

《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识(2020版)》解读

中国药理学学会,中日友好医院

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2020)05-0513-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.05.001

摘要 针对抗肿瘤生物类似药(antitumor biosimilars, AtBs)的临床使用问题,利用治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)技术有助于指导和规范合理用药,中国药理学学会和中日友好医院共同发起并制定了《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识(2020版)》。该共识共计8个临床问题17条推荐意见,阐明了临床治疗中对AtBs进行TDM的必要性、个体化监测方案要点、技术方法和临床药师参与环节等,指导药师发挥主动性,利用TDM向医师提供切实的药学技术支持,保证患者最大程度的获益。

关键词 抗肿瘤生物类似药;治疗药物监测;药学专家共识

Interpretation of “Pharmacy Expert Consensus on the Therapeutic Drug Monitoring of Antitumor Biosimilars(2020 Edition)”

Chinese Pharmacological Society, China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT In response to the problems existing in the clinical use of antitumor biosimilars(AtBs), the use of therapeutic drug monitoring(TDM) technology can help to guide and standardize the rational use of AtBs, the Chinese Pharmacological Society and China-Japan Friendship Hospital jointly initiated and formed “Pharmacy Expert Consensus on the Therapeutic Drug Monitoring of Antitumor Biosimilars(2020 Edition)”. The consensus focuses on 8 clinical problems and makes 17 recommendations, which clarifies the necessity of TDM for AtBs in clinical treatment, key points of individualized monitoring program, technical methods and participation of clinical pharmacists, and guides pharmacists to provide practical pharmaceutical technical support to clinicians by TDM, so as to ensure the maximum benefits for patients.

KEYWORDS Antitumor biosimilars; Therapeutic drug monitoring; Pharmacy expert consensus

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,针对其注册临床试验的监管评估要点主要包括免疫原性、药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)/药物效应动力学(pharmacodynamics, PD)以及临床疗效比较研究^[1-4]。2004年,欧洲药品管理局(European medicines agency, EMA)发布了《生物类似药指南(草案)》。截至2019年9月,欧盟已审批通过62个生物类似药。2010年3月,美国颁布了《生物制品价格竞争与创新法案(2009年)》,制定了有关生物类似药审批的内容,目前美国已审批通过24个生物类似药。2009年,日本发布生物类似药研发注册、审评审批等指导文件,框架基本参照欧盟的生物类似药监管体系。截至2019年6月,日本共批准了18个生物类似药产品上市。目前,我国已有4个生物类似药品获批,相对于欧美等发达国家仍有较大的数量差距^[5-6]。其中,已在我国获批上市的抗肿瘤生物类似药(antitumor biosimilars, AtBs)为利妥昔单抗和贝伐珠单抗,获得了其参照药的大部分适应证。

靶向抗肿瘤药治疗大大延长了恶性肿瘤患者的生存期,

改善了生活质量。AtBs属于靶向抗肿瘤药中最重要的单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)制剂,目前有贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗3种注射制剂。随着西妥昔单抗、帕妥珠单抗和地诺单抗等mAbs的专利保护到期,将有越来越多的AtBs上市,临床合理用药会面临更多极具挑战的现实问题。

多数注册临床研究结果表明,与参照药相比,贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗的生物类似物具有相似的疗效、安全性及免疫原性^[5,7]。但值得注意的是,单克隆抗体具有PK/PD复杂性、非线性动力学、暴露差异大、非特异性途径消除、特异性靶介导以及药物处置个体差异大等特征^[8]。许多研究都倾向于推荐对AtBs开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),实施个体化治疗策略^[9-10]。

TDM是一门研究个体化药物治疗机制、技术、方法和临床标准,并将研究结果转化应用于临床治疗以达到最大化合理用药的药学临床学科。通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基

准,制订适合患者的个体化给药方案,核心是个体化药物治疗^[11]。

鉴于 AtBs 药理学的复杂性、AtBs 真实世界证据的局限性,仅根据相关药品说明书和指南的规定方案使用 AtBs,可能难以保障药物的有效和安全使用。有必要对 AtBs 进行基于个体化治疗策略的 TDM,发挥药师在临床用药中的药学技术支持作用,以保证患者最大程度获益。《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识(2020版)》聚焦 AtBs 的 TDM,旨在解决现有证据支持基础上面临的临床治疗问题,建议各级医疗机构临床医师和药师参考。

