**抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引（2020年版）**

（广东省药学会2020年11月17日发布）

内容提纲：

一、抗肿瘤生物类似药临床研发特点

二、抗肿瘤生物类似药临床合理使用

1、抗肿瘤生物类似药临床适应症

（1）利妥昔单抗

（2）贝伐珠单抗

（3）曲妥珠单抗

2、抗肿瘤生物类似药用法用量

3、抗肿瘤生物类似药配置与输注

（1）抗肿瘤生物类似药配置要点

（2）抗肿瘤生物类似药安全输注

4、抗肿瘤生物类似药特殊人群使用

三、抗肿瘤生物类似药不良反应综合管理

1、抗肿瘤生物类似药不良反应谱、处理原则及高危人群预防措施

2、抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测和药学随访要点

3、警惕抗肿瘤生物类似药相关免疫原性

四、抗肿瘤生物类似药医护患宣教要点

1、抗肿瘤生物类似药医护宣教要点

2、抗肿瘤生物类似药患者宣教要点

**引言：**

随着生物医药技术的不断发展，生物药在临床上越来越多的被用于肿瘤、免疫、感染等疾病的治疗，并显示出不可替代的作用。由于生物药的研发难度大、周期长、成本高，且难以像小分子化学药一样易于仿制并得到结构完全相同和均一的活性物质，故生物药价格居高不下。为了更好推动生物类似药的研发，2015年3月原国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》[1]。生物类似药是一种在质量、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，其上市可以更好地满足公众对生物治疗产品的需求，有助于提高生物药的可及性和降低价格，减少医疗费用总体支出。

截至2020年8月，已有6款生物类似药被国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，另有多个生物类似药处于Ⅲ临床试验阶段甚至新药上市许可申请（NDA）阶段，预计将在5年内陆续上市。鉴于生物类似药的研发过程有别于生物原研药，且国内上市时间较短，对于此类药物的安全使用和用药监护尚缺乏较为系统、全面的药学指引，广东省药学会（以下简称“本会”）组织有关临床药学和医学专家，以抗肿瘤生物类似药为代表，主要从药物临床合理使用与不良反应综合管理两个方面进行阐述并撰写全程化药学服务指引，以期为该类药物的安全合理使用提供依据，也为药师对该类药物进行处方和医嘱审核提供参考。

**一、抗肿瘤生物类似药临床研发特点**

目前国内已上市抗肿瘤生物类似药均为单抗生物类似药。单抗生物类似药由于制备工艺采用体外细胞异源表达，分子结构上存在多种翻译后修饰形式，具有显著的“非均一性”特点，研发难度较大。为了更好地推动单抗生物类似药的研发，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）在已发布《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》[1]基础上，陆续发布了《利妥昔单抗注射液生物类似药临床试验指导原则（征求意见稿）》[2]和《贝伐珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则（征求意见稿）》[3]等规范，以探讨单品种单抗生物类似药的临床研究策略和临床试验设计等问题。单抗生物类似药的研发总体思路是以比对试验为基础，采用逐步递进的策略，分阶段开展药学、药理毒理和临床比对试验，以证明单抗候选药在质量、安全性和有效性方面与原研药不存在临床意义上的差异。

然而，由于单抗生物类似药与原研药在物质结构和功能等方面不可能达到完全的精确复制，选择不同的对照药以及上市后原研药与生物类似药各自的工艺优化，都可能导致优化前后的原研药之间或生物类似药之间、生物类似药与原研药之间、不同生物类似药之间相似性的逐渐漂移，当偏移超出一定范围时，可能在临床应用上会带来一定风险和不利影响。此外，生物类似药上市前的临床数据有限，某些潜在的罕见或严重的安全问题无法完全暴露出来。不同适应症人群免疫原性应答的差异，可能给生物类似药适应症外推患者带来用药安全隐患。因此，亟需建立抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引，为保障患者用药有效性和安全性提供有益参考。

**二、抗肿瘤生物类似药临床合理使用**

目前，国内已批准上市的抗肿瘤生物类似药有4款，分别是利妥昔单抗（商品名：汉利康®）、贝伐珠单抗（商品名：安可达®、达攸同®）和曲妥珠单抗（商品名：汉曲优®），均属于单抗生物类似药。作为大分子蛋白类药物，单抗生物类似药依靠体外细胞异源表达的方法制备，结构上具有多种翻译后修饰形式，异质性强，变异度大。与小分子化学结构药物相比，单抗生物类似药的稳定性更容易受到环境温度、光照、震动等多种外界因素影响，且生物药本身能够引发人体免疫反应，进而可能影响其疗效及安全性。因此医疗机构在对该类药物进行医嘱审核以及药物在使用过程中，应关注适应症、用法用量、配置输注、不良反应监测、不良反应处理和医师/护士/患者教育等环节，各环节均必须实行严格规范的管理，以确保安全、合理、经济和适宜地使用该类药物。

**1、抗肿瘤生物类似药临床适应症**

**（1）利妥昔单抗**

利妥昔单抗由美国基因泰克公司原研，1997年获美国食品及药物管理局（FDA）批准上市（商品名：RITUXAN®）。利妥昔单抗国外应用范围较广，目前已批准该药用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、多血管性肉芽肿和显微镜性多发性血管炎的治疗[4]。2000年利妥昔单抗获原CFDA批准上市（商品名：美罗华®），获批适应症为[5]：（1）先前未经治疗的CD20阳性Ⅲ-Ⅳ期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，应与化疗联合使用；（2）初治滤泡性淋巴瘤患者经美罗华联合化疗后达完全或部分环节后的单药维持治疗；（3）复发或耐药的滤泡性淋巴瘤；（4）CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤应与标准CHOP化疗（环磷 酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8个周期联合治疗；（5）与氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。

利妥昔单抗（商品名：汉利康®）由上海复宏汉霖生物制药有限公司研发，2019年2月获NMPA批准上市，批准的适应症[6]：（1）复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤（国际工作分类B、C和D亚型的B细胞非霍奇金淋巴瘤）的治疗；（2）先前未经治疗的CD20阳性Ⅲ-Ⅳ期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，患者应与化疗联合使用；（3）CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤应与标准CHOP化疗（环磷 酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8个周期联合治疗。

国内已上市利妥昔单抗（商品名：美罗华®、汉利康®）在NMPA获批适应症情况详见表1。

**表1 利妥昔单抗****获NMPA批准的适应症**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **适应症** | **美罗华®** | **汉利康®** |
| **非霍奇金淋巴瘤** | 先前未经治疗的CD20阳性Ⅲ-Ⅳ期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者,应与化疗联合使用。 | √ | √ |
| 初治滤泡性淋巴瘤患者经美罗华联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗。 | √ | / |
| 复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤。 | √ | √ |
| CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤应与标准CHOP化疗（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8个周期联合治疗。 | √ | √ |
| **慢性淋巴细胞白血病** | 与氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病患者。 | √ | / |

**（2）贝伐珠单抗**

贝伐珠单抗由美国基因泰克公司原研，2004年获FDA批准上市（商品名：AVASTIN®）。贝伐珠单抗国外应用范围较广，目前已批准该药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、宫颈癌和卵巢癌等肿瘤适应症[7]。贝伐珠单抗2010年获原CFDA批准上市（商品名：安维汀®），批准的适应症为[8]：（1）联合以氟嘧啶为基础的化疗，适用于转移性结直肠癌患者的治疗；（2）联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。

首个贝伐珠单抗生物类似药（商品名：安可达®）由齐鲁制药有限公司研发，2019年12月获NMPA批准上市，批准的适应症[9]：（1）联合以氟嘧啶为基础的化疗，适用于转移性结直肠癌患者的治疗；（2）联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。

第二个贝伐珠单抗生物类似药（商品名：达攸同®）由信达生物制药(苏州)有限公司研发，2020年6月获NMPA批准上市，批准的适应症[10]与安可达®一致。

国内已上市贝伐珠单抗（商品名：安维汀®、安可达®、达攸同®）在NMPA获批适应症情况详见表2。

**表2 贝伐珠单抗获NMPA批准的适应症**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **适应症** | **安维汀®** | **安可达®** | **达攸同®** |
| **结直肠癌** | 联合以氟嘧啶为基础的化疗，适用于转移性结直肠癌患者的治疗。 | √ | √ | √ |
| **肺癌** | 联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。 | √ | √ | √ |

**（3）曲妥珠单抗**

曲妥珠单抗由罗氏公司原研，1998年获FDA批准上市（商品名：Herceptin®）。曲妥珠单抗国外应用范围较广，目前已批准该药用于HER2阳性的乳腺癌、HER2阳性的转移性胃或胃食管交界处腺癌[11]。曲妥珠单抗2002年获原CFDA批准上市（商品名：赫赛汀®），批准的适应症为[12]：（1）HER2阳性的转移性乳腺癌：作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者；（2）HER2阳性的早期乳腺癌：接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗；多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗；与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗；与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径>2cm的乳腺癌；（3）HER2阳性的转移性胃癌：联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的HER2阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者。

