

伏立康唑原研药与仿制药的有效性、安全性及经济性评价^Δ

唐甘翎*, 谢祥威, 罗鲜丹, 陆艳丽, 蒋慧娴, 李静怡, 黄肖曼, 张宏亮[#](广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0831-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.11



摘要 目的 评价伏立康唑仿制药与原研药的有效性、安全性和经济性。方法 收集本院使用集采中选伏立康唑仿制药(仿制药组)或非中选原研药(原研药组)治疗真菌感染的患者信息。采用倾向性得分匹配消除偏倚。通过临床疗效、影像学表现和微生物试验评估综合疗效,根据感染真菌菌种、基础疾病等对不同人群进行分层并评估不同分层的疗效;使用药物不良反应发生情况评价安全性;采用总费用和药品的用药频度、日均费用等评估经济性。结果 有436例患者被纳入,经匹配后,两组各有190例。在有效性方面,伏立康唑仿制药和原研药的有效率分别为62.63%和59.47%($P=0.528$)。在安全性方面,伏立康唑仿制药和原研药的不良反应发生率分别为13.68%和7.89%($P=0.069$)。在经济性方面,伏立康唑仿制药平均总费用4 636.26元,原研药平均总费用8 613.20元($P<0.001$);仿制药在集采实施后药品替换率上升至87.30%,日均费用下降59.08%。结论 伏立康唑仿制药在治疗真菌感染的有效性和安全性与原研药相似,且在治疗成本方面经济性更佳。

关键词 伏立康唑;国家药品集中采购;倾向性得分匹配;真实世界

Efficacy, safety and cost-effectiveness evaluation of voriconazole original and generic drugs

TANG Ganling, XIE Xiangwei, LUO Xiandan, LU Yanli, JIANG Huixian, LI Jingyi, HUANG Xiaoman, ZHANG Hongliang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of generic drugs and original drugs of voriconazole. **METHODS** The information of patients who used voriconazole generic drugs selected in National Centralized Drug Procurement (generic drug group) or non-selected original drugs (original drug group) in the treatment of fungal infection was collected from the our hospital. The propensity score matching was carried out to eliminate bias. The comprehensive efficacy was evaluated according to clinical efficacy, image findings and microbiological test, and stratified analysis of different populations was conducted based on fungal species, underlying diseases, etc., the efficacy of different stratifications was evaluated. Evaluation of safety was performed by using the incidence of adverse reactions. The total cost, defined daily doses (DDDs) and defined daily dose cost (DDDc) were used to evaluate the cost-effectiveness. **RESULTS** A total of 436 patients were included, and there were 190 patients in each group after matching. In terms of efficacy, the effective rates of voriconazole generic drugs and original drugs were 62.63% and 59.47% ($P=0.528$); in terms of safety, the incidence of adverse reactions caused by generic drugs and original drugs of voriconazole was 13.68% and 7.89%, respectively ($P=0.069$). In terms of cost-effectiveness, the average total cost of generic drugs was 4 636.26 yuan, and that of original drugs was 8 613.20 yuan ($P<0.001$). After the implementation of National Centralized Drug Procurement, replacement rate of generic drugs increased to 87.30%, and DDDc decreased by 59.08%. **CONCLUSIONS** The efficacy and safety of voriconazole generic drugs are similar to those of original drugs in the treatment of fungal infection, and it is more cost-effective in terms of treatment cost.

KEYWORDS voriconazole; National Centralized Drug Procurement; propensity score matching; real-world

^Δ 基金项目 国家卫生健康委医院管理研究所医疗质量(循证)管理研究项目(No.YLZLXZ23K004);广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(No.Z-A20230477)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 18211392699@163.com

[#] 通信作者 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:277749097@qq.com

2019年初,“4+7”城市根据国务院办公厅印发的《国家组织药品集中采购和使用试点方案》开展了药品采购试点工作。政府通过“以量换价”为人民群众减轻经济负担,制药企业借此政策获取大量市场份额提升了市场影响力,二者实现双赢的局面^[1]。

药品在参加国家集中带量采购(后简称“集采”)前

必须通过一致性评价以保证药品质量。早在2016年3月,国家已开展仿制药一致性评价,该政策可以阻断一些不合规的药品流入市场,但过评的药品是否与原研药或参比制剂完全等效值得继续探讨。原因是我国一致性评价的生物等效性试验允许药品相关药动学参数在一定区间范围内上下波动,且生物等效性试验对象大多来自健康志愿者,而临床患者的病情复杂多样,因此通过生物等效性的仿制药也不一定代表临床实际的治疗等效^[2]。为反映药品真实全面的情况,增强过评药品的可靠性,仍需真实世界的数据作为补充^[3]。