1 共识制定方法

基于临床反映出的问题,本共识由中国药理学会、中日友好医院共同发起,经中国药理学会批准,中国药理学会治疗药物监测质量规范专项工作组和治疗药物监测研究专业委员会立项,由中日友好医院药学部起草并具体实施。

采用名义群体法,由临床专家和药学专家组成指导专家组,共同讨论确定共识涉及的相关专业问题。共识起草小组专家针对涉及问题进行系统检索与分析,整理研究证据,并根据我国现状、临床需求和研究证据做出相关推荐意见。选择具有 TDM 经历和背景的专家群体作为外审专家,采用德尔菲法问卷方式,开放收集以 TDM 组织为主的药学专家的外审意见,意见推荐程度分为“强”“中”“弱”“否”四级,外审专家就每条推荐意见自主选择分级,以选项专家人数的百分比(%)显示推荐结果。指导专家组以视频会议的形式审核外审结果、修订推荐意见,最后形成共识。

2 临床问题及相关推荐意见

2.1 临床问题:AtBs 实施 TDM 是否必要

推荐意见 1: AtBs 是单克隆抗体类药物,与参照药一样具有生物制剂特有的复杂性,具有以药物暴露为特征的较大 PK 个体差异,同时 PD 受多重因素影响,推荐对接受该类药物治疗的患者实施 TDM(外审表决:“强”占 73.24%，“中”占 22.54%，“弱”占 4.22%，“否”占 0)。

推荐意见 2: 实施 AtBs 的 TDM 时,推荐专科药师参与全程治疗(外审表决:“强”占 87.32%，“中”占 11.27%，“弱”占 1.41%，“否”占 0)。

推荐意见 3: 对目标患者要进行药物重整(外审表决:“强”占 81.69%，“中”占 15.49%，“弱”占 2.82%，“否”占 0),以协助主治医师实施个体化治疗。

证据解读:

AtBs 的 PK 个体间差异非常大。数据表明,曲妥珠单抗体内药时曲线下面积(AUC)的个体间差异达 10%~35%,谷浓度的个体间差异高达 10 倍;利妥昔单抗体内 AUC 的个体间差异达 6.2 倍,谷浓度的个体间差异高达 23 倍;贝伐珠单抗体内 AUC 的个体间差异达 2.4 倍^[10]。因此,有必要通过监测药物暴露进行个体化调整生物类似药的剂量。

AtBs 呈非线性动力学特征,有效浓度范围尚不明确。一项多中心 III 期临床试验中,166 例复发性非霍奇金淋巴瘤患者接受了 4 次利妥昔单抗输注治疗,血清平均抗体浓度与肿瘤体积的测量值、基线时循环 B 细胞数量成反比;血清利妥昔单

抗的半衰期($t_{1/2}$)、峰浓度(C_{max})和清除率(CL)随着输注给药的次数增加均发生了很大变化^[12]。

现有 PK/PD 研究中,多采用非线性混合效应模型法建立群体 PK 模型,如利妥昔单抗生物类似药 RXTM83 的中央隔室表观分布容积(V_1)和 CL 分别估算为 3.19 L 和 12.5 ml/h,体表面积可引起 V_1 的个体差异;贝伐珠单抗的 V_1 和 CL 分别估算为 2.99 L 和 0.011 3 L/h,CL 和 V_1 随体重增加而增加^[13-14]。

2.2 临床问题:如何个体化制定 AtBs 监测方案

推荐意见 4: 推荐临床药师根据患者情况进行用药评估,患者用药应符合药品说明书(外审表决:“强”占 69.01%，“中”占 30.99%，“弱”占 0，“否”占 0)。

推荐意见 5: 针对情况复杂的患者,还应该充分参考参照药的药品说明书(外审表决:“强”占 66.2%，“中”占 28.17%，“弱”占 4.22%，“否”占 1.41%)。

