

贝伐珠单抗生物类似药与原研生物药的临床转换模式及转换原因分析[△]

欧敏^{1*},王亚琴²,朱志敏³,张芳芳⁴,朱琼妮^{1#}(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025;2.河南省人民医院药剂科,郑州 450003;3.上海市第八人民医院药学部,上海 200235;4.青海油田医院药剂科,甘肃敦煌 736202)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2297-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.14



摘要 目的 分析贝伐珠单抗生物类似药与原研生物药的临床转换模式及转换原因。方法 回顾性收集2018年1月1日至2023年12月31日在上海交通大学医学院附属瑞金医院接受贝伐珠单抗治疗的1175例肿瘤患者资料,按用药类型分为原研生物药组($n=250$)和生物类似药组($n=925$)。比较两组患者的转换率、转换类型及转换原因。结果 两组患者的转换率、转换类型、转换次数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),转换类型均以单次、单向转换为主。生物类似药组患者因不良事件转换的比例显著高于原研生物药组,因治疗成本转换的比例显著低于原研生物药组($P<0.05$);两组患者因疗效和药物可及性转换的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 贝伐珠单抗生物类似药与原研生物药均以单次、单向转换为主;治疗成本和药物可及性是原研生物药使用者转换的主要原因,药物可及性和不良事件是生物类似药使用者转换的主要原因。

关键词 贝伐珠单抗;原研生物药;生物类似药;药物转换;安全性;不良反应;可及性

Clinical switching patterns and reasons between bevacizumab biosimilar and originator drugs

OU Min¹, WANG Yaqin², ZHU Zhimin³, ZHANG Fangfang⁴, ZHU Qiongni¹ (1. Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China; 4. Dept. of Pharmacy, Qinghai Oilfield Hospital, Gansu Dunhuang 736202, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze clinical switching patterns and reasons between bevacizumab biosimilar and originator drugs. **METHODS** The data were collected from 1 175 cancer patients treated with bevacizumab at Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 1, 2018, to December 31, 2023. The patients were divided into originator group ($n=250$) and biosimilar group ($n=925$). The switching rate, switching type and reasons of the two groups were compared. **RESULTS** There were no statistically significant differences in the switching rate, switching types, and the number of switches between the two groups ($P>0.05$). Single, one-way switches were the switching type in both groups. The proportion of patients in the biosimilar group who switched due to adverse events was significantly higher than originator group, while the proportion of patients who switched due to treatment costs was significantly lower than originator group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the proportions of patients who switched due to efficacy and drug accessibility between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The switching between bevacizumab biosimilar and the originator drugs mainly involves single, one-way switches. Treatment costs and drug accessibility are the main factors for the switches among users of originator drugs, while drug accessibility and adverse events are the main factors for the switches among users of biosimilar.

KEYWORDS bevacizumab; originator drugs; biosimilar; drug switching; safety; adverse reaction; accessibility

△基金项目 上海市科技计划项目(No.20YF1427000);中华国际医学交流基金会-中华医学会临床药学会临床药学科研基金项目

* 第一作者 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:om40907@rjh.com.cn

通信作者 主管药师,博士。研究方向:肿瘤药学。E-mail:nhuxiaoni@126.com

生物类似药是与原研生物药(参考药物)在质量、安全性和有效性上高度相似的生物治疗产品。生物类似药作为具有成本-效益优势的原研生物药的替代方案,能降低医疗支出和提高药品可及性,现已成为全球卫生经济优化的重要策略^[1]。贝伐珠单抗为首个在我国获批

