

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0380-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.12

## 应用卫生技术评估遴选第三代抗癫痫发作药吡仑帕奈和拉考沙胺

华之卉, 张一, 方圆, 刘秀梅, 杨庆宇, 葛春丽, 陈楠

(河南中医药大学第五临床医学院 / 郑州人民医院 药学部, 河南 郑州 450003)

[关键词] 吡仑帕奈; 拉考沙胺; 抗癫痫药; 药物评价; 药品遴选

[摘要] 目的 通过对吡仑帕奈、拉考沙胺的综合评价, 为医疗机构遴选和临床合理使用第三代抗癫痫发作药提供参考。方法 以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》为依据制定百分制评估体系, 参考药品说明书、临床指南及相关文献, 从药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性五个维度对吡仑帕奈和拉考沙胺进行量化评分。结果 最终评估总分吡仑帕奈 77.41 分, 拉考沙胺 69.06 分。吡仑帕奈的得分大于 70 分, 在医疗机构药品使用目录品种引进时的建议为“强推荐”。两药在有效性和经济性方面得分差异较大。吡仑帕奈治疗药物难治性癫痫的循证证据和适应证较多, 日均治疗费用较低, 有效性和经济性略优于拉考沙胺。但在安全性方面, 吡仑帕奈存在美国食品和药物管理局关于严重精神和行为反应的黑框警告, 且在妊娠及肝功能不全患者中的使用推荐不如拉考沙胺。结论 吡仑帕奈和拉考沙胺在不同属性方面各有优势, 医疗机构可根据患者人群特点及是否有可替代药品决定是否引进。

[中图分类号] R971.6

[文献标志码] A

## Application of health technology assessment in selection of third-generation anti-seizure medications perampanel and lacosamide

HUA Zhi-hui, ZHANG Yi, FANG Yuan, LIU Xiu-mei, YANG Qing-yu, GE Chun-li, CHEN Nan

(Department of Pharmacy, the Fifth Clinical Medical College of He-nan University of Chinese Medicine/ Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou HE-NAN 450003, China)

[KEY WORDS] perampanel; lacosamide; antiepileptic agents; drug evaluation; drug selection

[ABSTRACT] AIM To provide reference for selection and clinical rational use of third-generation anti-seizure medications in medical institutions through a comprehensive evaluation of perampanel and lacosamide. METHODS A percentage based evaluation system was developed based on the Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition). Referring to drug instructions, clinical treatment guidelines, and relevant literature, perampanel and lacosamide were quantitatively scored from five dimensions of pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economy, and other attributes. RESULTS The final evaluation score was 77.41 for perampanel and 69.06 for lacosamide. The score of perampanel was higher than 70, so the recommendation for entering the drug use catalog of medical institutions was “strong recommendation”. There was a significant difference in effectiveness and economy

[收稿日期] 2023-04-20 [接受日期] 2024-01-26

[基金项目] 河南省 2020 年医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200682)

[作者简介] 华之卉, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药学和药事管理的研究, E-mail: zhihui19998@126.com。陈楠, 女, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学的研究, E-mail: 13598878231@163.com

[责任作者] 陈楠

between the two drugs. Perampanel had more evidence-based proofs and indications for the treatment of drug-resistant epilepsy and lower average daily treatment cost, so the effectiveness and economy of perampanel was slightly better than that of lacosamide. However, in terms of safety, perampanel had a Boxed Warning from the U. S. Food and Drug Administration about severe psychiatric and behavioral reactions, and it was not as recommended as lacosamide in patients with pregnancy or liver dysfunction. CONCLUSION Perampanel and lacosamide each have advantages in different attributes, and medical institutions can decide whether to introduce them based on the characteristics of patient population and the availability of alternative drugs.

癫痫是常见的慢性神经系统疾病之一,全世界有超过 7 000 万人患有癫痫,其发病率呈双峰分布,婴儿和老年人风险最高<sup>[1]</sup>。新诊断的癫痫患者,若接受规范、合理的抗癫痫发作药(anti-seizure medications, ASMs)治疗,70%~80%患者的发作是可控的<sup>[2]</sup>。20 世纪 80 年代以后陆续上市了多种新型 ASMs,第三代 ASMs 包含拉考沙胺、吡仑帕奈、布瓦西坦、艾司利卡西平等<sup>[2]</sup>。目前在中国上市的第三代 ASMs 只有吡仑帕奈和拉考沙胺。《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》(以下简称遴选指南)由健康中国研究中心药品与健康产品专家委员会等多个协会联合制定,以卫生技术评估为基础,提供了一种符合我国国情的快速、科学、量化的评估手段,协助医疗机构遴选优质药品<sup>[3]</sup>。遴选指南第二版<sup>[4]</sup>在第一版的基础上,结合已有的实际应用经验,调整了不同评价指标的权重,使药品评价重点更侧重于药品本身,同时细化了评分细则使评分标准更加明确。本研究根据遴选指南对吡仑帕奈和拉考沙胺进行卫生技术评估,以期为医疗机构开展药品遴选提供实践经验。

