavir in treatment of chronic hepatitis B[J]. *Int Med Health Guid News*(国际医药卫生导报), 2019, 25(9): 1474-1477.
 - [17] HOU A F, SONG F L, LI F X. Therapeutic effect of entecavir dispersible tablets on HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Health*(大家健康: 学术版), 2015, 9(24): 129-130.
 - [18] JU J L. Comparative observation on the efficacy of entecavir from different sources in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Chin J Mod Drug Appl*(中国现代药物应用), 2018, 12(19): 115-116.
 - [19] LI C Q, TANG L M. Analysis of the efficacy of initially antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. *China Med*(中国医药), 2012, 7(7): 839-840.
 - [20] LI C J, XIA L Z, ZHANG J F. Clinical observation of entecavir dispersible tablets in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Strait Pharm J*(海峡药学), 2014, 26(1): 110-112.
 - [21] LI Q. Early clinical efficacy of domestic entecavir in the treatment of newly diagnosed HBeAg-positive chronic hepatitis B patients for 24 weeks[J]. *Natl Med Front China*(中国医疗前沿), 2011, 6(17): 20, 6.
 - [22] LU Y A. Clinical analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Jilin Med J*(吉林医学), 2013, 34(33): 6954.
 - [23] LYU C, ZHANG M Q. Therapeutic effect of entecavir dispersible tablets on HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Med Theory Pract*(医学理论与实践), 2012, 25(6): 663-664.
 - [24] WANG J F. Efficacy analysis of domestic entecavir and imported entecavir[J]. *J Pract Med Tech*(实用医技杂志), 2013, 20(3): 334-335.
 - [25] WANG Y, KANG H Y, YE L H, et al. Efficacy and socio-economic value of domestic entecavir in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*(现代中西医结合杂志), 2016, 25(36): 4026-4028.
 - [26] XIANG S H, DU X F, MA H F. Effects of two kinds of entecavir treatment on liver histological changes in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2013, 33(13): 3047-3048.
 - [27] XIE Y M, ZHU J R, ZHOU W G. Cost-effectiveness analysis of imported and domestic entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Med Theory Pract*(医学理论与实践), 2012, 25(19): 2438-2439.
 - [28] XU J H, YU Y Y, SI C W, et al. Analysis of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled, multicenter study confirmed the similar therapeutic efficacies of entecavir maleate and entecavir for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Chin J Hepatol*(中华肝脏病杂志), 2013(12): 881-885.
 - [29] YANG G Y, ZHANG Y Q, CHEN K, et al. Clinical analysis of initial treatment of 52 cases of chronic hepatitis B with entecavir dispersible tablets[J]. *Guide China Med*(中国医药指南), 2011, 9(36): 371-373.
 - [30] YANG Z G, LI Y F, ZHANG L, et al. Comparative study of entecavir dispersible tablets and entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Bethune Mil Med Coll*(白求恩医学院学报), 2012, 10(2): 110-111.
 - [31] YE N S. Study on therapeutic effect of entecavir capsule on chronic hepatitis B[J]. *Strait Pharm J*(海峡药学), 2017, 29(10): 199-200.
 - [32] ZHANG J C, WENG X D, ZHANG J H, et al. Clinical observation of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*(实用肝脏病杂志), 2012, 15(3): 261-262.
 - [33] ZHU S W. Short-term effect observation and economic analysis of entecavir dispersible tablets in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. *Med J Natl Defending Forces North China*(华北国防医药), 2010, 22(6): 529-530.
 - [34] CHEN S. Comparison of efficacy between domestic entecavir and imported entecavir[J]. *Int Infect Dis*(国际感染病学: 电子版), 2019, 8(4): 147.
 - [35] 陈红鸽, 周旭, 朱姗姗. 国产与进口恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的药物经济学分析[C]//中国药学会医院药学专业委员会. 第四届全国肝病治疗进展与临床药理学学术研讨会论文集, 南宁: 中国药学会医院药学专业委员会, 2011: 61-63.
 - [36] HUANG L, WU Q J. A review of difference between Reference listed drug and Generic drug[J]. *J North Pharm*(北方药学), 2011, 8(8): 83-84.
 - [37] SU X, GAO Y J. Comparative analysis of generics consistency evaluation regulatory system[J]. *Central South Pharm*(中南药学), 2018, 16(9): 1339-1342.
 - [38] DAI G L, MA H, ZHANG K, et al. Research on the development status and countermeasures of generic drugs in China[J]. *China Med Pharm*(中国医药科学), 2022, 12(2): 185-188.
 - [39] SU H, GUO R C. The background, implementation and outcome of the consistency evaluation of generic drugs[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2022, 42(14): 1502-1505.
 - [40] LIU K H, XIANG X G, BAO R, et al. A five years study of antiviral effect of entecavir in Chinese chronic hepatitis B patients[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 28779.
 - [41] OZARAS R, METE B, CEYLAN B, et al. First-line monotherapies of tenofovir and entecavir have comparable efficacies in hepatitis B treatment[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(7): 774-780.
 - [42] ZUO S R, ZUO X C, WANG C J, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(3): 288-297.
 - [43] ZHENG R Y, ZHANG Q, GAO Y, et al. China-made entecavir for treatment of chronic hepatitis B: A Meta-analysis[J]. *World Chin J Dig*(世界华人消化杂志), 2014, 22(14): 2028-2033.
 - [44] XU X J, REN Z L, HUANG L. Clinical efficacy of entecavir and lamivudine on HBeAg positive chronic hepatitis B patients[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2015, 31(14): 1363-1365.
 - [45] WANG G L, LIU Y, QIU P, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine, telbivudine, and entecavir in treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil resistance[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015: 2839.

收稿日期: 2023-03-09
(本文责编: 李艳芳)