实体瘤适应证的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂,是抗血管生成治疗的核心药物,其原研生物药已在全球多个国家获批用于转移性结直肠癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤的治疗。该药可显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),使转移性结直肠癌患者的中位PFS提升达40%,还能改善总体生存预后^[2]。目前,十余种贝伐珠单抗生物类似药在我国上市,形成了多元化的临床应用格局^[3]。研究表明,生物类似药和原研生物药的临床互换性存在争议,不同地区的观点和监管要求各不相同^[4]。尽管欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和美国FDA等监管机构已初步建立了生物类似药转换的监管框架,但真实世界中的证据仍显不足,尤其是针对多次转换、交叉转换等复杂场景的研究尤为匮乏^[5],从而导致临床决策困境——医生因缺乏转换次数阈值而决策保守(如欧盟生物类似药实际使用率仅达EMA预测值的68%)^[6]。同时各国药品互换性规则差异(如日本禁止交叉转换)也阻碍了国际诊疗的标准化^[7]。

我国生物类似药的应用具有一定的特殊性:医保控费政策推动了医疗机构优先使用生物类似药,但不同药品生产企业价格竞争和区域性供应差异可能导致生物类似药的频繁转换^[8-9],从而可能诱发抗药物抗体(anti-drug antibodies, ADA)风险^[10]。在此背景下,本研究以贝伐珠单抗为例,探讨了其生物类似药与原研生物药的临床转换模式(如单向转换、反向转换等)及转换原因(如药物可及性、治疗成本等),以期为临床用药实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为单中心回顾性队列研究。回顾性收集2018年1月1日至2023年12月31日于上海交通大学医学院附属瑞金医院接受贝伐珠单抗治疗的1175例肿瘤患者资料。收集信息包括:年龄、性别、医保状态、肿瘤类型等。按用药类型将患者分为原研生物药组($n=250$)和生物类似药组($n=925$)。本研究方案经该院伦理委员会审批,编号为:(2024)临伦审第(66)号。

1.2 纳入与排除标准

本研究患者的纳入标准为:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)至少接受过2个周期贝伐珠单抗原研生物药或生物类似药治疗;(3)用药类型、剂量及转换等信息记录完整。

本研究患者的排除标准为:(1)参与贝伐珠单抗相关临床试验者;(2)合并使用其他抗血管生成药物者;(3)随访期内失访者。

1.3 用药情况

纳入患者使用的贝伐珠单抗原研生物药及生物类似药的具体用药信息如表1所示。

表1 纳入患者使用贝伐珠单抗原研生物药及生物类似物的用药信息

类型	厂家	规格	批准文号	使用患者例数
原研生物药	德国Roche Diagnostics GmbH	100 mg:4 mL	国药准字SJ20170035	250
生物类似药1	齐鲁制药有限公司	100 mg:4 mL	国药准字S20190040	712
生物类似药2	百奥泰生物制药股份有限公司	100 mg:4 mL、400 mg:16 mL	国药准字S20210044、国药准字S20210045	131
生物类似药3	信达生物制药(苏州)有限公司	100 mg:4 mL	国药准字S20200013	57
生物类似药4	苏州盛迪亚生物医药有限公司	100 mg:4 mL	国药准字S20210020	25

1.4 观察指标

观察两组患者的转换率、转换情况和转换原因。转换情况包括转换次数(单次转换、多次转换)和转换类型(单向转换、交叉转换、反向转换);转换原因包括疗效、药物可及性、不良事件和治疗成本等(通过病历注释收集)。单向转换定义为:从原研生物药转换为生物类似药,或从生物类似药A转换为生物类似药B,无逆向转换。交叉转换定义为:同一患者在治疗周期内经历2种及以上生物类似药的交替使用。反向转换定义为:从生物类似药转换为原研生物药。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。分类变量以频数或百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。定量资料经Shapiro-Wilk检验确认分布形态,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验。将年龄、性别、肿瘤类型、医保状态等基线变量纳入多因素Logistic回归模型进行校正,以控制潜在混杂因素对转换率的影响,并计算校正后的比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。所有分析均按意向性分析原则进行。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较