伏立康唑是一种广谱的三唑类抗真菌药,常作为治疗肺曲霉病、念珠菌感染及造血干细胞移植后预防念珠菌等真菌感染的一线用药^[4-5],其仿制药在2018年通过一致性评价,并在国家第4批集采中选。本研究以伏立康唑仿制药和原研药为对象,采用倾向性得分匹配消除偏倚,形成假想随机对照,分析两者的有效性、安全性和经济性,以期为类似的对比评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以本院医院信息系统导出的使用口服伏立康唑片剂原研药(原研药组,2019年1月至2023年6月)或使用口服伏立康唑片剂仿制药(仿制药组,2021年6月至2023年6月)的患者为研究对象。伏立康唑片剂原研药商品名为威凡,规格为200 mg;仿制药商品名为艾克立康,规格为50 mg或0.2 g。本研究通过本院伦理委员会的批准(批件编号2023-K153-01),且研究已隐去患者姓名等相关信息,不存在泄露患者隐私的情况。

本研究的纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)住院天数 ≥ 7 d且用药天数 ≥ 3 d;(3)以伏立康唑治疗真菌感染为目的。

本研究的排除标准包括:(1)治疗期间混合使用伏立康唑仿制药和原研药或使用静脉给药剂型的患者;(2)多器官功能衰竭、肝肾功能衰竭、器官移植等患者;(3)临床数据不完整的患者。

1.2 资料收集

本研究为回顾性队列研究,数据收集包括人口学数据、基础疾病、实验室指标、感染情况、用药情况等。

1.3 结局指标

1.3.1 有效性指标

根据患者临床疗效(有效为临床治愈、临床改善,无效为临床无效、临床复发、死亡)、影像学表现(好转吸收、同前、进展)和微生物学试验(清除、假定清除、未清除、假定未清除、部分清除、其他)3个方面评估综合疗效。综合疗效指当患者停药后临床疗效有效,且真菌清除、影像学好转,则评价为“痊愈”,否则为“无效”^[6],根据综合疗效计算有效率(痊愈患者数/患者总数 $\times 100\%$)。

其中,微生物清除率($\%$)=(清除患者数+假定清除患者数)/患者总数。根据感染真菌菌种、年龄、肝功能受损(定义为丙氨酸转氨酶 > 2 倍正常上限或总胆红素 > 2 倍正常上限^[7])、肾功能损伤[定义为肾小球滤过率 < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)^[8]]和基础疾病对不同人群进行分层分析,比较两组在不同分层的疗效是否一致。

1.3.2 安全性指标

根据用药后不良事件的发生时间和停药后不良事件是否减轻,将不良事件的关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“肯定无关”,前三者被认定为药物不良反应^[6]。

1.3.3 经济性指标

本研究在经济性评价方面,采用最小成本分析法,仅估算与治疗真菌感染研究药品相关的直接医疗成本,如药品费用、检查费用和其他费用(床位费、护理费、血药浓度检查费)。另外,调取本院实施国家第四批集采前后一年(即2020年6月至2022年5月)伏立康唑的药品费用数据,以限定日剂量(defined daily dose, DDD)为单位,以药品的用药频度(defined daily doses, DDDs)、药品的日均费用(defined daily dose cost, DDDc)代表药品替换率频度和使用成本,比较本院集采政策实施前后,伏立康唑仿制药和原研药在金额、DDD和DDDc上的变化,评估本院伏立康唑仿制药的实际节省费用,实际节省费用=(集采前DDDc-集采后DDDc) \times 集采后DDDs。

1.4 样本量计算

根据以往报道,伏立康唑仿制药治疗真菌感染的有效率为60%,原研药的有效率为74%^[9-11],假设检验的I类错误 α 为0.05,II类错误 β 为0.2,仿制药组与原研药组的样本量比例1:1时,计算得两组至少需要样本量各174例。考虑到数据可能存在缺失,增加10%的样本量,即两组各194例,共388例。