### 资料与方法

**遴选量化评分规则** 依据遴选指南,采用百分制评分体系对吡仑帕奈和拉考沙胺进行量化评分,评价内容包含药学特性(28分)、有效性(27分)、安全性(25分)、经济性(10分)和其他属性(10分)五个维度<sup>[4]</sup>。**相关资料的获取** 评价项目由两位药师独立完成,如遇分歧则通过讨论及咨询第三位药师解决。通过检索中国知网、万方及 PubMed、Embase 等数据库,查阅医脉通、药智数据、UpToDate、Lexicomp 等,获得吡仑帕奈和拉考沙胺的药学特性、有效性、安全性等相关资料,检索时限从建库至 2023 年 3 月 16 日。药品价格通过查询河南省医疗机构药品交易采购平台获得。国家医保和基本药物情况通过检索 2022 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》及 2018 版《国家基本药物目录》获得。药品的市场信息及生产企业的相关信息通过查阅欧、美、日药品监

督管理部门网站发布的药品信息及美国《制药经理人》公布的 2022 年全球制药企业 50 强目录<sup>[5]</sup>获得。

**量化评分结果的应用** 依据遴选指南,用于新品种引进时,评分 70 分以上建议为强推荐;60~70 分,根据临床是否有替代治疗药物,建议为弱推荐或不推荐;60 分以下建议为不推荐。

## 结 果

### 药学特性评分

1 药理作用 吡仑帕奈是突触后神经元离子型  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)谷氨酸受体的非竞争性拮抗剂<sup>[1]</sup>。AMPA 为抗癫痫药物作用的新靶点<sup>[6]</sup>。拉考沙胺是一种新型 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体甘氨酸位点拮抗剂,可选择性增强电压门控钠通道的慢失活,且不影响钠通道快失活,从而稳定过度兴奋的神经元细胞膜并抑制神经元反复放电<sup>[7]</sup>。相关研究表明两药临床疗效确切<sup>[1,6,7]</sup>,药理作用方面,两药均得 5 分。

2 体内过程 吡仑帕奈目前只有片剂一种剂型。拉考沙胺有片剂、糖浆及静脉溶液制剂<sup>[7]</sup>。本次主要评价吡仑帕奈及原研拉考沙胺片剂。参考药品说明书<sup>[8,9]</sup>及相关文献<sup>[10]</sup>,两药体内过程均明确,药动学参数完整,具体见表 1,均得 5 分。

3 药剂学和使用方法 在主要成分与辅料方面,两药主要成分结构明确,拉考沙胺说明书未列出辅料成分,该项吡仑帕奈 2 分,拉考沙胺 1 分。在规格与包装方面,吡仑帕奈每片 2 mg、4 mg,复合铝/聚氯乙烯 PVC 硬片泡罩包装;拉考沙胺每片 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg,聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯复合铝塑泡罩包装。两药均适宜临床应用和剂量调整,均得 2 分。在剂型方面,两药均为口服剂型,均得 2 分。在给药剂量方面,吡仑帕奈每次 2~12 mg,拉考沙胺每次 50~200 mg,治疗过程中均需要根据病情调整,均得 1.5 分。在给药频次方面,吡仑帕奈为每日 1 次,得 2 分;拉考沙胺需每日 2 次,得 1.5 分。在使用便利方面,两药均为片剂,均无需医务人员或他人辅助,可自行

表 1 吡仑帕奈与拉考沙胺的药动学数据

体内过程		吡仑帕奈	拉考沙胺
吸收	达峰时间	0.5~2.5 h	0.5~4 h
	生物利用度	100%	100%
分布	表观分布容积	1.1 L · kg <sup>-1</sup>	0.6 L · kg <sup>-1</sup>
	血浆蛋白结合率	95%	<15%
代谢	代谢途径	主要通过初级氧化和后续葡萄糖酸化被大量代谢, 代谢主要由 CYP3A 介导	通过 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 催化 O-去甲基代谢产物
排泄	半衰期	105 h	13 h
	途径	30% 从尿液、70% 从粪便排泄	95% 以原型和代谢产物形式经尿液排泄

服药, 均得 2 分。

4 贮藏条件 两药贮藏条件均为不超过 30 °C 密闭保存, 均得 4 分。

5 药品有效期 吡仑帕奈有效期 36 个月, 得 1.5 分。拉考沙胺有效期 60 个月, 得 2 分。

#### 有效性评分

1 适应证 吡仑帕奈于 2012 年经美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市<sup>[6]</sup>, 于 2019 年在我国上市, 目前获批适应证为 4 岁及以上癫痫部分性发作 (伴有或不伴有继发全面性发作) 患者的治疗。欧洲药品管理局 (EMA) 还批准其用于 7 岁及以上患者原发性全面性强直阵挛 (PGTC) 发作的辅助治疗, FDA 也批准用于 12 岁及以上患者 PGTC 的辅助治疗<sup>[1]</sup>。拉考沙胺 2008 年由 FDA 和 EMA 批准上市, 于 2018 年在我国上市, 目前获批适应证为 4 岁及以上患者癫痫部分性发作的单药及联合治疗。2021 年 FDA 调整为 1 月龄以上患者使用<sup>[11]</sup>。综上所述, 两药疗效确切, 为临床需要品种, 适应证评分均为 3 分。