推荐意见 6: 初始使用 AtBs、进行 AtBs 替代转换以及 AtBs 替代参照药进行转换使用时,推荐专科药师制定风险管控计划,以最大程度保障患者安全获益(外审表决:“强”占 77.46%，“中”占 22.54%，“弱”占 0，“否”占 0)。

推荐意见 7: 推荐在制定初始治疗方案时,检测药物相关基因及基因多态性(外审表决:“强”占 77.46%，“中”占 19.72%，“弱”占 2.82%，“否”占 0)。

推荐意见 8: 设定药物剂量应考虑患者体重指数(BMI)(外审表决:“强”占 54.93%，“中”占 36.62%，“弱”占 7.04%，“否”占 1.41%)。

证据解读:

曲妥珠单抗及其生物类似药的作用靶点是表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因调控的细胞表面 P185 糖蛋白^[15]。HER2 是乳腺癌患者重要的预后指标,也是抗 HER2 药物治疗的主要预测指标^[16]。HER2 阳性胃癌是一类独特的疾病亚型,HER2 阳性晚期胃癌患者可从曲妥珠单抗治疗中获益,HER2 基因扩增水平的高低可用来预测晚期胃癌患者对曲妥珠单抗治疗的敏感性和总生存获益^[17]。胃癌患者中,HER2 基因与第 17 号染色体(CEP17)的比值 $>4.7\sim 5$,有助于预测曲妥珠单抗治疗的敏感性^[18]。利妥昔单抗可明显提高弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效,若 Bcl-6 阴性表达,CD44v6 和 Stat-3 阳性表达,积极利妥昔单抗联合化疗具有重要意义^[19-20]。血清乳酸脱氢酶升高和 Bcl-2 表达阴性等是治疗效果的不利因素^[21]。

2.3 临床问题:如何在治疗过程中调整 AtBs 方案

推荐意见 9: AtBs 的治疗方案调整应根据患者的 PK/PD 特征进行,推荐综合考虑药品及患者的参数如 $t_{1/2}$ 、AUC、CL、稳态浓度(C_{ss})和表观分布容积(V)(外审表决:“强”占 77.46%，“中”占 18.31%，“弱”占 4.23%，“否”占 0)。

推荐意见 10: 药物血清浓度是反映患者 PK 的标志指标,推荐进行常规监测(外审表决:“强”占 67.61%，“中”占 30.98%，“弱”占 1.41%，“否”占 0)。

推荐意见 11: 药物抗药抗体(anti-drug antibody, ADA)血清浓度是药物疗效和风险控制参考指标,推荐进行常规监

测(外审表决:“强”占 64.79%，“中”占 28.17%，“弱”占 7.04%，“否”占 0)。

证据解读:

建议根据血药浓度将 AtBs 调整至最佳剂量,以获得最大临床受益。结直肠癌患者的贝伐珠单抗血药谷浓度应 >15.5 mg/L。对于 B 细胞淋巴瘤患者,提高利妥昔单抗血药浓度有助于增强疗效,减少免疫原性反应。曲妥珠单抗的谷血药浓度应 >20 mg/L。

研究表明,贝伐珠单抗的单次剂量在 0.1~10 mg/kg 范围内,可以获得的血药浓度范围为 2.8~284 mg/L,药物剂量与血药浓度存在相关性^[22]。一项在转移性结直肠癌患者中开展的多中心、前瞻性观察研究发现,低贝伐珠单抗浓度与高肿瘤负荷有关,谷浓度 >15.5 mg/L 可延长患者的总生存期和无进展生存期^[23]。一项在日本开展的多中心临床 II 期研究结果显示,复发性或难治性进展期 B 细胞淋巴瘤患者经利妥昔单抗治疗后,缓解组患者的谷浓度为 (59.7 ± 11.4) $\mu\text{g/ml}$,显著高于非缓解组患者的 (43.0 ± 6.4) $\mu\text{g/ml}$ ^[24]。低利妥昔单抗浓度引起疗效降低的原因,可能与产生 ADA 有关^[25]。研究表明,药物暴露量与乳腺癌患者的生存期存在相关性^[26-28];较低的血药浓度与食管癌的疾病进展有关^[29-31]。临床前研究和临床研究结果显示,曲妥珠单抗的血药谷浓度 >20 mg/L 可获得对肿瘤细胞最大的抑制效果,获得更好的临床治疗效果^[29,32]。