1.5 统计方法

采用Stata17.0软件进行倾向性得分匹配,使用Probit回归在患者人口学信息、临床资料、生化指标等多个维度计算出匹配得分,采用1:1有放回的最邻近匹配方法,设定卡钳值在0.02,使上述的基线数据在两组之间达到均衡效果。

采用Excel、SPSS 25.0等软件对收集到的数据进行清洗和统计,采用描述性统计分析方法对两组给药前后相关指标数据进行差异性、变化趋势等方面的分析。结局指标如果为连续性变量,以 \bar{x} 表示,采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验;分类变量以例数(n)或率/占比($\%$)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。运用Kaplan-Meier(K-M)法比较两组的累计有效率、累计不良反应

发生率是否有差异,采用Log-rank检验计算P值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基本资料

本研究共纳入患者436例,其中仿制药组223例,原研药组213例。研究对象筛选流程见图1。

经基线数据比较,匹配前两组患者在年龄、体重、低蛋白血症、恶性肿瘤、中性粒细胞缺乏、中性粒细胞缺乏 >10 d、使用中心静脉导管(central venous catheter, CVC)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、感染菌种、用药剂量、合并用药等方面差异具有统计学意义($P<0.05$);经匹配后,最终纳入样本190对,再次比较上述基线情况,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.2 有效性评价

匹配后仿制药与原研药有效性比较结果见表2,其中仿制药组共痊愈119例(62.63%),原研药组共痊愈113例(59.47%),两组综合疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。其中,仿制药组和原研药组的临床疗效有效率分别为79.47%和75.79%,微生物清除率分别为73.16%和68.95%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经K-M计算累计有效率,Log-rank检验两组P值为0.592,

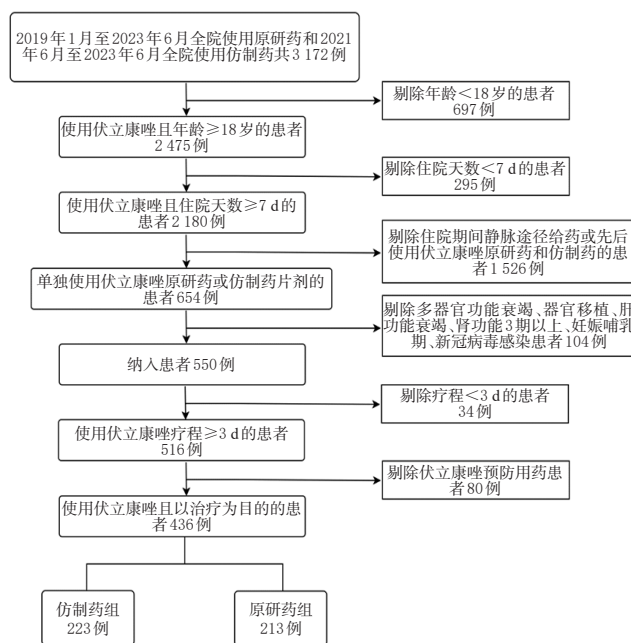


图1 患者筛选流程图

差异无统计学意义,累计有效率的K-M曲线见图2。通过仿制药组与原研药组不同感染菌种、不同年龄段、肝功能状况、肾功能状况,以及基础疾病情况对患者进行分层分析,发现两组的综合疗效差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表1 倾向性得分匹配前后仿制药组与原研药组患者基线情况比较