曲妥珠单抗生物类似药（商品名：汉曲优®）由上海复宏汉霖生物制药有限公司研发，2020年8月获NMPA批准上市，批准的适应症[13]：（1）HER2阳性的转移性乳腺癌：作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者；（2）HER2阳性的早期乳腺癌：接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗；多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗；与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗；与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径>2cm的乳腺癌；（3）HER2阳性的转移性胃癌：联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的HER2阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者。

国内已上市曲妥珠单抗（商品名：赫赛汀®、汉曲优®）在NMPA获批适应症情况详见表3。

**表3 曲妥珠单抗获NMPA批准的适应症**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **适应症** | **赫赛汀®** | **汉曲优®** |
| **HER2阳性的转移性乳腺癌** | 作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌 | √ | √ |
| 与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者 | √ | / |
| **HER2阳性的早期乳腺癌** | 接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗 | √ | √ |
| 多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗 | √ | √ |
| 与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗 | √ | √ |
| 与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径>2cm的乳腺癌 | √ | √ |
| **HER2阳性的转移性胃癌** | 联合卡培他滨或5-氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的HER2阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者 | √ | /√ |

**2、抗肿瘤生物类似药用法用量**

各种国内上市的抗肿瘤生物类似药主要按体重或体表面积给药，具体详见表4、表5和表6。

**表4 不同利妥昔单抗国内用法用量**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **用法用量** | **美罗华®** | **汉利康®** |
| **滤泡性非霍奇金**  **淋巴瘤** | **初始治疗**   * 单药化疗：推荐剂量为375 mg/m2，静脉给入，每周一次，22天的疗程内共给药4次。 * 联合化疗：每疗程375 mg/m2，使用8个疗程。 | √ | √ |
| **维持治疗：**   * 初治患者经美罗华联合化疗达完全或部分缓解后，可接受美罗华静脉输注单药维持治疗，推荐剂量为375mg/m2，每8周治疗一次，共输注12次。 | √ | / |
| **复发后的再治疗：**   * 首次治疗后复发的患者，再治疗的剂量是375 mg/m2，静脉滴注4周，每周一次。 | √ | √ |
| **CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤** | 与CHOP化疗联合使用，推荐剂量为375mg/m2，每个化疗周期的第一天使用。 | √ | √ |
| **慢性淋巴细胞白血病** | 第一周期：375 mg/m2  第二到第六周期:500mg/m2 | √ | / |

**表5 不同贝伐珠单抗国内用法用量**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **用法用量** | **安维汀®** | **安可达®** | **达攸同®** |
| **转移性结直肠癌** | 联合化疗方案时，静脉输注的推荐剂量为5mg/kg体重，每两周给药一次，或7.5mg/kg体重，每3周给药一次。 | √ | √ | √ |
| **晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌** | 联合以铂类为基础的化疗最多6 个周期，随后给予贝伐珠单抗单药治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。静脉输注的推荐剂量为15mg/kg体重，每3周给药一次。 | √ | √ | √ |

**表6不同曲妥珠单抗国内用法用量**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **涉及瘤种** | **用法用量** | **赫赛汀®** | **汉曲优®** |
| **早期和转移性乳腺癌** | **每周给药方案**   * 初始负荷剂量：建议初始负荷剂量为4mg/kg。静脉输注90分钟以上。 * 维持剂量：建议本品每周用量为2mg/kg。如果患者在首次输注时耐受性良好，则后续输注可改为30分钟。 | √ | √ |
| **3周给药方案：**   * 初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg 每三周给药一次。且重复6mg/kg 每三周给药一次时输注时间约为90分钟。如果患者在首次输注时耐受性良好，后续输注可改为30分钟。 | √ | √ |
| **转移性胃癌** | **3周给药方案：**   * 初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每三周给药一次。首次输注时间约为90分钟。如果患者在首次输注时耐受性良好，后续输注可改为30分钟。维持治疗直至疾病进展。 | √ | √ |

**3、抗肿瘤生物类似药配置与输注**

各种国内上市的抗肿瘤生物类似药均不含防腐剂，原则上应现用现配，规范配置包括以下具体步骤：

**（1）抗肿瘤生物类似药配置要点**

**表7 不同抗肿瘤原研药与生物类似药配置要点**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **通用名** | **利妥昔单抗** | | **贝伐珠单抗** | | | **曲妥珠单抗** | |
| 商品名 | 美罗华® | 汉利康® | 安维汀® | 安可达® | 达攸同® | 赫赛汀® | 汉曲优® |
| 规格 | 100mg:10mL  500mg:50mL | | 100mg:4mL  400mg:16mL | 100mg:4mL | 100mg:4mL | 440mg:20mL | 150mg |
| 辅料 | 枸橼酸钠，聚山梨醇酯80，氯化钠和注射用水 | 枸橼酸钠、聚山梨酯80、氯化钠、盐酸（37%）和注射用水 | α,α-海藻糖二水合物，磷酸二氢钠一水合物，无水磷酸氢二钠，聚山梨酯  20 和无菌注射用水 | 蔗糖，聚山梨酯20，磷酸二氢钠，磷酸氢二钠和无菌注射用水 | 醋酸钠、山梨醇、聚山梨酯80、冰醋酸、注射用水 | L-盐酸组氨酸，L-组氨酸，α,α-海藻糖二水合物，聚山梨醇酯 20 | L-盐酸组氨酸，L-组氨酸，α,α-海藻糖二水合物、聚山梨酯 20 |
| 配置前  目测 | 澄清至乳光，无色至淡黄色液体 | 无色或淡黄色澄明液体 | 澄清至微带乳光、无色至浅棕色液体 | 澄清至微带乳光、无色至浅棕色液体 | 澄明至微乳光、无色至微黄色液体 | 白色至淡黄色块状疏松体，溶解后为无色至淡黄色，澄清至微乳光溶液 | 白色至淡黄色块状疏松体，溶解后为无色至 淡黄色，澄清至微乳光溶液 |
| 溶媒 | 0.9% NS  5% GS | | 0.9% NS | | | 0.9% NS | |
| 步骤 | 抽取所需剂量药液，置于含适宜溶媒的输液袋中，轻柔的颠倒注射袋，使溶液混合，避免产生泡沫 | | 抽取所需剂量药液，  用0.9% NS稀释到需要的给药体积 | | | 将20ml同时配送的稀释液或无菌注射用水缓慢注入药瓶中，轻轻旋动药瓶以帮助复溶，不得震荡，静置5分钟；抽取所需剂量药液，加入到250ml 0.9% NS中，输液袋轻轻翻转混匀，防止气泡产生 | 将7.2ml无菌注射用水缓慢注入药瓶中，轻轻旋动药瓶以帮助复溶，不得震荡，静置5分钟；抽取所需剂量药液，加入到250ml 0.9% NS中，输液袋轻轻翻转混匀，防止气泡产生 |
| 终浓度 | 1mg/mL | | 1.4-16.5mg/ml | | | - | |
| 配置后  存放 | 室温：≤12h  2℃~8℃：≤24h | | 2℃~8℃：≤24h | | | 2℃~8℃：≤24h | 室温：≤24h  2℃~8℃：≤7d |

注意：①除使用配套稀释液稀释的赫赛汀®，其余药液均不含抗微生物防腐剂，必须检查无菌技术；②原液与稀释液均不得冷冻；③无菌操作下配置后溶液存放时间：包括贮存在输液袋内以及药物输注过程的持续时间；④抽取药液后均未提及需要洗瓶；⑤配置完毕剩余的药液应连同原包装瓶一起，作为医疗废弃物统一集中处理；⑥尽量避免药品在环境中的释放，不得将药品丢弃于废水或生活垃圾中；⑦应根据各医疗机构制定的相关规定处置任何未使用的药品、废液或其他废弃物。