两组患者的年龄、性别以及肠癌、肺癌、妇科肿瘤患者例数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。原研生物药组中非医保、肝癌患者比例均显著高于生物类似药组,其他肿瘤(如胶质瘤、肾细胞癌等)患者比例均显著低于生物类似药组($P<0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者的基线资料比较

指标	项目	原研生物药组($n=250$)	生物类似药组($n=925$)	Z/χ^2	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]岁		62.5(52.0, 69.0)	61.0(53.0, 69.0)	-0.635	0.525
性别/例(%)	男性	133(53.2)	471(50.9)	0.410	0.276
	女性	117(46.8)	454(49.1)		
医保状态/例(%)	医保	216(86.4)	879(95.0)	25.317	<0.001
	非医保	34(13.6)	46(5.0)		
肿瘤类型/例(%)	肠癌	93(37.2)	302(32.7)	1.827	0.176
	肺癌	48(19.2)	218(23.7)	2.144	0.143
	肝癌	47(18.8)	65(7.0)	31.633	<0.001
	妇科肿瘤	33(13.2)	104(11.2)	0.732	0.392
	其他肿瘤	29(11.6)	236(25.5)	28.072	<0.001

2.2 两组患者的转换率及转换情况比较

原研生物药组有43例患者发生转换,转换率为17.2%;生物类似药组有120例患者发生转换,转换率为13.0%(生物类似药1有71例患者发生转换,生物类似药2有27例患者发生转换,生物类似药3有12例患者发生转换,生物类似药4有10例患者发生转换)。校正后的多因素Logistic回归分析结果显示,两组患者的转换率、转换次数、转换类型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组均以单次、单向转换为主,原研生物药组转换率均为93.0%,生物类似药组转换率均为89.2%。结果见表3。

表3 两组患者的转换率及转换情况比较[例(%)]

指标	原研生物药组(n=250/n=43)	生物类似药组(n=925/n=120)	校正后的OR(95%CI)	P
是否转换			1.437(0.977,2.113)	0.086
否	207(82.8)	805(87.0)		
是	43(17.2)	120(13.0)		
转换次数			1.059(0.191,5.873)	0.119
单次转换	40(93.0)	107(89.2)		
多次转换	3(7.0)	13(10.8)		
转换类型			1.650(0.444,6.132)	0.455
单向转换	40(93.0)	107(89.2)		
交叉转换	1(2.3)	8(6.7)		
反向转换	2(4.7)	5(4.2)		

2.3 两组患者的转换原因比较

生物类似药组患者因不良事件转换的比例显著高于原研生物药组,因治疗成本转换的比例显著低于原研生物药组($P<0.05$)。两组患者因疗效和药物可及性转换的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者的转换原因比较[例(%)]

转换原因	原研生物药组(n=43)	生物类似药组(n=120)	χ^2	P
疗效	0(0)	3(2.5)	—	0.295
不良事件	6(14.0)	37(30.8)	4.644	0.031
药物可及性	18(41.9)	50(41.7)	0.001	0.982
治疗成本	19(44.2)	30(25.0)	5.543	0.019

—:采用Fisher's精确检验。

3 讨论

3.1 贝伐珠单抗转换模式的临床特征

本研究结果显示,生物类似药组与原研生物药组患者的性别、年龄比较,差异均无统计学意义,但原研生物药组中非医保患者比例更高(13.6% vs. 5.0%)。这一现象可能与医保政策有关;尽管贝伐珠单抗原研生物药已纳入国家医保目录,但其在肾细胞癌等部分肿瘤中的使用属于超说明书用药范畴,通常不在医保报销范围内,需患者自费,经济负担相对较重。而生物类似药凭借其价格优势,在医保控费政策引导下成为医疗机构的优先选择,医保报销范围更为广泛。