项目	倾向性得分匹配前			倾向性得分匹配后		
	仿制药组(n=223)	原研药组(n=213)	P	仿制药组(n=190)	原研药组(n=190)	P
男性/例(占比/%)	138(61.9)	132(62.0)	0.985	121(63.7)	121(63.7)	1.000
平均年龄(范围)/岁	58.74(18~92)	53.96(18~92)	0.002	58.04(18~92)	55.17(19~87)	0.107
体重(范围)/kg	56.31(32.5~100.0)	59.16(30.0~107.5)	0.009	56.86(33.0~100.0)	56.83(30.0~81.0)	0.977
高血压/例(占比/%)	71(31.8)	69(32.4)	0.901	59(31.1)	62(32.6)	0.741
糖尿病/例(占比/%)	42(18.8)	45(21.1)	0.549	39(20.5)	40(21.1)	0.899
冠心病/例(占比/%)	20(9.0)	21(9.9)	0.750	20(10.5)	22(11.6)	0.744
低蛋白血症/例(占比/%)	46(20.6)	14(6.6)	<0.001	31(16.3)	24(12.6)	0.307
恶性肿瘤/例(占比/%)	43(19.3)	103(48.4)	<0.001	41(21.6)	41(21.6)	1.000
吸烟史/例(占比/%)	69(30.9)	62(29.1)	0.676	58(30.5)	64(33.7)	0.510
酗酒史/例(占比/%)	40(17.9)	26(12.2)	0.095	34(17.9)	28(14.7)	0.405
平均体温(范围)/°C	37.09(36.0~40.0)	37.04(36.0~41.0)	0.546	37.07(35.8~40.0)	37.27(36.0~40.0)	0.562
中性粒细胞缺乏/例(占比/%)	7(3.14)	28(13.15)	0.000	7(3.68)	9(4.74)	0.609
中性粒细胞缺乏 >10 d/例(占比/%)	2(0.90)	14(6.57)	0.002	2(1.05)	2(1.05)	1.000
使用CVC/例(占比/%)	80(35.9)	54(25.4)	0.017	65(34.2)	69(36.3)	0.668
平均谷丙转氨酶水平(范围)/(U/L)	29.62(1~275)	25.3(1~137)	0.119	29.26(1~275)	28.42(5~121)	0.771
平均谷草转氨酶水平(范围)/(U/L)	30.79(8~140)	32.06(10~308)	0.590	30.32(9~140)	33.42(10~129)	0.132
平均TBil水平(范围)/(μmol/L)	12.05(1.8~280.3)	8.99(2.0~68.1)	0.028	10.34(1.8~70.1)	11.06(2.0~68.0)	0.481
平均血清肌酐水平(范围)/(μmol/L)	92.59(11~863)	90.15(18~578)	0.759	94.45(22~863)	86.67(19~359)	0.344
平均肌酐清除率水平(范围)/(mL/min)	89.05(5.75~755.06)	87.28(7.18~321.58)	0.774	84.32(5.75~444.99)	92.47(17.0~322.0)	0.207
细菌感染/例(占比/%)	160(71.7)	158(74.2)	0.568	135(71.1)	130(68.4)	0.577
真菌感染部位/例(占比/%)						
肺部	189(84.8)	186(87.3)	0.439	161(84.7)	156(82.1)	0.490
消化道	16(7.2)	7(3.3)	0.069	12(6.3)	12(6.3)	1.000
泌尿道	20(9.0)	11(5.2)	0.122	16(8.4)	23(12.1)	0.237
其他部位	21(9.4)	28(13.1)	0.218	19(10.0)	26(13.7)	0.266
真菌感染菌种/例(占比/%)						
念珠菌	90(40.4)	43(20.2)	<0.001	75(39.5)	81(42.6)	0.532
曲霉菌	36(16.1)	8(3.8)	<0.001	21(11.1)	26(13.7)	0.436

续表 1

项目	倾向性得分匹配前			倾向性得分匹配后		
	仿制药组(n=223)	原研药组(n=213)	P	仿制药组(n=190)	原研药组(n=190)	P
马尔尼菲青霉菌	13(5.8)	15(7.0)	0.606	13(6.8)	20(10.5)	0.202
其他菌种	44(19.7)	39(18.3)	0.706	39(20.5)	34(17.9)	0.515
用药情况						
负荷剂量/例(占比%)	97(43.5)	83(39.0)	0.337	83(43.7)	90(47.4)	0.471
平均给药剂量(范围)/[mg/(kg·d)]	7.16(2.74~15.91)	6.86(3.30~10.84)	0.034	7.12(2.74~15.91)	6.99(3.00~10.00)	0.415
用药天数(范围)/d	12(3~63)	13(3~49)	0.234	12(3~63)	12(3~37)	0.895
合并用药(占比%)						
质子泵抑制剂	154(69.1)	156(73.2)	0.336	131(68.9)	122(64.2)	0.328
多潘立酮	5(2.2)	3(1.4)	0.517	4(2.1)	1(0.5)	0.177
布洛芬	32(14.3)	13(6.1)	0.005	22(11.6)	23(12.1)	0.874
苯妥英钠	1(0.4)	0(0)	0.328	1(0.5)	0(0)	0.317
苯巴比妥	19(8.5)	8(3.8)	0.039	13(6.8)	9(4.7)	0.380
利福平	5(2.2)	4(1.9)	0.789	4(2.1)	4(2.1)	1.000
异烟肼	2(0.9)	2(0.9)	0.963	2(1.1)	5(2.6)	0.254
华法林	2(0.9)	4(1.9)	0.379	2(1.1)	1(0.5)	0.562
美罗培南	32(14.3)	26(12.2)	0.510	27(14.2)	32(16.8)	0.479
头孢哌酮舒巴坦	56(25.1)	58(27.2)	0.615	47(24.7)	46(24.2)	0.905
万古霉素	8(3.6)	31(14.6)	<0.001	8(4.2)	16(8.4)	0.092
其他抗真菌药(占比%)	74(33.2)	79(37.1)	0.393	61(32.1)	75(39.5)	0.134