**（2）抗肿瘤生物类似药安全输注**

各种国内上市的抗肿瘤生物类似药输注过程中应注意以下几点：

①应在具有完备复苏设备的病区内进行；

②用药前以0.9%NS注射液建立有效静脉通道；

③用药期间需有家属陪护；

④选择合适的输液器和调节合适的滴注速度，嘱咐患者及家属不可自行调整滴速；

⑤护士全程定期巡视，检查输液管路和患者情况；

⑥若出现输液反应/超敏反应，应按照输液反应/超敏反应处理流程；

⑦输注结束后用0.9%NS冲管。

**表8 不同抗肿瘤原研药与生物类似药输注要点**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **通用名** | **利妥昔单抗** | | **贝伐珠单抗** | | | **曲妥珠单抗** | |
| 商品名 | 美罗华® | 汉利康® | 安维汀® | 安可达® | 达攸同® | 赫赛汀® | 汉曲优® |
| 输注前目测 | 如有微粒或变色，应丢弃药液 | | 如有微粒或变色，应丢弃药液 | | | 如有颗粒产生或变色，应丢弃药液 | |
| 输注前预处理 | 解热镇痛药、抗组胺药和糖皮质激素 | | / | | | / | |
| 输注途径 | 静脉滴注 | | 静脉滴注 | | | 静脉滴注 | |
| 输注  速度/时间 | 初次输注：  起始50mg/h，如无不适，可每30min增加50mg/h，直至最大速度400mg/h | | 初次输注：  至少90min | | | 初次输注：  至少90min | |
| 再次输注：  起始100mg/h，如无不适，可每30min增加100mg/h，直至最大速度400mg/h | | 第二次输注：  至少60min（第一次输注无不适）  后续输注：  至少30min（第二次输注无不适） | | | 后续输注：  至少30min（第一次输注无不适） | |
| 输注后冲管 | 0.9%NS | | 0.9%NS | | | 0.9%NS | |
| 输注期间监护要点 | 输液反应 | | 输液反应 | | | 输液反应 | |
| 超敏反应/速发过敏性反应 | | 超敏反应/速发过敏性反应 | | | 超敏反应/速发过敏性反应 | |
| 细胞因子释放综合征 | | / | | | / | |
| 肿瘤溶解综合征 | | / | | | / | |

注意：①不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药；②请勿使用同一输液管与其他药物同时给药；③输液器的要求：无菌、无热源、低蛋白结合；④输液器应定期清点、先进先用；⑤单次使用后剩余的药物必须丢弃。

**4、抗肿瘤生物类似药特殊人群使用**

各种国内上市的抗肿瘤生物类似药属于生物制品，均存在潜在的免疫原性，可能形成免疫复合物进而影响其疗效及安全性。由于上市前临床数据有限，抗肿瘤生物类似药某些潜在的罕见或严重的安全问题无法完全暴露出来。鉴于免疫原性应答的差异，特殊人群使用抗肿瘤生物类似药前应权衡利弊并谨慎选择，具体详见表9。

**表9 抗肿瘤生物类似药特殊人群使用推荐**

|  |  |
| --- | --- |
| **特殊人群** | **推荐情况** |
| 儿童 | 利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗：18岁以下儿童的安全性和疗效尚未确立；曲妥珠单抗（赫赛汀®）使用苯甲醇作为溶媒，禁止用于儿童肌肉注射。 |
| 老人 | 利妥昔单抗、贝伐珠单抗：≥65岁患者谨慎用药，无需剂量调整  曲妥珠单抗：不能判断老年患者的毒性、有效性不同于年轻患者（≤65岁） |
| 肾功能不全 | 利妥昔单抗：说明书未提及 |
| 贝伐珠单抗：肾功能不全患者中的安全性和有效性尚未确立  曲妥珠单抗：肾功能不全对曲妥珠单抗的处置无影响 |
| 肝功能不全 | 利妥昔单抗、曲妥珠单抗：说明书未提及 |
| 贝伐珠单抗：肝功能不全患者中的安全性和有效性尚未确立 |
| 妊娠期 | 利妥昔单抗：妊娠期间不推荐使用，育龄妇女治疗期间及末次给药后至少12 个月，必须采取有效的避孕措施 |
| 贝伐珠单抗：妊娠期间不推荐使用，育龄妇女治疗期间及末次给药后至少6个月，必须采取有效的避孕措施 |
| 曲妥珠单抗：妊娠期间孕妇应避免使用曲妥珠单抗，只有在对母体的潜在获益远大于对胎儿的潜在危险时才可使用曲妥珠单抗治疗。育龄妇女治疗期间末次给药后至少7个月，必须采取有效的避孕措施 |
| 哺乳期 | 利妥昔单抗、贝伐珠单抗：哺乳期妇女治疗期间及末次给药后至少6个月，停止哺乳 |
| 曲妥珠单抗：应根据7 个月洗脱期和对母体的重要性两方面决定是否停止哺乳或停止曲妥珠单抗治疗 |
| HBV携带者 | 利妥昔单抗：处于活动性乙肝的患者不应使用 |
| 贝伐珠单抗、曲妥珠单抗：说明书未提及 |
| 感染者 | 利妥昔单抗：处于严重活动性感染的患者不应使用 |
| 贝伐珠单抗、曲妥珠单抗：说明书未提及 |
| 免疫应答严重损害者 | 利妥昔单抗：免疫应答严重损害的患者不应使用 |
| 贝伐珠单抗、曲妥珠单抗：说明书未提及 |
| 心血管疾病患者 | 利妥昔单抗：严重心衰（NYHA分类IV）患者不应使用 |
| 贝伐珠单抗：有临床重度心血管病的患者（如有冠心病史或充血性心力衰竭）谨慎用药 |
| 曲妥珠单抗：心脏风险高（例如高血压、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、舒张功能不全、老年人）的患者慎用本品。 |

**三、抗肿瘤生物类似药不良反应综合管理**

抗肿瘤生物类似药与其他抗肿瘤药物一样，在表现出明确疗效的同时，也会伴随出现各种各样与其作用机制相关的独特的不良反应。如利妥昔单抗特异性作用于CD20阳性的B淋巴细胞，可能诱发B淋巴细胞耗竭，造成患者严重感染和进行性多病灶脑白质病；贝伐珠单抗作为血管生成抑制剂，可能诱发伤口愈合并发症和动脉血栓栓塞事件；曲妥珠单抗特异性作用于HER2细胞外部位，可能诱发心肌细胞损伤进而导致心功能不全事件等。此外，抗肿瘤生物类似药属于生物制品，本身能够引发人体免疫反应。在某些情况下，免疫反应可能很严重，导致过敏性反应、输液反应、过敏性休克、细胞因子释放综合征等，甚至可能危及生命。因此，药师应重视不良反应谱、特殊不良反应处理原则、高危人群预防措施和不良反应全程监测在内的抗肿瘤生物类似药相关不良反应的综合管理，具体包括以下3个方面。

（1）掌握抗肿瘤生物类似药相关不良反应谱、特殊不良反应处理原则及高危人群预防措施；

（2）全程化评估与密切监测抗肿瘤生物类似药相关不良反应，包括治疗前、治疗中和治疗后三个环节：

治疗前：必须对患者进行药物不良反应易感性的评估，包括：疾病史和家族史、一般状况、自身免疫性疾病、基线实验室检查和影像学检查（大多数情况下为胸、腹、盆腔CT和头颅MRI），以及既往治疗的后遗不良反应症状；

治疗中：应密切监测，对新出现的症状及时进行评估；治疗中发生的不良事件，应考虑三种可能：疾病进展、偶然事件或药物不良反应。治疗期间出现的不良事件还应注意与其它药物联合治疗产生的副作用或与疾病本身的症状进行鉴别；

治疗后：疾病稳定时，仍要考虑药物不良反应；

（3）警惕抗肿瘤生物类似药相关免疫原性，识别不同人群免疫原性风险。

**1.抗肿瘤生物类似药不良反应谱、处理原则及高危人群预防措施**

**（1）利妥昔单抗**

表10的不良反应来自于多个利妥昔单抗单药的临床试验。

**表10 利妥昔单抗单药治疗不良反应概况**

|  |  |
| --- | --- |
| **器官系统分类** | **临床症状** |
| 感染 | 细菌感染、病毒感染、败血症、肺炎、发热性感染、带状疱疹、呼吸道感染、霉菌感染、病因未明的感染 |
| 血液和淋巴系统异常 | 中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血小板减少症、凝血异常、一过性再生障碍性贫血、溶血性贫血、淋巴结病 |
| 免疫系统异常 | 血管性水肿、超敏反应 |
| 代谢紊乱和营养不良 | 高血糖、体重减轻、外周性水肿、面部水肿、LDH升高、低钙血症 |
| 精神异常 | 抑郁症、神经过敏 |
| 神经系统异常 | 感觉异常、感觉迟钝、精神激动、失眠、血管舒张、头晕、焦虑、味觉障碍 |
| 眼部异常 | 异常流泪、结膜炎 |
| 耳部及迷路异常 | 耳鸣、耳痛 |
| 心脏疾病 | 心肌梗死、心律失常、房颤、心动过速、心脏疾患、左室衰竭、室上性心动过速、室性心动过速、心绞痛、心肌缺血、心动过缓 |
| 血管紊乱 | 高血压、体位性低血压、低血压 |
| 呼吸系统、胸廓和纵膈异常 | 支气管痉挛、呼吸系统疾病、胸痛、呼吸困难、咳嗽、鼻炎、哮喘、梗阻性细支气管炎 、肺部异常、低氧血症 |
| 胃肠道异常 | 恶心、呕吐、腹泻、腹痛、吞咽困难、口腔炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽喉刺激、腹部膨隆 |
| 皮肤和皮下组织异常 | 皮肤瘙痒、皮疹、荨麻疹、脱发症、多汗、盗汗 |
| 肌肉骨骼系统、结缔组织和骨骼异常 | 肌张力过强、肌肉痛、关节痛、背痛、颈部痛、疼痛感 |
| 全身性疾病和给药部位异常 | 发热、寒战、虚弱、头痛、肿瘤疼痛、颜面潮红、不适感、寒症、输注部位疼痛 |
| 实验室检查结果 | IgG水平降低 |