2 指南推荐 吡仑帕奈、拉考沙胺用于局灶性癫痫的治疗均获得较多指南推荐, 其中吡仑帕奈获推荐适应证较多, 且其在美国神经病学学会 (AAN)、美国癫痫学会 (AES) 难治性癫痫指南<sup>[12]</sup> 及中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南<sup>[13]</sup> 中推荐等级 A 级, 得 12 分, 拉考沙胺推荐等级 B 级, 得 8 分, 见表 2。

3 临床疗效评价 有限的证据表明, 在药物难治性癫痫方面, 吡仑帕奈与拉考沙胺相比, 50% 反应率 (48.6% vs. 28.6%) 和无癫痫发作率 (14.3% vs. 4.3%) 在数据上更优<sup>[14]</sup>。但间接分析表明, 吡仑帕奈、拉考沙胺与其他三代 ASM 的 50% 反应率和无癫痫发作率无显著差异<sup>[15, 16]</sup>, 但与左乙拉西坦相比, 吡仑帕奈在最高有效推荐剂量下显示出较低的 50% 反应率<sup>[17]</sup>。因此, 以主要疗效终点 50% 反应率指标评分, 吡仑帕奈得 5.5 分, 拉考沙胺得 5 分; 以次要疗效终点无癫痫发作率指标评分, 两药均得 4 分。

#### 安全性评分

1 不良反应 根据不良事件通用术语评价标准 (CTCAE 5.0) 判断药品不良反应严重程度。

中度不良反应: 吡仑帕奈说明书记载中十分常见 (发生率 ≥ 10%) 头晕、嗜睡, 常见攻击、愤怒、易激、食欲下降/增加、体重增加、疲乏、背痛、构音障碍、共济失调、复视、鼻咽炎等。一项吡仑帕奈 III 期非盲延期阶段 (OLEx) 研究 (307 号研究)<sup>[18]</sup> 评估了长期使用吡仑帕奈 (≤ 4 年) 的安全性和耐受性, 发现 OLEx 期间十分常见 (发生率 > 10%) 的治疗紧急不良事件为眩晕、嗜睡、头痛、疲劳、体重增加、易激和鼻咽炎等; 长期使用未导致新的药物安全性及耐受性问题。拉考沙胺说明书记载中十分常见 (发生率 ≥ 10%) 头晕、头痛、恶心和复视, 常见抑郁、平衡障碍、认知障碍、嗜睡、震颤、感觉异常、视物模糊、耳鸣、挫伤等。一项长达 8 年的开放标签扩展试验 (SP615 试验)<sup>[19]</sup> 评价拉考沙胺在局灶性癫痫添加治疗中的安全性和有效性, 提示其长期安全性与之前的双盲试验相似, 并且可以保持疗效。十分常见 (发生率 > 10%) 的治疗紧急不良事件为头晕、头痛、恶心、复视、疲劳、上呼吸道感染、鼻咽炎和挫伤等。因此, 在中度不良反应方面, 两药均得 1 分。

重度不良反应: 吡仑帕奈说明书记载有自杀观念、自杀未遂, 发生率为偶见 (0.1%~1%); 药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统性症状 (DRESS)、Stevens-Johnson 综合征, 发生率不详。307 号研究<sup>[18]</sup> 提示在 4 年吡仑帕奈暴露期较常见 (> 1%) 的严重不良事件为惊厥、癫痫、头部受伤等。拉考沙胺说明书记载有自杀企图、自杀意念, 发生率为偶见 (0.1%~1%); 粒细胞缺乏症、DRESS、惊厥、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症, 发生率未知。SP615 试验<sup>[19]</sup> 提示, 在长达 8 年的研究中, 与拉考沙胺治疗相关的严重不良事件中, 常见惊厥 (1.6%) 和胸痛、头晕、呼吸困难、ECG 延长的 QRS 综合征、头痛、窦性心