在生物学标志物检测方面,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGF 受体通路相关因子(VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 等)、血管病理生理相关因子(血管细胞黏附分子-1、E-选择素和血管生成素 2 等)和缺氧相关因子(缺氧诱导因子 2 α 、碳酸酐酶 9 等)与贝伐珠单抗等之间的关联在多项临床研究中的结果不一致,均未获得确切的结论,暂不做推荐^[33-36]。

2.4 临床问题:AtBs 血药浓度的检测方法

推荐意见 12:推荐建立液相色谱-质谱分析方法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)测定贝伐珠单抗、曲妥珠单抗和利妥昔单抗生物类似药的血药浓度,进一步评价血清、血浆与全血样本的测定差异性(外审表决:“强”占 74.65%，“中”占 21.13%，“弱”占 4.22%，“否”占 0)。

推荐意见 13:推荐采用免疫测定方法检测贝伐珠单抗、曲妥珠单抗和利妥昔单抗生物类似药的血清药物浓度,要充分认识免疫测定方法与 LC-MS 方法的差异性(外审表决:“强”占 56.34%，“中”占 40.84%，“弱”占 2.82%，“否”占 0)。

证据解读:

酶联免疫分析法是测定 AtBs 血药浓度最为常用的方法^[29,32,37],其他的方法包括高效液相色谱法、LC-MS 和基于流式荧光技术的方法等。其中已建立有高效液相色谱串联质谱法测定 7 种 mAbs 制剂血药浓度的方法,适合 TDM 开展^[38-40]。

2.5 临床问题:是否需要在 AtBs 时检测相关基因

推荐意见 14:推荐开展 AtBs 敏感性、不良反应、PK/PD 以及 ADA 相关基因及其多态性检测,以强化该类物个体化治疗的信息相关性(外审表决:“强”占 67.6%，“中”占 28.17%，“弱”占 4.23%，“否”占 0)。

证据解读:

贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗的疗效、毒、副作用和耐药机制都与多种基因有关。VEGF-A 和细胞间黏附分子 1 基因多态性有可能作为贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌临床结果的预测指标^[41]。内皮型一氧化氮合酶基因多态性与贝伐珠单抗治疗转移性乳腺癌相关不良事件有关^[42]。趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 基因多态性与采用贝伐珠单抗一线化疗的转移性结直肠癌患者的预后之间具有关联性,内皮素-1 基因多态性可作为贝伐珠单抗治疗转移性乳腺癌的生物标志物^[43]。

编码 Fc γ 受体 IIIa (FCGR3A) 基因多态性可以预测利妥昔单抗对类风湿性关节炎和淋巴瘤的治疗反应,携带 V 等位基因的患者可能与更好的治疗反应相关^[44]。B 细胞分化抗原 (CD20) rs2070770 CC 和人类 22 号染色体的 RAC2 rs13058338 AT 基因型是利妥昔单抗诱导毒性的独立预测因子,ATP 结合盒转运蛋白 G 亚家族成员 2 rs2231137 和重组人中性粒细胞浆因子 4 rs1883112 的 GG 基因型是利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的危险因素^[45]。

HER2 阳性提示曲妥珠单抗对乳腺癌患者具有良好的治疗效果,多药耐药基因 1 C3435T 多态性对乳腺癌患者的预后也具有重要意义^[46]。锚蛋白重复序列 44 基因沉默与 HER2 阳性乳腺癌患者的曲妥珠单抗耐药性有关, Fc γ 受体多态性与 HER2 阳性乳腺癌患者的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用和曲妥珠单抗的临床效果相关^[47-48]。

曲妥珠单抗引起的心脏毒性风险与 HER2 基因 655 位突变导致缬氨酸替代异亮氨酸显著相关,该位点 Ile/Val 杂合型患者发生心脏毒性的风险显著高于纯合型患者^[49]。

2.6 临床问题:AtBs 相关基因的检测方法

推荐意见 15:推荐使用 DNA 测序、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、双色银染原位杂交和循环肿瘤 ctDNA 等方法检测生物类似药相关基因(外审表决:“强”占 69.01%，“中”占 30.99%，“弱”占 0，“否”占 0)。