表 2 倾向性得分匹配后仿制药组与原研药组有效性指标比较[n=190,例(占比%)]

疗效	项目	仿制药组	原研药组	P
临床疗效	有效	151(79.47)	144(75.79)	0.389
	无效	39(20.53)	46(24.21)	
微生物学试验	清除	40(21.05)	46(24.21)	0.366
	假定清除	99(52.11)	85(44.74)	
	未清除	11(5.79)	8(4.21)	
	假定未清除	19(10.00)	22(11.58)	
	部分清除	9(4.74)	15(7.89)	
	其他	12(6.32)	14(7.37)	
影像学表现	好转吸收	58(30.53)	45(23.68)	-
	同前	16(8.42)	37(19.47)	
	进展	37(19.47)	33(17.37)	
综合疗效	痊愈	119(62.63)	113(59.47)	0.528
	无效	71(37.37)	77(40.53)	

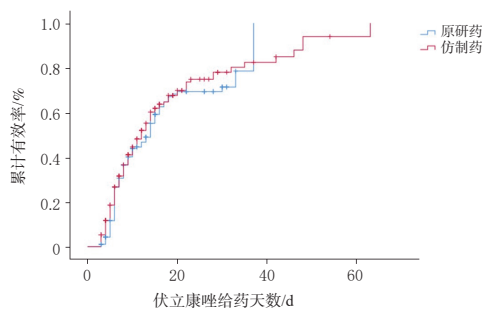


图 2 倾向性得分匹配后两药累计有效率比较图

2.3 安全性评价

仿制药组在用药期间发生不良反应的有 26 例(13.68%),原研药组有 15 例(7.89%),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P=0.069$),见表 4。所有患者发生不良反应后仅停药处理,相应症状均有所缓解或消失。经 K-M 计算累计不良反应发生率,Log-rank 检验两组 P 值为 0.171,差异无统计学意义,累计不良反应发生率的 K-M 曲线见图 3。

表 3 倾向性得分匹配后仿制药组与原研药组综合疗效分层比较

项目	仿制药组		原研药组		P
	痊愈/例(占比%)	总例数	痊愈/例(占比%)	总例数	
真菌感染					
念珠菌	50(68.50)	73	50(61.73)	81	0.380
曲霉菌	13(65.00)	20	6(37.50)	16	0.191
马尔尼菲青霉菌	7(63.64)	11	7(77.78)	9	0.844
其他	49(56.98)	86	50(59.52)	84	0.736
年龄					
<60岁	63(62.38)	101	54(55.10)	98	0.297
≥60岁	56(62.92)	89	59(64.13)	92	0.866
肝功能					
肝功能正常	110(61.80)	178	101(57.39)	176	0.398
肝功能受损	9(75.00)	12	12(85.71)	14	0.635
肾功能					
肾功能正常	101(62.73)	161	94(56.63)	166	0.261
肾功能受损	18(62.07)	29	19(79.17)	24	0.177
基础疾病					
正常	71(66.98)	106	67(55.83)	120	0.086
高血压	32(54.24)	59	40(64.52)	62	0.250
糖尿病	23(58.97)	39	26(65.00)	40	0.581
冠心病	16(80.00)	20	16(72.73)	22	0.849

表 4 倾向性得分匹配后仿制药组与原研药组不良反应发生情况[n=190,例数(占比%)]

