我院贝伐珠单抗生物类似药与原研药相关不良反应回顾性分析Δ

丁年羊[1*]，李　莉[2]，方攀奇[1]，徐思露[1]，赵　敏[1]，燕　丹[1#]（1.江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所药学部，南京　210009；2.南京市食品药品监督检验院，南京　211198）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0472-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.17

摘　要　目的　分析某院贝伐珠单抗生物类似药与原研药相关药物不良反应（ADR）的发生情况，为临床合理用药提供数据支持。**方法**　对江苏省肿瘤医院2022年1－12月上报的贝伐珠单抗生物类似药和原研药相关ADR报告进行回顾性分析。**结果**　我院使用贝伐珠单抗的患者共6 818人次，上报ADR报告136份，贝伐珠单抗生物类似药的ADR发生率显著高于原研药（2.18% vs. 0.71%，P=0.004）。ADR报告中，治疗方案以贝伐珠单抗与其他肿瘤治疗药物的联合治疗方案为主（129人次）；痊愈和好转的患者有118人次；一般ADR报告108份，严重ADR报告28份；ADR主要累及系统/器官以心血管系统为主，贝伐珠单抗生物类似药与原研药引起的高血压/血压升高、白细胞/血小板降低、腹泻和发热发生率比较，差异均无统计学意义。**结论**　贝伐珠单抗生物类似药的相关ADR发生率明显高于原研药，但ADR临床表现无明显差异，临床医生可以根据患者及其家属意愿选择使用。

关键词　贝伐珠单抗；生物类似药；原研药；药物不良反应；合理使用

Retrospective analysis of adverse drug reactions of bevacizumab biosimilar and original drug in our hospital

DING Nianyang[1], LI Li[2], FANG Panqi[1], XU Silu[1], ZHAO Min[1], YAN Dan[1] (1. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. Nanjing Institute for Food and Drug Control, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the occurrence of adverse drug reactions (ADR) between bevacizumab biosimilars and original drugs, and to provide data support for rational use of drugs in clinical. **METHODS** ADR reports of bevacizumab biosimilars and original drugs reported by Jiangsu Cancer Hospital from January to December 2022 were retrospectively analyzed. **RESULTS** A total of 6 818 patients were treated with bevacizumab, and 136 ADR patients were reported. The incidence of ADR caused by bevacizumab biosimilars was higher than original drugs (2.18% vs. 0.71%, P=0.004). In ADR reports, the main treatment plan was bevacizumab combined with other tumor drugs (129 patients); 118 patients were cured and improved; there were 108 general reports and 28 serious reports; the main system/organ involved in ADR was the cardiovascular system; there were no statistical significance in the incidence rates of hypertension/blood pressure increase, leukocyte/platelet decrease, diarrhea and fever caused by bevacizumab biosimilars and original drugs. **CONCLUSIONS** The incidence of ADR related to bevacizumab biosimilars is significantly higher than that of the original drugs, but there is no significant difference in the clinical manifestation of ADR. Clinicians can use bevacizumab biosimilars or original drugs based on the willingness of patients and their families.

KEYWORDS　bevacizumab; biosimilars; original drugs; adverse drug reactions; reasonable use

贝伐珠单抗是由中国仓鼠卵巢细胞表达的特异性靶向游离血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的重组人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体，其能通过阻断游离VEGF与其受体结合，抑制肿瘤组织血管生成而发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗由罗氏制药公司研发，2004年美国FDA批准其联合以氟尿嘧啶为基础的化疗方案用于治疗初治转移性结直肠癌，商品名为Avastin®（中文商品名为安维汀）。随着临床研究的不断开展和临床数据的积累，该药又被美国FDA陆续批准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、复发性胶质母细胞瘤、转移性肾癌、宫颈癌、卵巢癌和肝细胞癌等适应证。安维汀于2010年2月在我国获批上市，适应证为转移性结直肠癌，后又增加了非鳞状非小细胞肺癌和复发性胶质母细胞瘤等适应证。安维汀的肿瘤适应证众多，且具有靶点广谱、无需基因检测、毒性较低等特点，临床应用十分广泛[1]。随着安维