综合多项临床试验，利妥昔单抗最常见的不良反应为输注相关反应，需特殊关注的不良反应包括超敏反应/速发过敏性反应、乙型肝炎病毒再激活、严重皮肤粘膜反应、肿瘤溶解综合征、心血管事件、进行性多灶性白质脑病等。

①输注相关反应：超过50%患者出现输注相关反应的体征和症状，表现为：低血压、发热、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌或喉部肿胀感（血管性水肿）、恶心、疲乏、头痛、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐、颜面潮红合并病变部位疼痛等，主要在首次输注时发生。

②超敏反应/速发过敏性反应：典型的超敏反应常于开始滴注的几分钟内发生，一旦发生超敏反应，应当立即停止输注利妥昔单抗，给予肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素治疗。

③乙型肝炎病毒再激活：在接受利妥昔单抗治疗的患者中，已报告发生乙型肝炎再激活的病例，包括爆发性肝炎，有些情况是致死的。应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者进行乙肝病毒的筛查，不应对处于活动性乙肝的患者使用利妥昔单抗进行治疗。

④活动性感染：利妥昔单抗可导致70%－80%的患者B 细胞耗竭，仅少数患者伴有血浆免疫球蛋白的降低。利妥昔单抗单药治疗非霍奇金淋巴瘤的356 例临床试验患者中，30.3%发生细菌性感染、病毒性感染、真菌性感染以及病因不明的感染。3.9%的患者发生重度感染事件（3/4 级），包括脓毒症。若发生活动性感染，应暂停利妥昔单抗，给予抗感染治疗，等感染完全缓解以后，可以恢复用药。

⑤严重皮肤黏膜反应：利妥昔单抗用药过程中，严重皮肤粘膜反应如中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合症，某些致命的结果有报道。若出现疑似与利妥昔单抗有关的此类事件发生，应永久停用利妥昔单抗。

⑥肿瘤溶解综合征（TLS）：利妥昔单抗可以介导良性和恶性CD20阳性细胞发生快速溶解，造成高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸酯酶血症、急性肾衰竭、LDH水平升高。具有高肿瘤负荷（病灶>10cm）或外周血恶性细胞数目高（>25×109/L）的患者发生TLS风险较高，用药前需预防TLS并在用药期间进行密切的和适当的实验室监测。

⑦心血管事件：因为在利妥昔单抗输注过程中可能会发生低血压，所以在进行利妥昔单抗输注之前12小时以及输注过程中，应该考虑停用抗高血压药物。在采用利妥昔单抗治疗的患者中，曾经发生过心绞痛或者心律失常等事件，例如心房扑动和纤颤，心力衰竭或心肌梗死。因此，对于具有心脏病史的患者应该进行密切的监测。

⑧进行性多灶性白质脑病：使用化疗药物联合利妥昔单抗治疗的患者可能发生进行性多灶性白质脑病，该病通常会导致死亡或严重的神经功能缺陷。

利妥昔单抗特殊不良反应的处理与高危人群预防措施详见表11。

**表11 利妥昔单抗特殊不良反应的处理原则与高危人群预防措施**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **临床症状** | | **处理原则** | **高危因素及预防措施** |
| 输液反应 | 轻/中度 | 暂停用药，给予苯海拉明和对乙酰氨基酚治疗；当症状完全缓解以后，可以减慢50%的速度重新开始输注。 | 具有高肿瘤负荷或者外周血恶性细胞数目较高的患者，首次输注时应考虑减慢输注速度，预防性静脉给予糖皮质激素可明显降低输液反应的发生率和严重性；或者在第一个治疗周期中将一次给药剂量分为两份，在两天内完成给药。 |
| 重度 | 暂停用药，给予苯海拉明和对乙酰氨基酚治疗，还可以给予支气管扩张剂或者静注生理盐水治疗。所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。 |
| 超敏反应/速发过敏性反应 | | 立刻停药，给予肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素治疗。 | 既往输注蛋白质过敏或具有人抗鼠抗体（HAMA）或人抗嵌合抗体（HACA）效价的患者在使用利妥昔单抗时可能发生过敏或超敏反应。 |
| 乙型肝炎病毒再激活 | | 给予核苷(酸)类似物治疗，对于ALT明显升高者或肝组织学明显炎症坏死者，可适当加用抗炎保肝药物，如甘草酸制剂、水飞蓟制剂及还原性谷胱甘肽等，有助于改善肝脏生化指标。 | 治疗前对所有患者进行乙肝病毒的筛查，不应对处于活动性乙肝的患者使用利妥昔单抗。对于HBsAg阳性和HBcAb阳性的患者，应预防性使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗。 |
| 活动性感染 | | 暂停用药，给予抗感染治疗，等感染完全缓解以后，可以恢复用药。 | 患有严重活动性感染的患者不得使用利妥昔单抗治疗。 |
| 严重皮肤黏膜反应 | | 若发生中毒性表皮坏死松解症或史蒂文斯-约翰逊综合症，应立刻给予补液、糖皮质激素、免疫球蛋白、营养、麻醉、皮肤护理和口唇护理等，需永久停用利妥昔单抗。 | 患有自身免疫性疾病的患者发生该病的风险相对较高。 |
| 细胞因子释放综合征或肿瘤溶解综合征 | | 立刻停药，给予发生细胞因子释放综合征患者抗组胺药、糖皮质激素及托珠单抗等治疗；给予发生肿瘤溶解综合征的患者充分水化、降低尿酸、碱化尿液、纠正电解质紊乱等，直到其症状完全缓解为止。 | 具有高肿瘤负荷或者外周血恶性细胞数目较高的患者，发生严重的细胞因子释放综合征或肿瘤溶解综合征的风险较高，使用利妥昔单抗应极其慎重，应考虑降低肿瘤负荷的预备治疗。这类患者在第1次滴注利妥昔单抗时应考虑减慢滴注速度。预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部X线检查。所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。 |
| 心血管事件 | | 暂停用药，给予对症治疗，所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。 | 滴注利妥昔单抗前12小时以及滴注期间应该考虑停用抗高血压药。有心脏病史的患者（例如心绞痛、房扑和心房纤颤等心律失常或心衰）和/或使用有心脏毒性化疗药物的患者在利妥昔单抗滴注过程中应减慢滴速，并严密监护。 |
| 进行性多灶性白质脑病 | | 立刻停药，无特效治疗药物，可尝试给予白介素2、白介素7、5HT2AR拮抗剂。 | 进行性多灶性白质脑病较为罕见，患有自身免疫性疾病的患者发生该病的风险相对较高。 |

**（2）贝伐珠单抗**

表12的不良反应来自于多个贝伐珠单抗治疗不同恶性肿瘤的临床试验，其中绝大多数是与化疗药物联合应用。

**表12 贝伐珠单抗常见的不良反应概况**

|  |  |
| --- | --- |
| **器官系统分类** | **临床症状** |
| 感染与侵染类疾病 | 脓毒病、脓肿、蜂窝组织炎感染 |
| 血液和淋巴系统疾病 | 发热性中性粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、淋巴细胞减少症 |
| 代谢与营养障碍 | 脱水、低钠血症、食欲减退、低镁血症 |
| 神经系统疾病 | 外周感觉神经病变、脑血管意外、昏厥、嗜睡、头痛、味觉障碍、构音困难 |
| 眼器官疾病 | 眼睛疾病、眼泪增多 |
| 心脏疾病 | 充血性心力衰竭、室上性心动过速 |
| 血管疾病 | 高血压、血栓栓塞（动脉）、深静脉血栓、出血 |
| 呼吸系统、胸部和纵膈疾病 | 肺栓塞、呼吸困难、缺氧、鼻出血、鼻炎、咳嗽 |
| 胃肠道疾病 | 腹泻、恶心、呕吐、腹痛、肠穿孔、肠梗阻、肠阻塞、直肠-阴道瘘、口腔炎、肛部痛、便秘、直肠出血 |
| 内分泌疾病 | 卵巢衰竭 |
| 皮肤与皮下组织疾病 | 手足综合征、剥脱性皮炎、干皮病、皮肤脱色 |
| 骨骼肌肉、结缔组织和骨骼疾病 | 肌无力、肌痛、关节痛、背痛、关节炎 |
| 肾脏与泌尿系统疾病 | 蛋白尿、尿路感染 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 乏力、疲乏、疼痛、困倦、黏膜炎症、发热 |
| 生殖系统及乳腺疾病 | 盆腔疼痛 |
| 检查 | 体重减轻 |