不良反应事件	仿制药组	原研药组
肝功能损伤	13(6.84)	14(7.37)
肾功能损伤	4(2.11) ^a	0
精神异常	4(2.11)	1(0.53)
神经系统异常	2(1.05)	0
视力模糊	2(1.05)	0
肌肉酸痛	2(1.05) ^b	0
其他	1(0.53)	0

a:有1例患者同时发生肝功能损伤和肾功能损伤;b:有1例患者同时发生肌肉酸痛与神经系统异常。

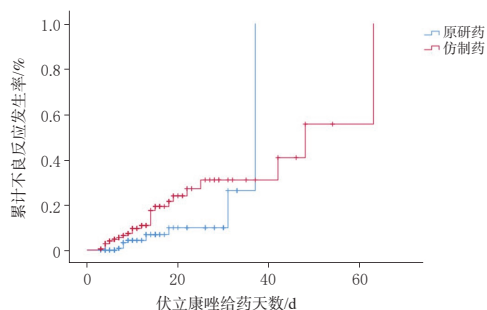


图3 倾向性得分匹配后两药累计不良反应发生率比较图

2.4 经济性评价

已知伏立康唑仿制药和原研药在有效性和安全性上没有显著性差异,现采用最小成本法分析两组的经济性水平。由表5可知,平均总费用在两组间差异有统计学意义(4 636.26元 vs. 8 613.20元, $P < 0.001$),伏立康唑仿制药在药品费用上明显低于原研药(2 216.47元 vs. 6 414.83元, $P < 0.001$),检查费用和其他费用在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。集采后,本院伏立康唑仿制药较集采前的药品年使用量由63.5 g增长至825.0 g,药品替换率由2.72%上升至87.30%,药品DDDc从494.03元下降到202.15元,下降幅度59.08%,实际节省费用60.20万元。原研药在集采后药品年使用量由2 274 g下降至120 g,药品替换率由97.28%下降至12.70%,用药成本无变化。具体见表6。

表5 倾向性得分匹配后仿制药与原研药住院费用比较 ($n = 190$, 元)

平均费用	仿制药组	原研药组	<i>P</i>
药品费用	2 216.47	6 414.83	<0.001
检查费用	1 394.85	1 267.72	0.325
其他费用	1 024.94	930.65	0.409
总费用	4 636.26	8 613.20	<0.001

表6 集采实施前后两组使用量、使用金额、DDD_s和DDD_c情况

组别	集采前				集采后				实际节省费用/万元
	年使用量/g	金额/万元	DDD _s	DDD _c /元	年使用量/g	金额/万元	DDD _s	DDD _c /元	
仿制药组	63.5	7.84	158.75	494.03	825.0	41.69	2 062.5	202.15	60.20
原研药组	2 274.0	371.12	5 685.0	652.80	120.0	19.58	300.0	652.80	-

3 讨论

在本研究中,伏立康唑仿制药和原研药的有效率分别为62.63%和59.47%。宋静楠等^[9]对174例侵袭性真菌感染患者使用口服伏立康唑仿制药和原研药的疗效进行比较,其有效率分别为57.47%和65.52%,结果与本研究相近。本研究还对不同真菌菌种感染、年龄、肝肾功能及基础疾病等进行了分层分析,结果表明,仿制药无论是在念珠菌、曲霉菌、马尔尼菲青霉菌或其他真菌

感染上疗效均与原研药相近。本研究患者平均年龄在55岁以上,大多为中老年人,仿制药和原研药对老年患者的有效率分别是62.92%和64.13%,差异无统计学意义。对于肝肾功能受损、高血压、糖尿病、冠心病的患者,仿制药和原研药在疗效上均无显著性差异。

伏立康唑不良反应常见于肝功能损伤、精神异常、视觉异常,并且与年龄、性别、血药浓度等相关^[12]。本研究中,仿制药和原研药的不良反应发生率为13.68%和7.89%。苏莹等^[10]研究结果显示,注射用伏立康唑仿制药和原研药在肾移植患者中不良反应发生率为20.0%和13.3%,高于本研究的不良反应发生率,原因可能是该报道在研究期间伏立康唑仿制药未通过一致性评价,且药品剂型、研究人群等与本研究不同。

在经济性方面,仿制药在住院期间的住院总费用远低于原研药,这是由于仿制药的药品费用明显低于原研药所致,体现出仿制药的经济优势。伏立康唑仿制药在本院实行集采政策后药品使用量大幅度增加,集采1年后替换率升至87.30%,药品使用成本下降至原来的40.92%,一定程度上节省了医疗资源,也减轻了患者的医疗负担。

