

# 贝伐珠单抗生物类似药与原研药在转移性结直肠癌患者中疗效和安全性的Meta分析

文恩辉<sup>1</sup>, 李莹<sup>2</sup>, 王芝莹<sup>3</sup>, 龙丽辉<sup>1</sup>

1. 西安医学院第一附属医院临床药学室(西安 710077)

2. 西安市精神卫生中心中医科(西安 710061)

3. 西安医学院药学院(西安 710021)

**【摘要】目的** 系统评价贝伐珠单抗生物类似药对比原研药在转移性结直肠癌患者中的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库, 搜集贝伐珠单抗生物类似药对比原研药在转移性结直肠癌患者中应用的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至 2023 年 6 月 18 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 使用 Stata 17.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 4 个 RCT, 包括 1 052 例患者。Meta 分析结果显示, 贝伐珠单抗生物类似药组和原研药组患者的客观缓解率[RD=-0.01, 95%CI(-0.06, 0.05),  $P=0.86$ ]、无进展生存期[HR=1.00, 95%CI(0.91, 1.09),  $P=0.94$ ]、药品不良反应总发生率[RR=1.05, 95%CI(0.85, 1.31),  $P=0.91$ ]、严重不良事件发生率[RR=0.88, 95%CI(0.37, 2.08),  $P=0.60$ ]比较, 差异均无统计学意义。**结论** 现有证据显示, 贝伐珠单抗生物类似药在转移性结直肠癌患者中的疗效及安全性与原研药相似。受纳入研究的数量和质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 贝伐珠单抗; 生物类似药; 转移性结直肠癌; Meta 分析; 随机对照试验

## Efficacy and safety of bevacizumab biosimilars versus original drugs for patients with metastatic colorectal cancer: a Meta-analysis

En-Hui WEN<sup>1</sup>, Ying LI<sup>2</sup>, Zhi-Ying WANG<sup>3</sup>, Li-Hui LONG<sup>1</sup>

1. Clinical Pharmaceutics Room, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710061, China

3. College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Corresponding author: En-Hui WEN, Email: enhuiwen@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically review the efficacy and safety of bevacizumab biosimilars versus original drugs in treatment of metastatic colorectal cancer. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP and SinoMed databases were electronically searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) of bevacizumab biosimilar in patients with metastatic colorectal cancer from inception to June 18, 2023. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies, and

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312010

通信作者: 文恩辉, 硕士, 主管药师, Email: enhuiwen@163.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

a meta-analysis was conducted using Stata 17.0 software. **Results** A total of 4 RCTs involving 1 052 patients were included. The results of meta-analysis showed that no significant difference was found in overall response rate (RD=-0.01, 95%CI -0.06 to 0.05,  $P=0.86$ ), progression free survival (HR=1.00, 95%CI 0.91 to 1.09,  $P=0.94$ ), the total incidence of adverse drug reactions (RR=1.05, 95%CI 0.85 to 1.31,  $P=0.91$ ) and the incidence of severe adverse events (RR=0.886, 95%CI 0.377 to 2.081,  $P=0.60$ ) between bevacizumab biosimilars group and original drugs group. **Conclusion** The current evidence shows that bevacizumab biosimilar is equivalent to original drugs in treatment of metastatic colorectal cancer. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are required to verify the above conclusions.

**【Keywords】** Bevacizumab; Biosimilar; Metastatic colorectal cancer; Meta-analysis; Randomized controlled trial

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，由于其早期症状不明显，约 15%~30% 的患者在确诊时已发生转移，另有 20%~50% 的早期结直肠癌患者最终也会发生转移<sup>[1]</sup>。贝伐珠单抗可阻止游离的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与其受体结合，抑制肿瘤新生血管生成，被广泛运用于转移性结直肠癌的治疗<sup>[2]</sup>。生物类似药是指在安全性、有效性以及质量等方面与已批准上市的原研药具有相似性的治疗用生物制品，其价格较原研药低，有利于减轻肿瘤患者的经济负担<sup>[3-4]</sup>。现有研究<sup>[5-7]</sup>认为，贝伐珠单抗生物类似药的结构和药动学方面与原研药具有相似性。然而，贝伐珠单抗生物类似药在转移性结直肠癌患者中的疗效和不良反应仍待确认。故本研究参照《中国药品综合评价指南参考大纲 (第 2 版)》<sup>[8]</sup> 规定，使用 Meta 分析方法评估贝伐珠单抗生物类似药在转移性结直肠癌患者中的疗效和安全性，为医疗机构药品遴选与合理使用该类药物提供循证药学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