综合多项临床试验，贝伐珠单抗需特殊关注的不良反应包括胃肠道穿孔和瘘、出血、高血压、蛋白尿、血栓栓塞等。

①胃肠道穿孔和瘘：在接受贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者中，胃肠道穿孔的发生率低于1%，而在结直肠癌患者中最高达2.7%（包括胃肠道瘘和脓肿）。这些事件的类型和严重性各有不同，从腹部X平片上观察到的游离气体（不需要治疗）到伴有腹腔脓肿和致死性结局的肠道穿孔。严重致死性肠道穿孔的患者数占所有贝伐珠单抗治疗患者的0.2% ~ 1%。瘘可发生在贝伐珠单抗治疗过程中的不同时间，治疗后一周到超过一年，大多数发生在治疗的前6个月。

②出血：接受贝伐珠单抗治疗的患者3-5级出血事件的总发生率为0.4% ~ 6.9%。与肿瘤相关的出血：在非鳞非小细胞肺癌患者中，采用贝伐珠单抗联合化疗时，各级出血不良事件的发生率为9%，其中3-5级出血不良事件的发生率为2.3%。重症或大量的肺出血/咯血可以突然发生，而且三分之二的严重肺出血是致死性的。黏膜与皮肤的出血：发生率达50%，最常见的为1级鼻出血，持续少于5分钟，不需要医疗干预即可缓解，无需调整贝伐珠单抗治疗方案。

③高血压：接受贝伐珠单抗治疗的患者各级高血压发生率为42.1%，其中3-4级高血压的总发生率在0.4% ~ 17.9%之间，4级高血压（高血压危象）的发生率为1.0%。通常情况下，通过口服降压药物就可以对高血压进行充分的控制，鲜有病例因为高血压而导致贝伐珠单抗治疗中断或住院。极少数病例报告发生高血压脑病，其中某些人出现致死性结局。

④蛋白尿：接受贝伐珠单抗治疗的患者中，蛋白尿的发生率在0.7% ~ 38%之间，蛋白尿的严重性从临床上无症状、一过性、微量蛋白尿到肾病综合征，其中3级蛋白尿的发生率为8.1%，4级蛋白尿（肾病综合征）的发生率为1.4%。

⑤血栓栓塞：动脉血栓栓塞的总发生率为5.9%，包括脑血管意外、心肌梗死、短暂性脑缺血发作以及其它动脉血栓栓塞事件；静脉血栓栓塞的总发生率为2.8% ~ 17.3%，包括深静脉血栓和肺栓塞，其中3-5级静脉血栓栓塞事件的发生率最高为7.8%。

贝伐珠单抗特殊不良反应的处理原则与高危人群预防措施详见表13。

**表13贝伐珠单抗特殊不良反应的处理原则与高危人群预防措施**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床症状** | **处理原则** | **高危因素及预防措施** |
| 出血 | 1) 少量鼻衄及痰血的患者可以不用处理，也可以鼻腔内涂或口服三七粉、云南白药等，不需要停用贝伐珠单抗；  2) 2级出血建议暂停贝伐珠单抗，积极止血后可以考虑继续使用贝伐珠单抗；  3) 3级及以上出血，永久停用贝伐珠单抗。 | 高危患者包括：伴有空洞或中央型鳞癌等高出血风险患者；凝血功能障碍的患者；有消化道溃疡史或曾经消化道出血的患者；长期大量使用抗凝药物的患者。在整个治疗期间，需对高危患者密切监测大便隐血、凝血指标、血压以及相关临床症状等。 |
| 高血压 | 1）积极治疗高血压，按照高血压治疗原则处理，给予适当降压药，如血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂和钙通道阻滞剂等；  2）若患者发生中度以上血压（＞160/100mmHg），应暂停贝伐珠单抗并给予降压治疗，直至血压恢复到＜150/100mmHg方可恢复贝伐珠单抗治疗；  3）若患者高血压经治疗1个月仍未控制或发生高血压危象，需永久停用贝伐珠单抗。 | 治疗前伴有高血压的患者，血压应稳定控制在150/100mmHg以下；对于已有高血压并发症的患者（如脑血管意外、肾病等）需谨慎，如需使用建议请专科医生会诊后决定。用药期间需密切监测血压，停药后仍应规律性地监测血压。 |
| 蛋白尿 | 1）尿蛋白2+的患者，若24小时尿蛋白≥2g，暂停贝伐珠单抗治疗，并在下次治疗前检测24小时尿蛋白，直至24小时尿蛋白＜2g才可继续用药，同时建议专科门诊就诊；  2）对于尿蛋白2+及以上患者，若24小时尿蛋白＞2g持续时间超过3个月；或肾病综合征24小时尿蛋白水平＞3.5g且经治疗后难以恢复的患者，需永久停用贝伐珠单抗。 | 高危患者包括：具有高血压、肾病综合征病史的患者。对治疗前尿蛋白2+及以上的患者，规律进行尿蛋白定量和定性检测，经治疗后降至1级可以使用，必要时请专科医生指导。所有患者用药期间密切监测尿蛋白定量和定性变化；用药期间出现蛋白尿的患者，在结束贝伐珠单抗治疗后仍应至少每3个月检测一次24小时尿蛋白，直至24小时尿蛋白＜1g。 |
| 血栓栓塞 | 1）3级及以下的静脉栓塞，在开始低分子肝素后可以继续贝伐珠单抗治疗；  2）3级及以上深静脉血栓，需暂停贝伐珠单抗，积极抗凝治疗。若抗凝疗效稳定，则在专科会诊后可考虑重新开始贝伐珠单抗治疗；如出现消化道出血、脑出血等，积极请专科医生会诊帮助治疗；  3）对于发生任何级别的动脉血栓事件；发生4级静脉血栓栓塞，经治疗疗效不佳；3级及以下血栓事件但抗凝效果不佳，并再次栓塞的，需永久停用贝伐珠单抗。 | 高危患者包括：既往无血栓栓塞事件、但年龄大于65岁；既往发生过血栓栓塞事件、无论年龄是否大于65岁；近期有大手术史；有房颤史；血管支架植入史。每次治疗前需检测血D2聚体，随时观察动脉血栓栓塞和静脉血栓栓塞相关症状，定期增强胸部CT复查。 |

**（3）曲妥珠单抗**

表14的不良反应来自于多个曲妥珠单抗治疗不同恶性肿瘤的临床试验，其中绝大多数是与化疗药物联合应用。

**表14 曲妥珠单抗常见的不良反应概况**

|  |  |
| --- | --- |
| **器官系统分类** | **临床症状** |
| 感染与侵染类疾病 | 鼻咽炎、感染、流感、咽炎、鼻窦炎、鼻炎、上呼吸道感染、尿道感染 |
| 血液和淋巴系统疾病 | 贫血、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症 |
| 免疫系统疾病 | 超敏反应、速发过敏性反应休克 |
| 代谢与营养类疾病 | 体重下降、体重增加、食欲下降 |
| 精神病类 | 失眠、抑郁、焦虑 |
| 各类神经系统疾病 | 头晕、头痛、感觉异常、感觉减退、味觉障碍、张力亢进、周围神经病、嗜睡 |
| 眼器官疾病 | 多泪、结膜炎 |
| 耳与迷路类疾病 | 耳聋 |
| 心脏器官疾病 | 射血分数下降、室上性快速性心律失常、充血性心力衰竭、心肌病、心悸、心包积液 |
| 血管与淋巴管类疾病 | 淋巴水肿、潮热、低血压、高血压、血管扩张 |
| 呼吸系统、胸部和纵膈疾病 | 呼吸困难、鼻衄、口咽疼痛、咳嗽、鼻漏、哮喘、肺病、胸腔积液、感染性肺炎、非感染性肺炎、哮鸣 |
| 胃肠系统疾病 | 腹泻、呕吐、恶心、腹痛、消化不良、便秘、口腔炎 |
| 肝胆系统疾病 | 肝细胞损伤、黄疸 |
| 皮肤与皮下组织疾病 | 红斑、皮疹、脱发、手足综合征、指甲病变、痤疮、皮炎、皮肤干燥、多汗症、斑丘疹、瘙痒、甲折断、荨麻疹 |
| 骨骼肌肉、结缔组织和骨骼疾病 | 关节痛、肌痛、关节炎、背痛、骨痛、肌痉挛、颈痛、肢体疼痛 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 乏力、胸痛、寒战、疲劳、流感样疾病、输液相关反应、疼痛、发热、外周性水肿、粘膜炎、水肿、不适 |
| 各类损伤、中毒及手术并发症 | 指甲毒性 |