Δ **基金项目** 南京市药品不良反应重点监测项目

＊ **第一作者** 副主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：sheep109@sina.com

通信作者 主任药师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：sharon@njmu.edu.cn

汀在全球的专利陆续过期(欧洲专利2019年过期,美国专利2017年过期),贝伐珠单抗已成为抗肿瘤生物类似药的研发热点。

2015年3月原国家食品药品监督管理总局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》指出,生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。目前,国内已有10个厂家的贝伐珠单抗生物类似药获批上市。根据南京市市场监督管理局下发的《关于开展药品医疗器械重点品种安全风险(不良反应/事件)监测评价研究工作的通知》(宁市监药测字〔2021〕1号)要求,我院(江苏省肿瘤医院)是贝伐珠单抗安全风险监测评价研究单位之一。基于此,本研究收集了我院使用贝伐珠单抗原研药及其生物类似药的药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)报告,评价了贝伐珠单抗原研药及其生物类似药的用药风险,旨在为临床合理用药提供数据支持,保障用药安全。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2022年1—12月向南京市药品(医疗器械)不良反应监测中心上报的可能由贝伐珠单抗引起的ADR报告,内容包括患者年龄、性别、过敏史、原患疾病情况、用药情况、ADR累及系统/器官及临床表现、严重程度、不良反应转归等。

1.2 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计数资料组间比较采用χ^2检验:(1)$n\geq40$且理想值(T)≥5时选择Pearson χ^2检验;(2)$n\geq40$且$1\leq T<5$时选择连续性校正χ^2检验;(3)$n<40$或$T<1$时选择Fisher精确概率法检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般情况

2022年,我院使用贝伐珠单抗的患者共6 818人次,使用贝伐珠单抗生物类似药与原研药的患者分别为5 971、847人次;共上报贝伐珠单抗相关ADR报告136份,ADR发生率为1.99%,其中贝伐珠单抗生物类似药与原研药的ADR报告分别为130和6份,ADR发生率分别为2.18%和0.71%,贝伐珠单抗生物类似药的ADR发生率显著高于原研药($\chi^2=8.186$,$P=0.004$)。所有ADR报告中,一般ADR 108份(79.41%)、严重ADR 28份(20.59%);涉及男性63人次(46.32%,其中原研药为3人次),女性73人次(53.68%,其中原研药为3人次);患者最小年龄26岁,最大年龄83岁,具体年龄和性别分布见表1。

表1 2022年我院贝伐珠单抗相关ADR的患者年龄与性别分布

年龄/岁	人次	占比/%	男性/人次	女性/人次
≤30	1	0.74	1	0
31~40	0	0	0	0
41~50	20	14.71	2	18
51~60	54	39.71	24(其中原研药3人次)	30(其中原研药1人次)
61~70	42	30.88	23	19(其中原研药1人次)
71~80	17	12.50	13	4
>80	2	1.47	0	2(其中原研药1人次)
合计	136	100	63	73

2.2 患者原患疾病情况

所有ADR报告中,患者的原患疾病包括结直肠癌59人次(占比43.38%,其中原研药为3人次),肺癌47人次(占比34.56%,其中原研药为2人次),卵巢癌23人次(占比16.91%,其中原研药为1人次),宫颈癌4人次(占比2.94%),恶性间皮瘤、肝癌和胃癌各1人次(各占比0.74%)。