综上所述,本研究依托医院信息系统回顾性研究伏立康唑的有效性、安全性和经济性,较好地了解到其仿制药与原研药治疗真菌感染的真实世界情况。本研究采用倾向性得分匹配均衡两组基线水平,使真实世界研究中的疗效和安全性结果更加准确可靠。伏立康唑仿制药在治疗真菌感染上的有效性和安全性与原研药相似,且在治疗成本方面经济性更佳,这也为临床治疗选择提供了疗效和安全性的证据支撑。但本研究也存在一些不足:(1)本研究为单中心的回顾性队列研究,可能存在无法观测的因素影响结局;(2)尽管倾向性得分匹配可以均衡两组基线的差异,但仍有部分研究样本无法匹配到对象,导致数据丢失。因此,未来的仿制药一致性评价还需要继续拓展多中心研究、加大样本量以进一步验证。

参考文献

- [1] 谢金平,张雪瑞,张赫,等. 国家药品集中采购政策的主要利益相关者分析[J]. 中国药房, 2021, 32(21): 2677-2682.
XIE J P, ZHANG X R, ZHANG H, et al. Analysis of key stakeholders in the national drug centralized procurement policy[J]. China Pharm, 2021, 32(21): 2677-2682.
- [2] 黄仲义,李光慧. 仿制药质量一致性评价及有关建议[J]. 上海医药, 2019, 40(7): 3-5.
HUANG Z Y, LI G H. Suggestions on quality consistency

- evaluation for generic drugs[J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2019,40(7):3-5.
- [3] 明丹丹,李军,许璇,等. 真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用[J]. *中国药房*, 2018,29(15):2138-2143.
MING D D, LI J, XU X, et al. Methods of real-world research and its application in clinical research[J]. *China Pharm*, 2018,29(15):2138-2143.
- [4] ALASTRUEY-IZQUIERDO A, CADRANEL J, FLICK H, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives[J]. *Respiration*, 2018,96(2):159-170.
- [5] NEOFYTOS D, STEINBACH W J, HANSON K, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy series, #6: management of invasive candidiasis in hematopoietic cell transplantation recipients[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023,29(4):222-227.
- [6] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014,30(9):844-856.
Writing group of *Guidance for Clinical Trials of Antibacterial Drugs*. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2014,30(9):844-856.
- [7] 贾继东,程留芳,许建明,等. 常用肝脏生物化学试验的临床意义及评价共识[J]. *中华保健医学杂志*, 2010,12(3):161-168.
JIA J D, CHENG L F, XU J M, et al. Clinical significance and evaluation consensus of common liver biochemical tests[J]. *Chin J Health Care Med*, 2010,12(3):161-168.
- [8] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. *中华内科杂志*, 2023,62(8):902-930.
Kidney Disease Prevention and Control Professional Com-
- mittee of the Chinese Association of Preventive Medicine. Guidelines for the early evaluation and management of chronic kidney disease in China[J]. *Chin J Intern Med*, 2023,62(8):902-930.
- [9] 宋静楠,李佳,何秋毅,等. 伏立康唑片剂原研药与仿制药治疗侵袭性真菌感染的有效性与安全性比较[J]. *今日药学*, 2022,32(10):757-761.
SONG J N, LI J, HE Q Y, et al. Comparison of clinical effectiveness and safety between branded and generic voriconazole tablets in the treatment of invasive fungal infections[J]. *Pharm Today*, 2022,32(10):757-761.
- [10] 苏莹,金鹏飞,西娜. 国产与进口伏立康唑用于肾移植术后肺部真菌感染患者的疗效及安全性比较[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020,20(10):1161-1163,1167.
SU Y, JIN P F, XI N. Comparison of efficacy and safety between domestic and imported voriconazole in the treatment of pulmonary fungal infection after renal transplantation[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2020,20(10):1161-1163,1167.
- [11] KOHNO S, IZUMIKAWA K, TAKAZONO T, et al. Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: a phase 3, randomized, open-label study in Japan [J]. *J Infect Chemother*, 2023,29(2):163-170.
- [12] 张春燕,钟蕾,黄琳,等. 北京地区近10年伏立康唑致严重不良反应分析[J]. *中国新药杂志*, 2022,31(16):1645-1649.
ZHANG C Y, ZHONG L, HUANG L, et al. Analysis of voriconazole-induced serious adverse drug reactions between 2011-2021 in Beijing[J]. *Chin J N Drugs*, 2022,31(16):1645-1649.

(收稿日期:2023-11-23 修回日期:2024-02-23)

(编辑:刘明伟)