综合多项临床试验，曲妥珠单抗需特殊关注的不良反应包括心功能不全、输液相关反应/超敏反应、感染、血液学毒性、肺部反应等。

①心功能不全：充血性心力衰竭（NYHA分级II－IV）是曲妥珠单抗常见不良反应，会导致致命结果。接受曲妥珠单抗治疗患者中，观察到心功能不全的体征和症状，如呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽增加、肺水肿、S3奔马律或心室射血分数减少。在转移性乳腺癌临床试验中，与紫杉醇单药治疗组（1%-4%）相比，曲妥珠单抗+紫杉醇组发病率为 9%-12%，曲妥珠单抗单药治疗组发病率为6%-9%。

②输注相关反应：表现为发热、寒战，偶尔会有恶心、呕吐、疼痛、头痛、晕眩、呼吸困难、低血压、皮疹和乏力，严重IRR包括呼吸困难、低血压、哮鸣、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降、呼吸窘迫、室上性快速性心律失常和荨麻疹。在所有曲妥珠单抗的临床试验中都监测到静脉输注曲妥珠单抗发生输注相关反应。转移性乳腺癌患者中，曲妥珠单抗联合治疗组输注相关反应总体发生率为49%-54%，重度输注相关反应（3级及以上）发生率达5%-7%，而对照药治疗组分别为36%-58%和5%-6%；早期乳腺癌患者中，曲妥珠单抗联合治疗组输注相关反应总体发生率为18%-54%，重度输注相关反应发生率达0.5%-6%，而对照药治疗组则分别为6%-50%和0.3%-5%。

③肺部反应：表现为支气管痉挛、低氧血症、呼吸困难、肺浸润、胸腔积液、非心源性肺水肿和急性呼吸窘迫综合征等。在乳腺癌辅助治疗患者中，曲妥珠单抗联合化疗组NCI-CTC 2～5级肺部反应的发生率为14%，化疗组为5%，NCI-CTC 3～5级肺部反应和自发报道的2级呼吸困难发生率为3.4%，化疗组为1%。

曲妥珠单抗特殊不良反应的处理原则与高危人群预防措施详见表15。

**表15曲妥珠单抗特殊不良反应的处理原则与高危人群预防措施**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床症状** | **处理原则** | **高危因素及预防措施** |
| 心功能不全 | 1）若左心室射血分数值（LVEF）相对基线下降10个百分点，并且下降至50%以下，则应暂停使用曲  妥珠单抗，并在约3周内重复评估 LVEF。若LVEF无改善，或进一步下降，或出现有临床意义的 CHF，则强烈建议终止曲妥珠单抗用药，除非认为患者的获益大于  风险。  2）对于发生无症状心功能不全的患者，应频繁监测（如每6-8周一次）。若患者的左心室功能持续减退，但仍保持无症状，医师应考虑终止治疗，除非认为对个体患者的获益大于风险。  3）若在曲妥珠单抗治疗期间发生了有症状的心力衰竭，则应使用心  力衰竭（HF）的标准疗法进行治疗。标准治疗包括ACEI或ARB和β受体阻滞剂。 | 1）高危因素：多发生于接受曲妥珠单抗单药或含蒽环类（多柔比星或表柔比星）化疗序贯曲妥珠单抗联合紫杉烷类治疗的患者；心脏风险高（例如高血压、冠状动脉疾病、CHF、舒张功能不全、老年人）的患者慎用本品。  2）预防措施：①给予首剂曲妥珠单抗之前，均应进行基线心脏评估，包括病史、体检、心电图（ECG）以及通过超声心动图或MUGA（放射性心血管造影扫描）；②治疗期间每3个月重复一次，终止治疗后每6个月重复一次，直至停止曲妥珠单抗给药治疗后24个月；③应尽可能避免在停用曲妥珠单抗后7个月内给予蒽环类抗生素类药物治疗。 |
| 输注相关症状 （IRR） | 1）输注期间应监测患者是否有输注相关反应的发生。如发生轻至中度输注相关反应应中断静脉输注，症状减轻后，可降低输注速率恢复给药。也可选择镇痛药或解热镇痛药如哌替啶或乙酰氨基酚，或抗组胺药如苯海拉明治疗输注相关反应。  2）所有发生呼吸困难或临床明显低血压的患者，应中断输注，同时给予药物治疗，包括肾上腺素、皮质类固醇激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气。应该评估和谨慎地监测患者直到症状和体征完全缓解。所有发生重度和危及生命输注相关反应的患者应考虑永久停药。 | 1）高危因素：由于晚期恶性肿瘤并发症或合并症导致静息状态下呼吸困难的患者，致命性输注反应的风险可能会更高，不建议这些患者接受曲妥珠单抗治疗。  2）预防措施：在再次接受曲妥珠单抗治疗之前，经历了严重输注反应的患者预防性应用抗组胺药和/或糖皮质激素，一些患者能耐受再次曲妥珠单抗治疗，而另一些患者尽管应用了预防性用药但还是发生了重度的反应。 |
| 肺部反应 | 在上市后曲妥珠单抗的临床应用中有报道严重肺部反应事件，这些事件偶尔会导致死亡，也可能是 输注相关反应的部分表现或延迟表现。此外，已报道病例有间质性肺疾病（包括肺浸润）、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、非感染性肺炎、胸腔积液、呼吸窘迫、急性肺水肿和呼吸功能不全。所有发生肺部反应的患者，应中断输注，同时给予药物治疗。应该评估和谨慎地监测患者直到症状和体征完全缓解。所有发生重度和危及生命肺部反应的患者应考虑永久停药。 | 高危因素：之前或合并使用紫杉烷类、吉西他滨、长春瑞滨和放疗等可引起间质性肺病的其他抗肿瘤治疗；因晚期恶性肿瘤并发症和合并疾病而发生静息状态呼吸困难的患者可能发生肺部反应的风险更高。这些患者不应接受曲妥珠单抗治疗。 |

综合以上，抗肿瘤生物类似药根据不良反应发生情况进行剂量调整的建议见汇总表16。

**表16 抗肿瘤生物类似药停用指征汇总**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药品** | **处理建议** | **临床症状** |
| 利妥昔单抗 | 永久停用 | 严重皮肤反应如中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合症 |
| 暂停使用 | 严重心衰（NYHA分类IV） |
| 严重活动性感染 |
| 免疫应答严重损害（如CD4或CD8细胞计数严重下降） |
| 活动性乙肝 |
| 重度输液反应 |
| 贝伐珠单抗 | 永久停用 | 胃肠道穿孔（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），内脏瘘形成 |
| 需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症 |
| 重度出血（例如，需要干预治疗） |
| 重度动脉血栓事件 |
| 危及生命（4 级）的静脉血栓栓塞事件，包括肺栓塞 |
| 高血压危象或高血压脑病 |
| 可逆性后部脑病综合征 |
| 肾病综合征 |
| 暂停使用 | 择期手术前至少4 周 |
| 药物控制不良的重度高血压 |
| 中度到重度的蛋白尿 |
| 重度输液反应 |
| 曲妥珠单抗 | 永久停用 | 发生重度和危及生命的输注反应或肺部反应的患者 |
| LVEF持续下降＞8周，或者3次以上因心脏毒性停药的患者 |
| 暂停使用 | 发生过敏、血管性水肿、呼吸困难、临床严重低血压、间质性肺炎、呼吸窘迫综合征的患者 |
| 出现以下情况时，应停止曲妥珠单抗至少4周，并每4周检测1次LVEF：  ●LVEF较治疗前绝对数值下降≥16%；  ●LVEF低于该检测中心正常范围并且LVEF较治疗前绝对数值下降≥10%；  ●4～8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对数值下降≤15%，可恢复使用曲妥珠单抗 |

**2.抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测和药学随访要点**

在应用抗肿瘤生物类似药治疗过程中，不良反应监测与疗效评价同等重要。药物治疗与不良反应监测包括基线检查、治疗中监测和治疗后随访。基线检查是指接受抗肿瘤生物类似药治疗前进行的身体状况评估，包括影像学的检查、脏器功能的检查及伴随疾病的评估。治疗中监测是指正在接受抗肿瘤生物类似药治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现不良反应。治疗后随访是指抗肿瘤生物类似药治疗结束后一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟性不良反应。抗肿瘤生物类似药基线检查项目详见表17、不良反应监测项目详见表18。