2.3 患者用药情况

所有ADR中,患者通过静脉滴注给药的有135人次(占比99.26%),通过腹膜腔内给药的有1人次(占比0.74%)。贝伐珠单抗在不同的治疗方案中单次用药剂量为200~900 mg,有43人次(占比31.62%,其中原研药为1人次)单次用药剂量为500 mg,39人次(占比28.68%,其中原研药为2人次)为400 mg,26人次(占比19.12%,其中原研药为1人次)为300 mg,11人次(占比8.09%)为600 mg,3人次(占比2.21%)为700 mg,2人次(占比1.47%)为200 mg,2人次(占比1.47%)为450 mg,2人次(占比1.47%,其中原研药为1人次)为800 mg,2人次(占比1.47%)为900 mg,其他各有1人次分别为240、250、280、350、525 mg,另有原研药使用剂量为840 mg的1人次(占比0.74%)。治疗方案以贝伐珠单抗与其他肿瘤治疗药物的联合治疗方案为主(129人次,占比94.85%,其中原研药为6人次),主要联合的药物为细胞毒药物或免疫治疗药物,如联合铂类药物的有64人次(其中原研药为3人次),联合氟尿嘧啶类药物的有46人次(其中原研药为3人次),联合紫杉醇类药物的有20人次(其中原研药为1人次),联合免疫检查点抑制剂的有19人次(其中原研药为1人次)等,还有1人次使用贝伐珠单抗原研药联合多柔比星脂质体;使用贝伐珠单抗单药治疗方案的有7人次(占比5.15%),都使用的贝伐珠单抗生物类似药。

2.4 ADR累及系统/器官及临床表现

贝伐珠单抗相关ADR的累及系统/器官包括心血管系统、消化系统、血液和淋巴系统、神经系统等,主要临床表现包括高血压/血压升高、恶心/呕吐、发热、白细胞降低等,具体见表2(1人次ADR往往累及多个系统/器官)。

表2　2022年我院贝伐珠单抗ADR累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官	临床表现(人次)	总人次	占比/%
心血管系统	高血压/血压升高(46)	46	33.82
消化系统	恶心/呕吐(30)、腹泻(5)、便秘(3)、小肠梗阻(2)、胃部不适(1)、口干(1)、药物性肝损伤(1)	43	31.62
血液和淋巴系统	白细胞降低(10)、血小板降低(9)	19	13.97
神经系统	发热(11)、寒战(3)、手麻(1)、复视(1)、头晕(1)	17	12.50
皮肤及其附件损害	瘙痒(6)、皮疹(3)	9	6.62
泌尿生殖系统	蛋白尿(3)、阴道出血(1)、便血(1)	5	3.68
呼吸系统	喉咙水肿(1)、胸闷(1)、鼻腔出血(1)、咯血(1)	4	2.94
内分泌系统	甲状腺功能减退(1)	1	0.74

可能由贝伐珠单抗原研药引起的6人次ADR中，导致高血压/血压升高的有3人次，白细胞与血小板同时降低、腹泻和发热的各1人次；同时，可能由贝伐珠单抗生物类似药引起高血压/血压升高的有43人次，白细胞/血小板降低的有14人次（有3人次为白细胞与血小板同时降低），腹泻的有4人次，发热的有10人次。原研药与生物类似药的上述临床表现发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.5　严重和新的ADR发生情况

所有ADR报告中，共发生严重ADR 28人次，贝伐珠单抗生物类似药与原研药引起的严重ADR分别为26和2人次，临床表现包括重度高血压/血压升高（13人次）、骨髓抑制（10人次，表现为白细胞或血小板降低）、发热（1人次）、蛋白尿（1人次）、恶心/呕吐（1人次）、甲状腺功能减退（1人次）和小肠梗阻（1人次）。

2.6　ADR转归情况

所有ADR报告中，痊愈和好转的患者有118人次，未好转的患者有4人次，不详的患者有14人次。未好转的4人次中，有3人次使用贝伐珠单抗生物类似药，1人次使用原研药。