在贝伐珠单抗转换行为方面,生物类似药组与原研生物药组的转换率比较,差异无统计学意义。两组患者的转换均以单次、单向为主(均大于89%),该结果与相

关研究结论^[11~12]一致,提示无论起始使用原研生物药还是生物类似药,临床实践中均倾向于维持稳定的治疗方案,尽量减少不必要的药物转换。本研究中,两组患者的交叉转换率(原研生物药组2.3%,生物类似药组6.7%)均低于国际报告的交叉转换率范围(15%~25%)^[13~14]。这反映了临床医生对生物类似药之间相互转换的谨慎性,以及对治疗连续性的重视。同时,在医保控费政策的引导下,医疗机构更倾向于优先使用价格较低的生物类似药,这可能导致了从原研生物药向生物类似药的转换趋势。

3.2 贝伐珠单抗转换原因的差异与安全性

本研究结果显示,原研生物药组患者的转换主要受治疗成本和药物可及性的影响,而生物类似药组患者的转换更易受药物可及性和不良事件的影响。国内研究表明,尽管贝伐珠单抗生物类似药不良反应的临床表现与原研生物药无明显差异,但其发生率却高于原研生物药^[15]。值得注意的是,虽然本研究未直接比较两组患者的整体不良事件发生率,但生物类似药组因不良事件转换的患者比例显著高于原研生物药组。这可能与临床医生对生物类似药安全性更为敏感有关。虽然生物类似药的临床试验证实了其疗效等效性^[16~17],但真实世界中供应链波动(如区域性断货)可能会导致频繁转换,进而增加免疫原性不良事件的发生风险^[10,18]。有研究发现,交叉转换可能通过表位漂移诱发ADA形成^[19],从而影响长期疗效^[20]。尽管本研究未发现转换类型与安全性事件的直接关联性,但鉴于回顾性研究设计的局限性,仅能通过因不良事件转换来间接反映原研生物药与生物类似药的安全性差异。未来仍需全面监测不良事件发生情况以验证这一结论。

3.3 医保政策的调节效应

本研究中,使用生物类似药患者的占比较高(925/1175,78.7%),表明相应医保政策推动了贝伐珠单抗生物类似药的使用。同时,与生物类似药组比较,原研生物药组中非医保患者的比例更高(13.6% vs. 5.0%),且该组患者因治疗成本转换的比例也更高(44.2% vs. 25.0%),表明价格因素影响了原研生物药使用者的转换。在肝癌患者中,使用原研生物药的患者比例显著高于使用生物类似药患者(18.8% vs. 7.0%),这提示临床实践更重视治疗证据和适应证的匹配。其中生物类似药3因获批不可切除或转移性肝癌新适应证(原研生物药未获批),使得肝癌患者的使用率达78.9%(45/57)。这说明临床医生会基于适应证和证据选择适宜的生物类似药。

3.4 本研究的局限性

本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心回顾性分析,数据仅来自上海一家三甲医院,结果可能受区域医保政策、医院用药习惯及患者经济状况的影响,结

论外推需谨慎;(2)本研究缺乏疗效终点(如无PFS)和系统安全性数据(如免疫原性指标),仅通过间接指标(如因不良事件转换的比例)推测风险;(3)贝伐珠单抗生物类似药在我国上市时间较短(2021年上市),随访不足2年,难以评估转换后对患者的长期影响;(4)原研生物药组中肝癌患者比例较高,且未分析联合用药的差异,可能引入混杂偏倚;(5)未量化贝伐珠单抗生物类似药价格差异及区域医保政策对转换决策的影响。未来需开展多中心前瞻性研究,整合动态疗效、安全性、药物经济学分析及供应链数据,重点监测多次转换患者的免疫原性不良事件发生风险,评估超说明书用药(如肝癌)的疗效等效性,探索医保分级报销政策与药品供应链稳定的协同优化策略。

综上所述,贝伐珠单抗生物类似药与原研生物药均以单次、单向转换为主;治疗成本和药物可及性是原研生物药使用者转换的主要原因,药物可及性和不良事件是生物类似药使用者转换的主要原因。转换用药时需关注患者的用药安全性,尤其是被动转换可能带来的潜在风险。