证据解读:

DNA 测序是基因突变检测的“金标准”,临床对基因的常用检测方法 FISH 测定法及 IHC 测定法。近年来,液体活检技术开始应用于肺癌基因检测,如循环肿瘤 ctDNA 等方法^[50]。以 HER2 为例,阳性判断标准包括 IHC(+++)或 ISH 阳性;IHC(++),应进一步通过 FISH 检测最终确定;IHC(+)或 IHC(-),则可以判断为 HER2 阴性;HER2 阳性的判断也可以通过 FISH 检测确定^[51]。

2.7 临床问题:药师在 AtBs 临床治疗中的作用

推荐意见 16:针对患者使用 AtBs,推荐专科药师制定药品不良反应与毒、副作用监测比对记录,分别和生物制剂参照药、治疗方案中的联合用药制定出比对表,实施目标监测(外审表决:“强”占 88.73%，“中”占 11.27%，“弱”占 0，“否”占 0)。

证据解读:

贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗的药品说明书显示,3 种药物的不良反应及毒、副作用广泛、复杂,量效关系机

制复杂、影响因素多,需有专科药师加以有效监护^[5]。

2.8 临床问题:药师在 AtBs 临床评价中的作用

推荐意见 17:针对患者治疗时不具有 TDM 实验室技术支持条件的医疗机构,推荐由专科药师有条件地开展药品有效性、经济性快速评估,建立快速评估评价指标,及时获得效果结局判断,以保障患者获益(外审表决:“强”占 83.1%，“中”占 15.49%，“弱”占 0,“否”占 1.41%)。

证据解读:

常用的疗效评价指标包括有效或无效、存活或死亡、生存期长短、某种症状或体征的出现或消失、并发症的发生与否以及及与病情有关的实验室指标的变化等^[52]。以肿瘤反应为主要研究终点的肿瘤疗效评价标准中,疗效评价分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定以及疾病进展等,有效率=完全缓解率+部分缓解率^[53]。

恶性肿瘤治疗患者的经济负担较重,治疗时对其进行合理的药物经济学评估可以为医师、患者和医疗服务付费方在优选治疗方案方面提供可靠依据。药物经济学常见的研究方法有成本-效果分析、成本-效用分析和成本-效益分析等^[54-55]。具体研究方法可从医疗服务付费方的角度评价 AtBs 对肿瘤治疗预算的影响,或直接比较 AtBs 与参照药的治疗成本^[56-57]。

3 附则

3.1 共识制定利益声明

共识专家和共识起草成员均要求填写利益声明表,并对存在利益冲突的成员进行管理。

本共识得到了中国药理学学会立项批准并提供专项经费支持;同时,按照学会相关规定合法接受不限于一家企业的资助,以承担课题组成员参与本共识制定的费用,但资助企业不参与共识证据综合、评价和推荐意见制定的过程。

3.2 共识文件更新周期

本共识全文预计将于 2020 年 5 月发布,共识及共识解读将在相关领域的期刊上发表。本共识计划在 2 年间更新版本。

主要起草人:

张相林(主任药师,中日友好医院)

覃旺军(副主任药师,博士,中日友好医院)

陈文倩(主管药师,博士,中日友好医院)

指导专家:

杜冠华(教授,中国医学科学院药物研究所、中国药理学学会)

缪丽燕(教授,苏州大学附属第一医院)

赵志刚(教授,首都医科大学附属北京天坛医院)

张伶俐(教授,四川大学华西第二医院)

李国辉(主任药师,中国医学科学院肿瘤医院)

赵荣生(主任药师,北京大学第三医院)

郭瑞臣(教授,山东大学齐鲁医院)

李焕德(教授,中南大学湘雅二医院)

武新安(教授,兰州大学第一医院)

顾景凯(教授,吉林大学生命科学学院)

王卓(主任药师,海军军医大学第一附属医院/上海长海医院)

邱峰(主任药师,重庆医科大学附属第一医院)

张峻(教授,昆明医科大学第一附属医院)

张弋(主任药师,天津市第一中心医院)

董梅(主任药师,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

李晓宇(主任药师,复旦大学附属中山医院)

贺鹏程(教授,西安交通大学第一附属医院)