动过缓、癫痫持续状态和呕吐 (均为 0.5%)。因此, 在严重不反应方面, 两药均得 2 分。

2 特殊人群 吡仑帕奈在我国获批可以用于 4 岁以上儿童, 也有文献报道了 2 岁以上儿童的有效性和安全性数据<sup>[20, 21]</sup>。我国儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议<sup>[22]</sup>指出, 对 4 岁以下或体重 20 kg 以下的患儿, 可考虑以 0.5 mg · d<sup>-1</sup> 作为起始剂量。老年人使用无需调整剂量。妊娠期不建议使用。小样本报道提示<sup>[23]</sup>, 使用吡仑帕奈的 96 次妊娠中, 有 28 次未足月, 其中包含流产、早产、死产; 5 个足月新生儿报告了不良事件, 如低 Apgar 评分、致命性新生儿误吸、囊性纤维化、先天性耳聋、吮吸反射不良和浅呼吸。用药期间应停止哺乳, 基于个案报道, 吡仑帕奈在乳汁和血清中的浓度比为 0.13<sup>[24]</sup>。基于 Lexicomp 数据库及药品说明书, 轻度和中度肝功能损害 (Child-Pugh A 和 B) 患者的吡仑帕奈起始剂量为 2 mg qd, 缓慢滴定。重度肝功能损害患者不建议使用。肾功能损害者, 肌酐清除率 (CrCl) 50 mL · min<sup>-1</sup> 以上无需调整剂量; CrCl 30~49 mL · min<sup>-1</sup> 无需调整剂量, 需严密监测及缓慢滴定; 因无研究资料, CrCl < 30 mL · min<sup>-1</sup>

及血液透析患者不建议使用。吡仑帕奈在特殊人群方面得 6.3 分, 具体明细见表 3。

拉考沙胺在我国批准 4 岁以上儿童可以使用, FDA 批准 1 月龄以上患者可用。老年人使用无需调整剂量。妊娠期获益大于风险时才可使用。个案报道整个妊娠期和母乳喂养期间持续使用拉考沙胺, 在后代中未观察到严重或轻微的先天性畸形, 所有新生儿均达到正常发育标准<sup>[25]</sup>。用药期间应停止哺乳, 基于个案报道, 拉考沙胺在乳汁和血清中的浓度比为 0.83<sup>[24]</sup>。个案报道部分服用拉考沙胺者母乳喂养的婴儿, 出现喂养不佳和嗜睡<sup>[26]</sup>。基于 Lexicomp 数据库及药品说明书, 轻 - 中度肝功能损害患者使用拉考沙胺最大推荐剂量的 75%, 重度肝功能损害患者不建议使用 (获益大于风险时可用)。肾功能损害者, CrCl > 30 mL · min<sup>-1</sup> 无需调整剂量; CrCl < 30 mL · min<sup>-1</sup> 起始量不用调整, 维持量为最大推荐剂量的 75%。接受血液透析患者, 起始量无需调整, 透析后补充 50% 剂量; 维持量为最大推荐剂量的 75%。腹膜透析者, 起始量无需调整, 维持量为 75% 最大推荐量。拉考沙胺被连续性肾脏替代治疗显著清除, 建议此类

表 2 吡仑帕奈与拉考沙胺相关指南推荐情况

指南名称	颁布机构	推荐药品	推荐情况
新型抗癫痫药物的疗效和耐受性 II: 药物难治性癫痫实践指南 (2018 版)	美国神经病学学会 (AAN)、美国癫痫学会 (AES)	吡仑帕奈 拉考沙胺	难治性局灶性发作添加治疗 (A 级推荐, 3 个 I 级证据支持) 难治性局灶性发作添加治疗 (B 级推荐, 1 个 I 级证据, 2 个 II 级证据支持)
英国国家指南: 儿童和青少年癫痫的调查和管理 (2021 版)	苏格兰校际指南网络 (SIGN)	吡仑帕奈	12 岁以上青少年局灶性癫痫的添加治疗
儿童青少年成人癫痫指南 2022	2022 英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE)	吡仑帕奈 拉考沙胺	单药治疗失败的全身强直 - 阵挛发作患者的一线添加治疗, 一线添加治疗失败的局灶性癫痫患者的二线添加治疗, 二线治疗失败的特发性全身性癫痫的三线添加治疗 二线单药治疗失败的局灶性癫痫患者的三线单药治疗, 一线添加治疗失败的全身强直 - 阵挛发作患者可考虑作为二线添加
中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南 2022	中华医学会神经病学分会、中华医学会神经病学分会 脑电图与癫痫学组	吡仑帕奈 拉考沙胺	耐药癫痫的添加治疗 (I 级证据, A 级推荐) 耐药癫痫的添加治疗 (II 级证据, B 级推荐)
临床诊疗指南·癫痫病分册 2023	中国抗癫痫协会	吡仑帕奈、 拉考沙胺 吡仑帕奈 拉考沙胺	局灶性发作的一线推荐药物, 全面性 - 强直阵挛发作一线治疗药物无效时作为添加治疗 失神、肌阵挛发作、儿童失神癫痫、青少年失神癫痫或其他失神综合征、青少年肌阵挛癫痫一线及添加治疗无效或不耐受可以考虑使用 儿童良性癫痫伴有中央颞区棘波、Panaiotopoulos 综合征、晚发性儿童枕叶癫痫 (Gastaut 型) 一线及添加治疗无效或不耐受可以考虑使用