**表17 抗肿瘤生物类似药基线检查项目**

|  |  |
| --- | --- |
| **检查项目** | **具体内容** |
| 一般情况 | 体格检查（包括神经系统检查），全面询问患者的自身免疫性疾病、心血管疾病、胃肠道疾病、肾脏疾病、神经系统疾病及感染性疾病（HBV、HCV或HIV等）病史、手术史、吸烟史、家族史、妊娠状况、既往接受抗肿瘤治疗的情况和基线用药情况 |
| 影像学检查 | 胸、腹、盆腔CT和脑MR等 |
| 一般血液学检查 | 血常规、血生化、凝血功能、感染性疾病筛查（HBsAg、HBsAb、HBcAb，HCVAb，HIV抗体和HIV抗原），对于HBsAg阳性和HBcAb阳性的患者，尚需检测HBV-DNA |
| 皮肤、黏膜 | 皮肤、黏膜检查，尤其针对有自身免疫性皮肤病史的患者 |
| 肺 | 常规胸部影像学检查，既往有肺部疾病患者行肺功能检查和六分钟步行试验 |
| 心血管 | 血压、心电图、心脏彩超（左心射血分数）、心肌酶谱 |
| 肾脏 | 尿常规，对于尿蛋白阳性的患者，尚需行24小时尿蛋白定量检测 |
| 类风湿性/骨骼肌 | 对既往有相关疾病的患者，酌情行关节检查/功能评估 |

**表18 抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测项目**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **监测项目** | **利妥昔单抗** | **贝伐珠单抗** | **曲妥珠单抗** |
| 一般情况 | * 每次随访时均应进行临床症状及不良事件的评估，包括体格检查等 | | |
| 影像学检查 | * 每4～6周复查胸、腹、盆腔CT等； * 根据特定症状不定期进行特定部位的CT检查； * 每半年～1年，复查脑MR、全身扫描（证据力度弱，专家推荐） | | |
| 一般血液学检查 | * 每2～3周复查或根据指征复查血常规、血生化； * 每2～3周复查或根据指征复查凝血功能、血D2聚体（贝伐珠单抗）； * 如有指征，不定期对HBsAg、HBsAb、HBcAb，HCVAb，CMV抗体，HIV抗原进行检测； * 如有指征，不定期对HBV-DNA、HCV-RNA进行监测 | | |
| 皮肤、粘膜 | * 每次药学查房，均进行皮肤、粘膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者监测受累的体表面积与病变类型，摄影记录 | | |
| 肺 | * 每4～6周复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查； * 既往肺部疾病的患者，不定期行肺功能和6分钟步行实验； * 必要时行肺活检 | | |
| 心血管 | * 每天监测血压（贝伐珠单抗）； * 每4～6周复查心电图、心脏彩超、心肌酶谱； * 不定期复查心梗标志物（如肌钙蛋白I或T等）、BNP或pro-BNP； * 必要时复查24小时动态ECG | | |
| 肾脏 | * 每4～6周进行尿蛋白定性和定量检测（贝伐珠单抗） * 不定期复查肾脏超声（贝伐珠单抗） | | |
| 类风湿性/骨骼肌 | * 如无症状，无需常规监测 * 如先前存在疾病的患者，不定期进行关节检查/功能评估 | | |

**表19 抗肿瘤生物类似药不良反应的药学随访**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 随访时间 | |  | | 随访次数 | | |  | | 随访药师 | |  | |
| 患者姓名 | |  | | 出生年月 | | |  | | 联系方式 | |  | |
| 诊断 | |  | | 合并疾病 | | |  | | 手术史 | |  | |
| 目前用药 | | 时间 | | 药品（厂家、剂量、疗程） | | | | | 不良反应 | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
| 既往用药 | | 时间 | | 药品（厂家、剂量、疗程） | | | | | 不良反应 | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
|  | |  | |  | | | | | □有： | | | |
| 部位 |  | | 时间 | |  | 指标 | |  | | 治疗 | |  |
| 皮肤 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 心脏 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 肺部 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 肝脏 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 肾脏 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 消化道 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 血栓栓塞 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 关节痛和关节炎 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 免疫原性 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| 其它 |  | |  | |  |  | |  | |  | |  |
| **药师建议** |  | | | | | | | | | | | |

**3.警惕抗肿瘤生物类似药相关免疫原性**

抗肿瘤生物类似药属于生物制品，在使用过程中可诱导人体产生2 种类型的抗药物抗体，即中和抗体和非中和抗体。中和抗体可与生物制品的内源性作用部位产生交叉反应，从而对安全性和疗效产生负面影响。非中和抗体可通过识别其他表位，形成免疫复合物，从而影响生物药的药代动力学和药效学，还可通过表位扩展从而增加中和抗体的生成。生产、纯化、包装、运输和储存条件等轻微改变都可能影响抗肿瘤生物类似药的结构，进而发生免疫原性。同时，剂量、剂型、给药途径以及患者个体因素（如特异性反应和免疫抑制）也会影响免疫原性的产生。某些情况下，免疫反应可能很严重，造成过敏反应、输液反应、过敏性休克，甚至可能危及生命。因此，临床上使用抗肿瘤生物类似药时，需警惕免疫原性的产生，识别不同人群免疫原性风险，包括未经治患者继发性疗效的降低、经治患者疗效的降低以及不良反应的增加。

**四、抗肿瘤生物类似药的医护患宣教要点**

**1、抗肿瘤生物类似药医护宣教要点**

**（1）熟悉抗肿瘤生物类似药与原研药研发过程的异同**

尽管获批抗肿瘤生物类似药已被证实在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性，但单抗生物类似药与参照药在物质结构和功能等方面不可能达到完全的精确复制，且选择不同的参照药以及生产工艺的轻微变化等均可能导致生物类似药与参照药之间相似性的逐渐漂移。此外，生物类似药上市前的临床数据有限，某些潜在的罕见或严重的安全问题无法完全暴露出来。

**（2）****防治抗肿瘤生物类似药的免疫原性**

抗肿瘤生物类似药在使用过程中可诱导人体产生中和抗体和非中和抗体，可能对安全性和疗效产生负面影响。除了生产工艺等可能影响抗肿瘤生物类似药的免疫原性，剂量、剂型、给药途径以及患者个体因素（如特异性反应和免疫抑制）也会影响免疫原性的产生。医护应尽早识别免疫原性较高风险的人群，包括患有自身免疫性疾病、具有高肿瘤负荷或者外周血恶性细胞数目等患者。给予抗肿瘤生物类似药前，需谨慎评估使用诱发免疫原性的风险，并对免疫原性风险较高的人群给予相应的预防措施，如降低肿瘤负荷的预备治疗、第1次使用抗肿瘤生物类似药时减慢滴注速度、预先进行重要脏器的功能评估等，并在使用过程中密切监测免疫反应，及时处理免疫反应，避免发生严重后果。

**（3）警惕抗肿瘤生物类似药的适应症外推风险**

鉴于抗肿瘤生物类似药结构和药理作用的特殊性，目前世界卫生组织（WHO）、欧美和中国等均认为，抗肿瘤生物类似药适应症不能自动外推至参照药的所有已批适应症。抗肿瘤生物类似药外推适应症需要基于充分证据的科学判断：研究的适应症与参照药无临床意义的差异；每种使用情况下具有相同的作用机制；不同人群中的药代动力学相似；不同人群中预期毒性相似；不同人群中的免疫原性相似；外推的适应症须为参照药在本国批准上市的适应症。此外，还要考虑任何可能影响安全性或疗效的其他因素，如给药途径等。因此，临床应警惕抗肿瘤生物类似药的适应症外推，避免给患者带来医疗风险。若特殊情况下需外推适应症使用时，应通过医疗机构药事管理与药物治疗学委员会批准，并在临床使用过程中加强用药监测。

**2、抗肿瘤生物类似药患者宣教要点**

患者在治疗前与用药期间，临床药师应做好患者及/或其家属/照顾者抗肿瘤生物类似药相关不良反应的宣传教育工作，包括：告知生物类似药潜在的不良事件种类与表现、首次用药需有家属/照顾者陪护患者、出现不良事件时患者或/及家属/照顾者立即向治疗团队（医生、护士、药师等）报告症状等，以便早期识别、报告和治疗抗肿瘤生物类似药不良反应。具体的宣教要点包括：

**（1）患者目前使用抗肿瘤生物类似药的名称、生产厂家、使用剂量、治疗周期；**

**（2）抗肿瘤生物类似药相关的不良反应类别和表现，发生时间，是否可逆转；**

抗肿瘤生物类似药的不良反应可出现在治疗开始后的任何时间，甚至治疗停止后，但大多数在数周至6个月内发生，如果可以早期识别并及时处理，大部分不良反应是轻微和可逆的。

**（3）出现抗肿瘤生物类似药相关不良反应如何自我管理：**

①首次用药需有家属/照顾者陪护；

②遵照医嘱进行相关不良反应项目定期监测（详见第2部分“抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测”）；