范磊(教授,江苏省人民医院)

张翼鹭(教授,中山大学附属肿瘤医院)

杨申森(教授,北京大学人民医院)

外审专家:

中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会常务委员及以上职务专家,中国药师协会治疗药物监测药师分会委员,各省市治疗药物监测学术组织主任委员,北京药师协会治疗药物监测药师分会委员,北京药学会治疗药物监测专业委员会委员,北京药学会质量控制和改进中心治疗药物监测质控组专家,参与专家共计 72 人。

参考文献

- [1] 国家食药监管总局发布生物类似药研发与评价技术指导原则[J].中国医药生物技术,2015,10(2):156.
- [2] Aschenbrenner DS.FDA Offers Educational Resources on Biosimilar and Interchangeable Products[J].Am J Nurs,2018,118(2):46.
- [3] Sharma A,Khante S,Mahadik KR,et al.Regulatory Perspective of International Agencies for Development of Biosimilar Products (Monoclonal Antibodies):An Overview[J].Ther Innov Regul Sci,2020.doi: 10.1007/s43441-020-00112-8.
- [4] Arato T,Yamaguchi T.Experience of reviewing the follow-on biologics including Somatropin and erythropoietin in Japan [J].Biologicals,2011,39(5):289-292.
- [5] 覃旺军,李沐,王玮,等.抗肿瘤生物类似药的临床研究与应用[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(11):1281-1285.
- [6] 覃旺军,韩俊萍,李沐,等.抗肿瘤生物类似药治疗药物监测指南制定计划书思考[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(12):1409-1412.
- [7] Sharman JP,Liberati AM,Ishizawa K,et al.A Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study of PF-05280586 (a Rituximab Biosimilar) Compared with Rituximab Reference Product (MabThera®) in Subjects with Previously Untreated CD20-Positive, Low-Tumor-Burden Follicular Lymphoma (LTB-FL)[J].BioDrugs,2020,34(2):171-181.
- [8] Widmer N,Bardin C,Chatelut E,et al.Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies[J].Eur J Cancer,2014,50(12):2020-2036.
- [9] Bardin C, Veal G, Paci A, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer—are we missing a trick? [J].Eur J Cancer,2014,50(12):2005-2009.
- [10] Gao B, Yeap S, Clements A, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies[J].J Clin Oncol,2012,30(32):4017-4025.
- [11] 张相林,缪丽燕,陈文倩.治疗药物监测工作规范专家共识(2019版)[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(8):897-