表 3 吡仑帕奈与拉考沙胺特殊人群得分

药物	儿童	老年人	妊娠期妇女	哺乳期妇女	肝功能异常者	肾功能异常者	合计
吡仑帕奈	1.3	1	0	0	2	2	6.3
拉考沙胺	1.3	1	0.5	0	2.5	3	8.3

患者进行治疗药物浓度监测。拉考沙胺在特殊人群方面得 8.3 分, 具体明细见表 3。

3 药物相互作用 酶诱导型 ASM<sub>s</sub> 卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠和托吡酯使吡仑帕奈的药-时曲线下面积 (AUC) 分别降低 64%、48%、43% 和 19%<sup>[8]</sup>。酶抑制剂酮康唑使吡仑帕奈的 AUC 增加 20%<sup>[27]</sup>。吡仑帕奈对 CYP2C8、CYP3A4、UGT1A9 和 UGT2B7 有弱抑制作用, 对 CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5、UGT1A1 和 UGT1A4 有弱诱导作用, 能使拉莫三嗪、氯巴占、丙戊酸、卡马西平、咪达唑仑的 AUC 分别降低 9.3%、7.7%、5%、4.3%、13%, 左炔诺孕酮的 AUC 和峰浓度 ( $c_{max}$ ) 降低 40%<sup>[28]</sup>, 奥卡西平的 AUC 增加 35%<sup>[27-29]</sup>。吡仑帕奈与以上药物合用时可能需要进行剂量调整。儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议指出, 在联用卡马西平、奥卡西平等酶诱导剂时, 无需改变起始剂量, 可以考虑加快加量速度<sup>[22]</sup>。相互作用方面, 吡仑帕奈得 2 分。

拉考沙胺慎用于同时服用影响心脏传导药物 (钠通道阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、钾通道阻滞剂) 的患者, 包括延长 PR 间期的药物 (包括钠通道阻滞剂 ASM<sub>s</sub>)。正在服用 CYP3A4 (如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、克拉霉素等) 和 CYP2C9 (如氟康唑等) 强抑制剂的肝肾功能不全患者可能会显著增加对拉考沙胺的暴露<sup>[9]</sup>, 这些患者可能需要减少剂量。与酶诱导型 ASM<sub>s</sub> 卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥合用时, 拉考沙胺血药浓度降低<sup>[30]</sup>, 合用时需要调整剂量。相互作用方面, 拉考沙胺得 2 分。

4 其他安全性 吡仑帕奈存在惊厥、严重的不良心理后果<sup>[18]</sup>, 拉考沙胺存在脑出血、心肌病等<sup>[19]</sup>, 均为不可逆的不良反应, 此项两者均不得分。两者均无致畸致癌报道, 但吡仑帕奈存在 FDA 关于严重精神和行为反应的黑框警告, 因此在其他安全性方面, 吡

仑帕奈得 1 分, 拉考沙胺得 2 分。

**经济性评分** 经济性评价通过比较同通用名药品及主要适应证可替代药品的日均治疗费用获得。日均治疗费用 = 每片药品的价格  $\times$  每日治疗所需药品的平均片数。

同通用名药品经济性比较: 吡仑帕奈的生产厂家是日本卫材药业, 为进口原研品种, 截止评价时我国无其他厂家生产该药, 日均治疗费用为 7.68 元, 日均治疗费用比较视为最低, 得 3 分。拉考沙胺的生产厂家是比利时优时比制药, 为进口原研品种, 日均治疗费用 23.95 元; 河南省公共资源交易中心药品采购平台挂网销售的还有江西青峰药业有限公司 4 种包装规格和山东朗诺制药有限公司产品, 日均治疗费用分别为 4.61 元、4.12 元、4.02 元、3.92 元、6.81 元, 其中 3.92 元为最低日均治疗费用; 同通用名药品经济性比较评分 = 最低日均治疗费用  $\times$  3 / 评价药品日均治疗费用, 拉考沙胺此项得 0.49 分。

主要适应证可替代药品经济性比较: 第二代 ASM<sub>s</sub> 中日均治疗费用最低的是拉莫三嗪 (美国葛兰素史克) 5.72 元, 主要适应证可替代药品经济性比较评分 = 最低日均治疗费用  $\times$  7 / 评价药品日均治疗费用, 吡仑帕奈得 5.21 分, 拉考沙胺得 1.67 分, 具体见表 4。

**其他属性** 吡仑帕奈为国家谈判药品, 按医保乙类支付, 无支付条件限制。拉考沙胺为医保乙类药品, 无支付条件限制。两药均为原研药品, 非国家基本药物, 非集采药品。吡仑帕奈生产企业日本卫材药业和拉考沙胺生产企业比利时优时比制药, 分别在世界销量前 50 制药企业中排名第 31、29 名。因此其他属性方面, 吡仑帕奈得分 5.4, 拉考沙胺得分 5.6, 具体见表 5。