参考文献

- [1] SHERIDAN M, MASSICH M, ASHOURIAN N. Biosimilars: from production to patient[J]. *J Infus Nurs*, 2024, 47 (1):19-29.
- [2] GALVAO T F, LIVINALLI A, LOPES L C, et al. Biosimilar monoclonal antibodies for cancer treatment in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 11 (11) : CD013539.
- [3] 张敏,金婉霞.多款国产生物类似药产品成功“出海”其他国家内药企积极布局[N].*证券日报*,2024-05-08(B02).
- [4] KURKI P, BARRY S, BOURGES I, et al. Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins:a regulatory perspective[J]. *Drugs*, 2021, 81(16):1881-1896.
- [5] BENNETT C L, SCHOEN M W, HOQUE S, et al. Improving oncology biosimilar launches in the EU, the USA, and Japan: an updated policy review from the southern network on adverse reactions[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (12):e575-e588.
- [6] MACHADO S, CRUZ A, FERREIRA P L, et al. Policy measures and instruments used in European countries to increase biosimilar uptake: a systematic review[J]. *Front Public Health*, 2024, 12:1263472.
- [7] CHEN B, NAGAI S, ARMITAGE J O, et al. Regulatory and clinical experiences with biosimilar filgrastim in the U.S., the European Union, Japan, and Canada[J]. *Oncologist*, 2019, 24(4):537-548.
- [8] 杜琼,叶璇,朱林蕙,等.抗肿瘤生物类似药临床转换应用及管理的专家共识[J].*中国临床药学杂志*,2024,33 (1):1-10.
- [9] 宋再伟,胡杨,余玲玲,等.中国生物类似药临床应用循证管理指南:2024[J].*中国药房*,2024,35(16):1933-1945.
- [10] LASALA R, ABRATE P, ZOVI A, et al. Safety and effectiveness of multiple switching between originators and biosimilars: literature review and status report on interchangeability[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57 (2) : 352-364.
- [11] GOLL G L, JØRGENSEN K K, SEXTON J, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab(CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(6):653-669.
- [12] BERNARD E J, FEDORAK R N, JAIRATH V. Systematic review: non-medical switching of infliximab to CT-P13 in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (8):2354-2372.
- [13] MENTER A, COHEN S, KAY J, et al. Switching between adalimumab reference product and BI 695501 in patients with chronic plaque psoriasis (VOLTAIRE-X) : a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23 (5):719-728.
- [14] NABI H, HENDRICKS O, JENSEN DV, et al. Infliximab biosimilar-to-biosimilar switching in patients with inflammatory rheumatic disease: clinical outcomes in real-world patients from the DANBIO registry[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2):e002560.
- [15] 丁年羊,李莉,方攀奇,等.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[J].*中国药房*,2024, 35(4):472-475.
- [16] COHEN H P, HACHAICHI S, BODENMUELLER W, et al. Switching from one biosimilar to another biosimilar of the same reference biologic:a systematic review of studies [J]. *BioDrugs*, 2022, 36(5):625-637.
- [17] COHEN H P, BODENMUELLER W. Additional data in expanded patient populations and new indications support the practice of biosimilar-to-biosimilar switching[J]. *BioDrugs*, 2024, 38(3):331-339.
- [18] HERNDON T M, AUSIN C, BRAHME N N, et al. Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10):e0292231.
- [19] HU Z C, WU P, SWANSON S J. Evaluating the immunogenicity risk of protein therapeutics by augmenting T cell epitope prediction with clinical factors[J]. *AAPS J*, 2025, 27(1):33.
- [20] PROCTOR J R, WONG H. Time-dependent clearance can confound exposure-response analysis of therapeutic antibodies: a comprehensive review of the current literature [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(1):e13676.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-08-14)

(编辑:陈 宏)