- [12] Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(9):995-1001.
- [13] Hanes V, Chow V, Pan Z, et al. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(5):899-905.
- [14] Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin®) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(3):487-499.
- [15] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:320.
- [16] Ghemi N, Westenberg D. Quantitative real-time PCR assay with immunohistochemical evaluation of HER2/neu oncogene in breast cancer patients and its correlation with clinicopathological findings[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020, 63(Supplement):S123-S128.
- [17] 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1):55-82.
- [18] 《胃癌 HER2 检测指南(2016版)》专家组. 胃癌 HER2 检测指南(2016版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8):528-532.
- [19] 徐萌. 弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤预后相关因素的初步探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [20] 张红雨, 陈红涛, 彭培健. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 Bcl-2、p53 和 CD55 表达与利妥昔单抗疗效的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(12):2396-2399.
- [21] 张红雨, 管忠震, 汪波, 等. 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤临床病理特点与利妥昔单抗疗效的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(5):381-384.
- [22] Motl S. Bevacizumab in combination chemotherapy for colorectal and other cancers[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(10):1021-1032.
- [23] Cautlet M, Lecomte T, Bouché O, et al. Bevacizumab Pharmacokinetics Influence Overall and Progression-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(11):1381-1394.
- [24] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(5):821-830.
- [25] Medina F, Plasencia C, Goupille P, et al. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Rheumatoid Arthritis[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(4):364-369.
- [26] Li C, Wang B, Chen SC, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(6):1079-1090.
- [27] Chen SC, Quartino A, Polhamus D, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of trastuzumab emtansine in advanced breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-targeted regimens[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12):2767-2777.
- [28] Wang J, Song P, Schrieber S, et al. Exposure-response relationship of T-DM1: insight into dose optimization for patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(5):558-564.
- [29] González-García J, Alonso-Alvarez B, Nazco-Casariago GJ, et al. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(8):635-637.
- [30] Tanigawara Y. Pharmacokinetic issues on cancer pharmacotherapy[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(8):1357-1363.
- [31] Cosson VF, Ng VW, Lehle M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4):737-747.
- [32] Lammers PE, Dank M, Masetti R, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(3):266-273.
- [33] 潘青青, 王孟昭. 预测贝伐珠单抗抗肿瘤治疗效果的生物学标记物[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(7):606-612.
- [34] 吴志勇, 吴倩, 孙德聪, 等. 贝伐珠单抗的疗效预测研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(23):4570-4573, 4540.
- [35] Delmar P, Irl C, Tian L. Innovative methods for the identification of predictive biomarker signatures in oncology: Application to bevacizumab[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2017, 5:107-115.
- [36] Schwaederlé M, Lazar V, Validire P, et al. VEGF-A Expression Correlates with TP53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Antiangiogenesis Therapy[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7):1187-1190.
- [37] Ternant D, Cézé N, Lecomte T, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to study bevacizumab pharmacokinetics[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(5):647-652.
- [38] Beum PV, Kennedy AD, Taylor RP. Three new assays for rituximab based on its immunological activity or antigenic properties: analyses of sera and plasmas of RTX-treated patients with chronic lymphocytic leukemia and other B cell lymphomas[J]. *J Immunol Methods*, 2004, 289(1-2):97-109.
- [39] 邹有土, 郑和东, 阮卡, 等. 贝伐珠单抗克隆抗体的 HPLC 定量检测方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(6):1027-1031.
- [40] Willeman T, Jourdil JF, Gautier-Veyret E, et al. A multiplex liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of seven therapeutic monoclonal antibodies: Application for adalimumab therapeutic drug monitoring in patients with Crohn's disease[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1067:63-70.
- [41] Papachristos A, Kemos P, Katsila T, et al. VEGF-A and ICAM-1 Gene Polymorphisms as Predictors of Clinical Outcome to First-Line Bevacizumab-Based Treatment in Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):pii: E5791. doi: 10.3390/ijms20225791.
- [42] Crucitta S, Restante G, Del Re M, et al. Endothelial nitric oxide synthase c.-813C>T predicts for proteinuria in metastatic breast cancer patients treated with bevacizumab-based chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(6):1219-1227.
- [43] Gampenrieder SP, Hufnagl C, Brechelmacher S, et al. Endothelin-1 genetic polymorphism as predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(4):344-350.