**评价总分及推荐建议** 经量化评分, 吡仑帕奈、拉考沙胺的最终得分分别为 77.41 分、69.06 分, 两药得

表 4 抗癫痫发作药 (ASM<sub>s</sub>) 主要适应证可替代药品日均治疗费用

ASM <sub>s</sub> 类别	药品名称	厂家	规格	价格 / 元	日剂量	日均治疗费用 / 元	得分
第三代	吡仑帕奈	卫材	4 mg $\times$ 28 片	215.04	4 mg qd	7.68	5.21
第三代	拉考沙胺	优时比	100 mg $\times$ 14 片	167.63	100 mg bid	23.95	1.67
第二代	奥卡西平	诺华	0.15 g $\times$ 50 片	92.99	300 mg bid	7.44	
第二代	左乙拉西坦	优时比	0.25 g $\times$ 30 片	117.9	500 mg bid	15.72	
第二代	托吡酯	西安杨森	25 mg $\times$ 60 片	76.77	100 mg bid	10.21	
第二代	拉莫三嗪	葛兰素史克	50 mg $\times$ 30 片	85.87	100 mg qd	5.72	

表 5 吡仑帕奈与拉考沙胺其他属性得分

药物	国家医保	国家基本药物	国家集中采购药品	原研 / 参比 / 一致性评价	生产企业情况	全球使用情况	合计
吡仑帕奈	2	1	0	1	0.4	1	5.4
拉考沙胺	2	1	0	1	0.6	1	5.6

分差异较大的项目为有效性和经济性, 详见表 6。吡仑帕奈的得分大于 70 分, 在医疗机构药品使用目录新品种引进时的建议为“强推荐”。

表 6 吡仑帕奈与拉考沙胺卫生技术评估分值汇总表 分

评价维度 (分)	吡仑帕奈	拉考沙胺
药学特性 (28)	27	26
有效性 (27)	24.5	20
安全性 (25)	12.3	15.3
经济性 (10)	8.21	2.16
其他属性 (10)	5.4	5.6
合计	77.41	69.06

## 讨 论

本研究依据遴选指南对吡仑帕奈和拉考沙胺从各项属性进行了快速遴选评价, 单项得分可直观地反映出药品在相关属性的优劣势, 而总分可反映出药品的整体优势。本研究中, 吡仑帕奈评估总分为 77.41 分, 拉考沙胺为 69.06 分, 吡仑帕奈的得分大于 70 分, 在医疗机构药品使用目录新品种引进时的建议为“强推荐”。

吡仑帕奈和拉考沙胺在不同属性方面各有优势。两药在有效性及经济性方面得分差异较大。与拉考沙胺相比, 吡仑帕奈治疗药物难治性癫痫的循证证据相对较多, 获得指南推荐的适应证也相对较多, 因此在有效性方面得分相对较高。有文献采用成本效益分析法<sup>[31]</sup>表明, 与拉考沙胺相比, 吡仑帕奈 (8 或 4 mg·d<sup>-1</sup>) 作为局灶性癫痫的附加治疗方案在中国具有相对较高的价值 (质量调整生命年提高 0.054 或 0.01)。原研拉考沙胺在局灶性癫痫治疗药物中日均治疗费用最高, 经济性得分较低。目前国产拉考沙胺已经进入第七批国家集采目录, 为局灶性癫痫的治疗提供了更多选择。在安全性方面, 吡仑帕奈存在 FDA 关于严重精神和行为反应的黑框警告, 且在妊娠及肝功能不全患者中的使用推荐不如拉考沙胺, 因此安全性得分相对较低。使用吡仑帕奈时, 应密切监测患者精神科不良事件的发生, 特别是易怒和攻击行为。此外, 吡仑帕奈由于可能被滥用, 美国缉毒局在 2014 年将其列为 III 类特殊管制药物<sup>[32]</sup>, 我国在 2023 年 7 月 1 日将其列为第二类精神药品管理<sup>[33]</sup>。有文献报道吡仑帕奈不良事件与剂量有关, 在滴定和维持阶段均有发生<sup>[18]</sup>, 为减少吡仑帕奈不良事件建议给药从低剂量开始并缓慢滴定<sup>[34]</sup>, 在使用过程中应注意用药剂量和处方疗程。本研究开展之前, 两药均非本院基本用药供应目录内品种, 临床亦尚未向药学部提交国产集

采拉考沙胺的用药采购申请。药师将评估结果提交本院医院药事管理与药物治疗学委员会作为药品遴选参考, 经专家讨论及投票, 最终将吡仑帕奈纳入医院基本用药供应目录。

本研究的评估方法可快速、科学、客观、全面地汇总药品信息, 但也存在一定的局限性: (1) 评分结果具有一定的时效性。评分受到国家医保及基本药物目录的调整、权威证据及疾病诊疗指南的更新、药品价格及生产企业排名信息的变化等影响, 药品评分应随上述因素的变化而动态调整, 以协助医疗机构决策者做出更客观的判断。(2) 个别评分细则有待优化。吡仑帕奈存在黑框警告, 以及被纳入第二类精神药品管理, 评分细则中未给予扣分。这些都需要在以后的实践中进一步优化。