3　讨论

3.1　贝伐珠单抗ADR发生率与临床表现情况

2022年，我院使用贝伐珠单抗的患者共6 818人次，ADR发生率为1.99%，其生物类似药与原研药相关的ADR发生率分别为2.18%和0.71%，生物类似药的ADR发生率显著高于原研药，提示临床在使用贝伐珠单抗生物类似药时应进一步做好ADR监测工作。ADR临床表现最多的是高血压/血压升高，共发生46人次，发生率为0.67%；其次是消化系统反应，主要表现为恶心/呕吐、腹泻、便秘等，共发生43人次，发生率为0.63%；再次是血液和淋巴系统反应，主要表现为白细胞和血小板降低，共发生19人次，发生率为0.28%。可能由贝伐珠单抗原研药引起的6人次ADR临床表现为高血压/血压升高、白细胞和血小板降低、腹泻和发热等；贝伐珠单抗生物类似药与原研药引起上述临床表现的发生率比较，差异无统计学意义。已有文献资料报道，接受贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌和转移性结直肠癌患者总体ADR发生率分别为34.5%和30.77%[2－3]；贝伐珠单抗治疗过程中，常见的ADR有新发高血压或高血压加重、血栓、蛋白尿，发生率分别为8%～67%、3%～19%、18%～41%[4]。本次回顾性分析中，不管是贝伐珠单抗生物类似药还是原研药，其ADR的发生率均低于上述文献报道结果，其原因可能为：（1）部分患者的ADR临床表现未在病历资料中记录，导致此部分患者的ADR数据无法被纳入；（2）贝伐珠单抗的某些ADR可能具有剂量依赖性，如高血压和蛋白尿，而我院患者在监测周期内的累计使用剂量偏小，可能还不足以导致患者发生高血压、蛋白尿或者其他ADR。

3.2　贝伐珠单抗引起小肠梗阻的风险性

6 818人次使用贝伐珠单抗的患者中，有2名患者发生不全性小肠梗阻。胃肠道穿孔是贝伐珠单抗引起的严重ADR之一，发生胃肠道穿孔的患者，应永久停用贝伐珠单抗。目前已明确肠梗阻是使用贝伐珠单抗后发生肠穿孔的危险因素[5－7]，故临床对肠梗阻的关注具有重要意义。相关国内外文献报道，结直肠癌、卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌患者在接受贝伐珠单抗单药或联合化疗后，小肠梗阻的发生率为0.5%～9.1%[8－12]，但其发生机制尚不明确。我院患者使用贝伐珠单抗引起小肠梗阻的比例为0.03%（2/6 818），明显低于文献报道。其可能的原因：一是我院ADR监测工作还需进一步加强，临床可能存在漏报的现象；二是临床医师可能将患者发生小肠梗阻的原因归结为联合治疗方案中的其他药物（如化疗药物），导致统计数据的缺失。

3.3　贝伐珠单抗ADR与联合用药的关系

本次回顾性分析中，发生ADR的患者以贝伐珠单抗与其他肿瘤治疗药物的联合治疗方案为主，达129人次（占比94.85%），而使用贝伐珠单抗单药治疗方案为7人次（占比5.15%）。联合治疗的主要原因是贝伐珠单抗单药治疗的有效率不高，临床诊疗指南推荐贝伐珠单抗与其他抗肿瘤药物联合使用，如贝伐珠单抗与细胞毒药物组成的联合治疗方案在晚期非小细胞肺癌和晚期结直肠癌中应用广泛。联合治疗方案中的细胞毒药物也可引起白细胞和血小板降低、恶心/呕吐等ADR，所以对于此类ADR的判断需要开展更严谨的分析，对患者的治疗周期进行更长时间的观察，以进一步明确引起不良反应的药物。