表1 共识中各推荐意见的问卷调研推荐程度

Tab 1 Recommendation degree of consensus recommendations in questionnaire survey

序号	推荐意见内容	推荐程度/%			
		强	中	弱	否
1	抗肿瘤生物类似药为单克隆抗体类药物,与参照药一样具有生物制剂特有的复杂性,具有以药物暴露为特征的较大PK个体差异,同时药物效应动力学(pharmacodynamics,PD)受多重因素影响,推荐对接受该类药物治疗的患者实施TDM	73.61	22.22	4.17	0
2	实施抗肿瘤生物类似药的TDM时,推荐专科药师参与全程治疗	87.50	11.11	1.39	0
3	为协助主治医师实施个体化治疗,对目标患者要进行药物重整	81.94	15.28	2.78	0
4	临床药师根据患者情况进行用药评估,患者用药应符合药品说明书	68.06	31.94	0.00	0
5	针对情况复杂的患者,还应该充分参考参照药的药品说明书	66.67	27.78	4.17	1.39
6	初始使用抗肿瘤生物类似药或进行抗肿瘤生物类似药与其参照药进行转换使用时,为最大程度满足患者的安全获益,推荐专科药师制定风险管控计划	77.78	22.22	0	0
7	推荐在制定初始治疗方案时,检测药物相关基因及基因多态性	77.78	19.44	2.78	0
8	设定药物剂量应考虑患者BMI	54.17	37.50	6.94	1.39
9	抗肿瘤生物类似药的治疗方案调整应根据患者的PK/PD特征进行,推荐综合考虑药品及患者的参数,包括 $t_{1/2}$ 、AUC、Cl、 C_{ss} 和V	77.78	18.06	4.17	0
10	药物血清浓度是反映患者PK的标志指标,推荐进行常规监测	68.06	30.56	1.39	0
11	ADA血清浓度是药物疗效和风险控制的参考指标,推荐进行常规监测	65.28	27.78	6.94	0
12	推荐建立LC-MS法测定贝伐珠单抗、曲妥珠单抗和利妥昔单抗生物类似药的血药浓度,进一步评价血清、血浆与全血样本的测定差异性	75.00	20.83	4.17	0
13	推荐采用免疫法测定贝伐珠单抗、曲妥珠单抗和利妥昔单抗生物类似药的血清药物浓度,要充分认识免疫测定方法和LC-MS方法的差异性	56.94	40.28	2.78	0
14	推荐开展抗肿瘤生物类似药敏感性、不良反应、PK/PD以及ADA相关基因及其多态性检测,以强化该类药物个体化治疗的信息相关性	68.06	27.78	4.17	0
15	推荐使用DNA测序、免疫组织化学、荧光原位杂交、双色银染原位杂交和循环肿瘤ctDNA等方法检测生物类似药相关基因	69.44	30.56	0	0
16	针对患者用药,推荐制定药品不良反应与毒、副作用监测比对记录,分别和生物制剂参照药、治疗方案联合用药制定比对表,由专科药师实施目标监测	88.89	11.11	0	0
17	针对患者治疗时不具有TDM实验室技术支持条件的医疗机构,推荐由专科药师有条件地开展药品有效性、经济性快速评估,建立快速评估评价指标,及时获得效果结局判断,以保障患者获益	81.94	16.67	0	1.39

应建立相应工作标准,制定规范和培训资质,并开展多中心相关研究(11名);TDM有必要,但是目前研究存在难点(9名);应该进一步明确治疗窗、药物浓度与疗效的关系(7名);药师

参与非常重要(5名);其他非共性意见(每项意见<5名),如血药浓度与基因结合、超说明书用药、经济学评价、循证评价(下转第525页)

(上接第517页)

- [44] Pál I, Szamosi S, Hodosi K, et al. Effect of Fcγ-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis [J]. RMD Open, 2017, 3(2): e000485.
- [45] Liu D, Wu N, Sun H, et al. ABCG2 and NCF4 polymorphisms are associated with clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP [J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 58292-58303.
- [46] Madrid-Paredes A, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, et al. ABCB1 C3435T gene polymorphism as a potential biomarker of clinical outcomes in HER2-positive breast cancer patients [J]. Pharmacol Res, 2016, 108: 111-118.
- [47] La Ferla M, Lessi F, Aretini P, et al. ANKRD44 Gene Silencing: A Putative Role in Trastuzumab Resistance in Her2-Like Breast Cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 547.
- [48] Musolino A, Naldi N, Dieci MV, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and efficacy of preoperative chemotherapy plus trastuzumab and lapatinib in HER2-positive breast cancer [J]. Pharmacogenomics J, 2016, 16(5): 472-477.
- [49] Beauclair S, Formento P, Fischel JL, et al. Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity [J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1335-1341.
- [50] 范夷平, 杜名, 于夫尧, 等. 肺癌驱动基因、检测方法及其靶向治疗

研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2): 330-334.

- [51] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 118-145.
- [52] 屈会起, 杨秀颖, 林珊, 等. 循证医学与肿瘤治疗的疗效评价[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(8): 441-443.
- [53] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.
- [54] Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer [J]. Value Health, 2011, 14(6): 836-845.
- [55] Gray DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretien SD. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic [J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(3): 496-501.
- [56] Lee SM, Jung JH, Suh D, et al. Budget Impact of Switching to Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) for the Treatment of Breast Cancer and Gastric Cancer in 28 European Countries [J]. BioDrugs, 2019, 33(4): 423-436.
- [57] Giuliani J, Bonetti A. The Economic Impact of Biosimilars in Oncology and Hematology: The Case of Trastuzumab and Rituximab [J]. Anticancer Res, 2019, 39(7): 3971-3973.

(收稿日期: 2020-05-12)