综上, 吡仑帕奈和拉考沙胺在不同属性方面各有优势, 医疗机构可根据本机构患者人群特点及是否有可替代药品决定是否引进。通过本次对吡仑帕奈、拉考沙胺的遴选实践, 为医疗机构使用遴选指南开展药品遴选提供了实践经验, 同时为临床合理使用两药提供了循证依据。

## [ 参考文献 ]

- [1] 刘平, 吴茵, 何伟亮, 等. 吡仑帕奈抗癫痫的药理作用和临床评价 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41 (3): 138-142. LIU P, WU Y, HE WL, *et al*. A ntiepileptic pharmacology and clinical evaluation of perampanel [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2022, 41 (3): 138-142.
- [2] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 (2023 修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 52-54
- [3] 连玉菲, 刘洪涛, 邱学佳, 等. 卫生技术评估在布地格福与氟替美维快速遴选中的应用与实践 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (1): 74-80. LIAN YF, LIU HT, QIU XJ, *et al*. Application and practice of health technology assessment in the rapid selection of budesonide and flutimavir [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42 (1): 74-80.
- [4] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版) [J]. 医药导报, 2023, 42 (4): 447-456. ZHANG ZG, DONG ZJ, LIU JP. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions (the Second Edition) [J]. Her Med, 2023, 42 (4): 447-456.
- [5] CHRISTEL M. 2022 Pharm Exec top 50 companies [EB/OL]. (2022-06-01)[2022-06-10]. <https://www.pharmexec.com/view/2022-pharm-exec-top-50-companies>.
- [6] 渠蕊, 陈旭勤, 戴园园. 拉考沙胺和吡仑帕奈单药治疗癫痫的研究进展 [J]. 癫痫杂志, 2021, 7 (4): 350-354.
- [7] 陈文贤, 王雁, 脱森. 抗癫痫药拉考沙胺的研究进展

- [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39 (7): 397-401. CHEN WX, WANG Y, TUO M. Research progress of antiepileptic drug lacosamide [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2020, 39 (7): 397-401.
- [8] FDA. Fycompa® (perampanel): highlights of prescribing information [EB/OL]. (2021-02)[2024-01-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/208277Orig1s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208277Orig1s005lbl.pdf).
- [9] FDA. Vimpat® (lacosamide): highlights of prescribing information [EB/OL]. (2022-09)[2024-01-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/022253s055\\_022254s045,022255s037lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022253s055_022254s045,022255s037lbl.pdf).
- [10] PATSALOS PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist [J]. Epilepsia, 2015, 56 (1): 12-27
- [11] 徐晨, 汤继宏, 肖潇. 拉考沙胺口服液治疗婴幼儿局灶性癫痫的临床分析 [J]. 癫痫杂志, 2023, 9 (1): 22-25. XU C, TANG JH, XIAO X. Clinical analysis of lacosamide in the treatment of infantile focal epilepsy [J]. J Epilepsy, 2023, 9 (1): 22-25.
- [12] KANNER AM, ASHMAN E, GLOSS D, *et al.* Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. Neurology, 2018, 91 (2): 82-90.
- [13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (12): 1341-1352.
- [14] CHRISTOPH K, KOCKELMANN E, STEINHOFF BJ. Clinical outcomes of perampanel vs. lacosamide in cohorts of consecutive patients with severely refractory epilepsies: a monocentric retrospective analysis of systematically collected data from the German Kork Epilepsy Center [J]. Seizure, 2017, 45: 47-51.
- [15] ZHU LN, CHEN D, WANG HJ, *et al.* Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2018, 139: 60-72.
- [16] LATTANZI S, TRINKA E, ZACCARA G, *et al.* Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis [J]. Drugs, 2022, 82 (2): 199-218.
- [17] ZHU LN, CHEN D, XU D, *et al.* Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: an indirect comparison [J]. Seizure, 2017, 51: 121-132.
- [18] KRAUSS GL, PERUCCA E, KWAN P, *et al.* Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307 [J]. Epilepsia, 2018, 59 (4): 866-876.
- [19] ROSENFELD W, FOUNTAIN NB, KAUBRYS G, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years [J]. Epilepsy Behav, 2014, 41: 164-170.
- [20] 柯晓生. 吡仑帕奈在 2-12 岁中国汉族儿童药物难治性癫痫添加治疗中的疗效和安全性研究 [D]. 福建: 福建医科大学, 2021. KE XS. Efficacy and safety of perampanel addition therapy in 2-12 year-old Chinese Han children with drug-resistant epilepsy [D]. Fujian: Fujian Medical University, 2021.
- [21] RENFROE JB, MINTZ M, DAVIS R, *et al.* Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from  $\geq 2$  to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy [J]. J Child Neurol, 2019, 34 (5): 284-294
- [22] 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议 [J]. 癫痫杂志, 2022, 8 (2): 95-98.
- [23] VAZQUEZ B, TOMSON T, DOBRINSKY C, *et al.* Perampanel and pregnancy [J]. Epilepsia, 2021, 62 (3): 698-708.
- [24] LANDMARK CJ, REKTORLI L, BURNS ML, *et al.* Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation [J]. Epileptic Disord, 2021, 23 (2): 426-431
- [25] LATTANZI S, CAGNETTI C, FOSCHI N, *et al.* Lacosamide during pregnancy and breastfeeding [J]. Neurol Neurochir Pol, 2017, 51 (3): 266-269.
- [26] YLIKOTILA P, KETOLA RA, TIMONEN S, *et al.* Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy [J]. Reprod Toxicol, 2015, 57: 204-206.
- [27] PATSALOS PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) —Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders [J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52 (12): 1045-1061.
- [28] PATSALOS PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) —Part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs [J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52 (11): 927-966
- [29] MAJID O, LAURENZA A, FERRY J, *et al.* Impact of perampanel on pharmacokinetics of concomitant antiepileptics in patients with partial-onset seizures: pooled analysis of clinical trials [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82 (2): 422-430.
- [30] MAY TW, HELMER R, BIEN CG, *et al.* Influence of dose and antiepileptic comedication on lacosamide serum concentrations in patients with epilepsy of different ages [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40 (5): 620-627.
- [31] ZHANG D, LI X, DING J, *et al.* Value of perampanel as adjunctive treatment for partial-onset seizures in epilepsy: cost-effectiveness and budget impact analysis [J]. Front Public Health, 2021, 9: 670108.
- [32] Drug Enforcement Administration, Department of Justice.