③用药期间或用药后出现下述症状，应及时急诊或/并告知主管医生：

a.输液期间或输液后出现过敏反应症状，如：头晕、心悸、面部肿胀或呼吸困难等；

b.出现疑似感染症状，如发热（≥38℃）伴寒战、严重咽痛伴痰咳（咳脓痰或发绿痰）、尿液浑浊或发臭、皮肤红肿/疼痛/触痛/疮；

c.出现疑似血压波动症状，如：头晕、头痛、疲劳、心悸、眼黑、肢软或冷汗等；

d.出现疑似血栓栓塞症状，如：四肢疼痛、感觉异常、肿胀或皮肤变色等；

e.出现心脏症状，如：头晕、眼花、黑蒙、呼吸困难、乏力、水肿、心慌或发绀等；

f.出现肺部症状，如：新出现的或恶化的咳嗽、胸痛、咯血、呼吸急促或呼吸困难；

g.腹泻/排便习惯改变：黑色柏油便、血液/粘液便或严重的腹痛。

④用药期间或用药后出现下述症状及时告知主管医生：

a.贫血症状，如：异常疲倦或虚弱；

b.肝脏问题症状，如：厌食、呕吐、腹胀、巩膜/皮肤黄染、粪便白色或黏土色；

c.视力变化、眼痛或发红；

d.皮肤出现皮疹、水疱或瘙痒；

e.肾脏症状，如：腰痛、泡沫尿、血尿、脚/小腿肿胀、尿量/颜色改变；

f.血糖症状，如：出现口渴和/或经常需要排尿等。

**表20 抗肿瘤生物类似药不良反应的自我照护**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **类型** | **表现** | **自我照护** |
| **输液反应** | 输注期间或输液后1～2小时内出现皮肤潮红、瘙痒、畏寒、发热、胸闷、头痛、头晕等症状 | * 治疗前如实告知是否有药物过敏史 * 首次输注应有家属/照顾者陪护 * 输注过程中不可随意调节输液速度，输液结束后建议休息1～2小时，无不适方可离院 * 当身体出现不适时，立即告知医护人员 |
| **皮肤**  **不良反应** | 皮疹、瘙痒等 | * 保护皮肤   + 清洁皮肤时，使用无刺激的皂液、浴液，水温不宜过高   + 每天使用无酒精无刺激的保湿润肤霜，顺着毛发生长的方向涂抹，直至完全吸收   + 外出时避免阳光照射，采取防晒措施，如戴遮阳帽、打遮阳伞、涂抹防晒用品 * 皮肤护理   + 保持皮肤的清洁和湿润，使用保湿润肤霜，每天2～3次   + 使用柔软纸巾时避免来回擦拭皮肤，使用温水洗浴，避免水温过高损伤皮肤   + 穿着质地柔软宽松的纯棉衣服，不要穿化纤和材质较硬的衣服，防止因衣服材质粗糙或摩擦使皮肤破损   + 勤剪指甲，以免指甲过长抓破皮肤，瘙痒时避免用手抓挠皮肤，可轻拍以缓解局部不适   + 睡眠时保持空气凉爽   + 一旦出现瘙痒或红斑时，局部外用清凉剂（如：薄荷），或布类物品冷敷或轻拍局部皮肤   + 出现严重皮肤反应，需遵照医生处方正确使用口服或外用药物 |
| **心脏**  **不良反应** | 头晕、眼花、乏力、水肿或发绀等 | * 出现心脏症状或原有症状加重时，需及时到医院就诊 * 以下人群需特别注意：老年人或既往有心脏疾病患者 |
| **肺部**  **不良反应** | 咳嗽咳痰、气短、胸痛 | * 出现肺部症状或原有症状加重时，需及时到医院就诊 * 以下人群需特别注意：老年人、哮喘、慢性阻塞性肺炎或有其它心肺疾病症状的患者 |
| **肝脏**  **不良反应** | 厌食、呕吐、腹胀、巩膜/皮肤变黄、尿液变黄等 | * 定期监测肝功能 * 多进食含维生素食物，如：水果蔬菜 * 避免高脂肪饮食摄入，如红肉（猪牛羊）、黄油等 * 出现上述症状或检查结果时，需及时到医院就诊 |
| **肾脏**  **不良反应** | 腰痛、泡沫尿、血尿、脚/小腿肿胀、尿量/颜色改变等 | * 定期监测肾功能、尿蛋白定性与定量 * 保持低盐、低脂、优质蛋白饮食 * 出现上述症状或检查结果时，需及时到医院就诊 |
| **消化道**  **不良反应** | 腹泻、腹痛、大便带血等 | * 注意保持肛周皮肤清洁，每次便后用柔软卫生纸清洁，并温水清洗肛周，避免肛周皮肤破损 * 适当增加饮水量，约3000mL/天 * 每天排便4次及以上，或大便带血，需要到医院就诊 * 应减少以下食物的食用：高纤维、高脂肪、生冷食物、乳制品、酒、咖啡、糖等 |
| **血栓栓塞**  **不良反应** | 四肢疼痛、感觉异常、肿胀或皮肤变色等 | * 定期监测血D-二聚体； * 避免长时间卧床； * 每天进行适当活动，促进血液循环； * 出现上述症状时，需及时到医院就诊 * 以下人群需特别注意：老年人、肥胖、长期卧床、合并其它心脑肺疾病的患者 |
| **关节痛和关节炎** | * 关节疼痛 * 行走困难 * 关节肿胀 * 红斑 | * 每天进行适当活动或有氧运动以改善体力和睡眠，减轻疼痛 * 活动前做好热身，活动时注意关节的保护，防止跌倒发生，尤其变换体位时（如起床、久坐起立等），动作要缓慢 * 如关节出现不适感觉时，需及时报告医护人员，必要时到医院就诊 |

**参考文献：**

1. 中国食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）. 2015.

2. 国家药品监督管理局药品评审中心. 利妥昔单抗注射液生物类似药临床试验指导原则（征求意见稿）. 2020.

3. 国家药品监督管理局药品评审中心. 贝伐珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则（征求意见稿）. 2020.

4. FDA. RITUXAN[EB/OL]. Washington FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103705s5461lbl.pdf>. In.

5. 国家药品监督管理局. 利妥昔单抗注射液（美罗华®）. 2020.

6. 国家药品监督管理局. 利妥昔单抗注射液（汉利康®）. 2019.

7. FDA. AVASTIN[EB/OL]. Washington FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125085s323lbl.pdf>. In.

8. 国家药品监督管理局. 贝伐珠单抗注射液（安维汀®）. 2019.

9. 国家药品监督管理局. 贝伐珠单抗注射液（安可达®）. 2019.

10. 国家药品监督管理局. 贝伐珠单抗注射液（达攸同®）. 2020.

11. FDA. HERCEPTIN[EB/OL]. Washington FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103792s5345lbl.pdf>.

12. 国家药品监督管理局. 曲妥珠单抗（赫赛汀®）. 2019.

13. 国家药品监督管理局. 曲妥珠单抗（商品名：汉曲优®）. 2020.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **起草专家组：** | | |
| **顾问：** |  |  |
| 李国辉 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 主任药师 |
| 黄红兵 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 杨敏 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 副理事长兼秘书长、主任药师 |
| **执笔：** | | |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 副主任药师 |
| 陈卓佳 | 中山大学肿瘤防治中心 | 副主任药师 |
| **成员（以姓氏拼音为序）：** | | |
| 蔡德 | 汕头大学医学院第一附属医院 | 主任药师 |
| 蔡庆群 | 广州中医药大学第一附属医院 | 副主任中药师 |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三附属医院 | 主任药师 |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 郭丹 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 黄际薇 | 中山大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 何艳玲 | 广州市妇女儿童医疗中心 | 主任药师 |
| 季波 | 南部战区总医院 | 副主任药师 |
| 简晓顺 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 李健 | 南部战区总医院 | 主任医师 |
| 李国成 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 李庆南 | 汕头市中心医院 | 副主任药师 |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 劳海燕 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 林华 | 广东省中医院 | 主任药师 |
| 罗崇彬 | 广州市花都区人民医院 | 主任药师 |
| 孟珺 | 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院 | 主任药师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 莫国栋 | 中山市第二人民医院 | 主任药师 |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 唐洪梅 | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师 |
| 田琳 | 中山大学附属第五医院 | 主任药师 |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王勇 | 广东省药学会 | 学术部主任 |
| 王峰 | 中山大学肿瘤防治中心 | 副主任医师 |
| 王燕 | 广州市第一人民医院 | 主任医师 |
| 王立军 | 北京大学深圳医院 | 主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 王风华 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任医师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 吴晓松 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 吴新荣 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 杨西晓 | 南方医科大学深圳医院 | 主任药师 |
| 杨威 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 周本杰 | 中山大学附属第七医院 | 主任药师 |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 邹尚荣 | 广州市第八人民医院 | 主任药师 |
| 朱志伟 | 汕头大学医学院附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 张志东 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| **秘书：** | | |
| 潘莹 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主管药师 |
| 梁蔚婷 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主管药师 |
| 李晓燕 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主管药师 |
| 魏雪 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主管药师 |
| 刘澍 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主管药师 |