4　结语

本次回顾性分析发现，贝伐珠单抗生物类似药的相关ADR发生率明显高于原研药，但两者ADR临床表现

与药品说明书记载的及文献报道的ADR表现无明显差异；贝伐珠单抗生物类似药的相关ADR表现未在原研药使用中发生，如恶心、呕吐等反应，可能与监测期内两者使用人次数相差较大、患者使用疗程不同等因素有关。为了进一步验证数据的准确性，后续需要开展更大规模，特别是多中心联合方式的调查、分析工作。此外，临床医生在使用贝伐珠单抗时，可以根据患者的病情、经济条件和使用意愿等因素，在做好患者及其家属知情同意的前提下，选择使用贝伐珠单抗生物类似药或原研药；临床药师在患者使用贝伐珠单抗生物类似药或原研药期间应做好药学监护和患者教育工作，及时识别并处理其ADR，保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅.关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）的通知[EB/OL].（2023-01-02）[2024-01-29]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202401/48be6030a029446c93b852bfd4a5fdf6.shtml.
Office of the National Health Commission. Notice on the issuance of the guidelines for the clinical application of new anti-tumor drugs：2023 edition[EB/OL].（2023-01-02）[2024-01-29]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202401/48be6030a02-9446c93b852bfd4a5fdf6.shtml.

[2] 张轶群，琚长斌，李芳，等.非小细胞肺癌患者贝伐珠单抗相关不良反应临床分析[J].药物不良反应杂志，2022，24(5)：233-238.
ZHANG Y Q，JU C B，LI F，et al. Clinical analysis of bevacizumab-related adverse reactions in patients with non-small cell lung cancer[J]. Adverse Drug React J，2022，24(5)：233-238.

[3] 种王斌，朱金祥，刘佳.贝伐珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性[J].癌症进展，2022，20(6)：624-626，635.
CHONG W B，ZHU J X，LIU J. Efficacy and safety of bevacizumab combined with oxaliplatin + capecitabine chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Oncol Prog，2022，20(6)：624-626，635.

[4] 任晓蕾，邢丽秋，詹轶秋，等.北京地区贝伐珠单抗不良反应报告分析及安全性研究[J].中国新药杂志，2020，29(14)：1670-1674.
REN X L，XING L Q，ZHAN Y Q，et al. Analysis of adverse reaction reports of bevacizumab in Beijing area[J]. Chin J N Drugs，2020，29(14)：1670-1674.

[5] TANYI J L，MCCANN G，HAGEMANN A R，et al. Clinical predictors of bevacizumab-associated gastrointestinal perforation[J]. Gynecol Oncol，2011，120(3)：464-469.

[6] RICHARDSON D L，BACKES F J，HURT J D，et al. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab?[J]. Gynecol Oncol，2010，118(1)：47-51.

[7] SAIF M W，ELFIKY A，SALEM R R. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol，2007，14(6)：1860-1869.

[8] HOCHSTER H S，HART L L，RAMANATHAN R K，et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer：results of the TREE Study[J]. J Clin Oncol，2008，26(21)：3523-3529.

[9] DEAN E，MIDDLETON M R，PWINT T，et al. Phase Ⅰ study to assess the safety and tolerability of olaparib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumours[J]. Br J Cancer，2012，106(3)：468-474.

[10] DEL CARMEN M G，MICHA J，SMALL L，et al. A phase Ⅱ clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian，fallopian tube，or primary peritoneal cancer[J]. Gynecol Oncol，2012，126(3)：369-374.

[11] CANNISTRA S A，MATULONIS U A，PENSON R T，et al. Phase Ⅱ study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer[J]. J Clin Oncol，2007，25(33)：5180-5186.

[12] 谢曌璐，张卿，杨雪，等.贝伐珠单抗首次使用后出现肠梗阻1例[J].肿瘤药学，2021，11(3)：378-380，384.
XIE Z L，ZHANG Q，YANG X，et al. A case of intestinal obstruction after the first use of bevacizumab[J]. Anti Tumor Pharm，2021，11(3)：378-380，384.

（收稿日期：2023-08-21　修回日期：2024-01-29）
（编辑：邹丽娟）