Schedules of controlled substances: placement of perampanel into schedule III [J]. Fed Regist, 2013, 78 (231): 72013-72016.

- [33] 国家药监局, 公安部, 国家卫生健康委. 关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告 [EB/OL]. (2023-04-18)[2024-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/20230418144449182>.

html.

- [34] AKAMATSU N, KANEMOTO K, MAEHARA T. Optimal use of perampanel in the treatment of patients with epilepsy based on the clinical evidence and characteristics [J]. Brain Nerve, 2022, 74 (7): 927-937.

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0387-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.13

## 6 种药物预防遗传性血管性水肿急性发作有效性及安全性的网状 Meta 分析

杨明熹<sup>1</sup>, 陈汝治<sup>2</sup>, 肖子劲<sup>3</sup>, 陈一君<sup>4</sup>, 胡丹丹<sup>3</sup>

(1. 广州医科大学第一临床学院, 广东 广州 511436; 2. 广州医科大学第二临床学院, 广东 广州 510260; 3. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510620; 4. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120)

[关键词] 血管水肿, 遗传性; 药物疗法; 网状 Meta 分析

[摘要] 目的 综合评价拉那利尤单抗 (lanadelumab)、阿伏司他 (avoralstat)、贝罗司他 (berotralstat)、加达西单抗 (garadacimab)、多尼达洛森 (donidalorsen) 和血源性 C1 酯酶抑制剂 (pdC1-INH) 6 种药物预防遗传性血管性水肿 (HAE) 急性发作的有效性及其安全性。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普从建库到 2024 年 1 月所有关于上述 6 种药物预防 HAE 急性发作的文献, 在 Stata 17.0 和 R 4.3.2 软件中进行网状 Meta 分析。结果 共纳入 10 项随机对照试验, HAE 患者 619 例。网状 Meta 分析结果显示, 在减少患者每 4 周 HAE 发作次数方面, 有 5 种药物与安慰剂比较有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 累积排序概率显示加达西单抗疗效最佳 (MD=2.59, 95%CI: 1.38~3.79); 在不良事件发生率与严重不良事件发生率方面, 所有治疗药物与安慰剂相比无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 累积排序概率显示拉那利尤单抗不良事件发生率最低, 多尼达洛森严重不良事件发生率最低。结论 预防 HAE 急性发作的 6 种药物中, 加达西单抗疗效最好, 拉那利尤单抗安全性较好。

[中图分类号] R392.5; R979.9

[文献标志码] A

## Efficacy and safety of six drugs for preventing acute attack of hereditary angioedema: a network meta-analysis

YANG Ming-xi<sup>1</sup>, CHEN Ru-zhi<sup>2</sup>, XIAO Zi-jin<sup>3</sup>, CHEN Yi-jun<sup>4</sup>, HU Dan-dan<sup>3</sup>

(1. The First Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 511436, China; 2. The Second Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510260, China; 3. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510620, China; 4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510120, China)

[KEY WORDS] angioedemas, hereditary; drug therapy; network meta-analysis

[收稿日期] 2023-12-29

[接受日期] 2024-02-26

[作者简介] 杨明熹, 男, 本科在读, 主要从事免疫与过敏性疾病的研究, E-mail: ymxlcf@126.com。胡丹丹, 女, 主任医师, 博士, 主要从事儿童保健及儿童神经系统疾病的研究, E-mail: guohdd@126.com

[责任作者] 胡丹丹