#### 1.1.2 研究对象

患者经过组织学或细胞学证实为结直肠癌并伴有转移病灶，性别、种族、国籍均不限，年龄  $\geq 18$  岁。

#### 1.1.3 干预措施

试验组给予贝伐珠单抗生物类似药联合化

疗，原研药对照组患者给予贝伐珠单抗原研药 (Avastin<sup>®</sup>) 联合化疗。

#### 1.1.4 结局指标

结局指标包括：①客观缓解率 (objective response rate, ORR)，即肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例，疗效评价结果分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定和疾病进展<sup>[9]</sup>， $ORR = (CR + PR) / \text{总人数}$ ；②无进展生存期 (progression free survival, PFS)，即患者接受治疗开始到疾病进展或任何原因死亡的时间；③药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 总发生率；④严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 发生率，SAE 定义为常见不良事件评价标准 5.0 版<sup>[10]</sup> 中 3 级及以上不良事件，或研究者自行定义的类型。

#### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①研究数据无法提取；②重复发表的研究；③数据错误或不完整的研究。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库，搜集贝伐珠单抗生物类似药对比原研药在转移性结直肠癌患者中应用的 RCT，检索时限均为建库至 2023 年 6 月 18 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括：贝伐珠单抗生物类似药、贝伐珠单抗原研药、贝伐单抗生物类似物、安维汀、结直肠癌、转移性结直肠癌；英文检索词包括：Bevacizumab、Biosimilar、Avastin、Colorectal cancer、mCRC、

Metastatic Colorectal Cancer、Colorectal Tumor、Colorectal Carcinomas。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 Colorectal Neoplasms [MeSH]
#2 mCRC [Title /Abstract] OR Metastatic Colorectal Cancer
[Title /Abstract] OR Colorectal Tumor [Title /Abstract] OR
Colorectal Carcinomas [Title /Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 Biosimilar Pharmaceuticals [MeSH]
#5 Biosimilar [Title /Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 Bevacizumab [MeSH]
#8 Avastin [Title /Abstract] OR Bevacizumab [Title /Abstract]
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
```

框1 PubMed检索策略  
Box 1. Search strategy in PubMed

### 1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧，通过讨论解决。文献筛选时首先使用 EndNote 文献管理软件去除重复文献，然后阅读标题和摘要后初筛，最后阅读全文，筛选出符合纳入标准的文献。提取的资料包括：纳入研究的基本信息、研究对象的基线特征、生物类似药的代号及干预措施、所关注的结局指标及结果测量数据等。由 2 名研究者采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具 (RoB 1.0) [11-12] 对纳入的研究进行偏倚风险评价，包括 7 个条目：①随机序列产生方法 (选择偏倚)；②分配隐藏 (选择偏倚)；③研究者和受试者盲法 (实施偏倚)；④结局评价者盲法 (测量偏倚)；⑤结果数据的完整性 (失访偏倚)；⑥选择性报告研究结果 (报告偏倚)；⑦其他来源偏倚。每个条目评价结果分为“低风险”“高风险”“不清楚”。

### 1.4 统计学分析

采用 Stata 17.0 软件进行统计分析。计量资料中的生存分析资料采用风险比 (hazard ratio, HR) 或将 PFS 进行对数转换进行分析，二分类变量采用率差 (risk difference, RD) 或相对危险度 (relative risk, RR) 为效应分析统计量，各效应量均提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研

究结果间的异质性分析采用  $Q$  检验，并结合  $I^2$  定量判断异质性的 大小，若纳入研究间异质性较小 ( $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50%$ ) 时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；若纳入研究间存在明显的异质性 ( $P < 0.1$  或  $I^2 > 50%$ ) 时，分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析，若异质性较大或无法使用 Meta 分析，则采用描述性分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献 129 篇，依据纳入排除标准对文献进行筛选，最终纳入了 4 篇文献 [13-16]，均为英文文献，文献筛选流程图见图 1。

### 2.2 纳入研究基本特征

共计 1 052 例转移性结直肠癌患者，其中贝伐珠单抗生物类似药试验组 563 例，对照组 489 例，纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

3 项研究 [14-16] 报告了正确的随机方法并采用分配隐藏；4 项研究 [13-16] 均对研究者和受试者实施盲法且对评价者实施盲法；所有研究均说明了病例失访或退出情况，且完整报道了预先设定的研究结果。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

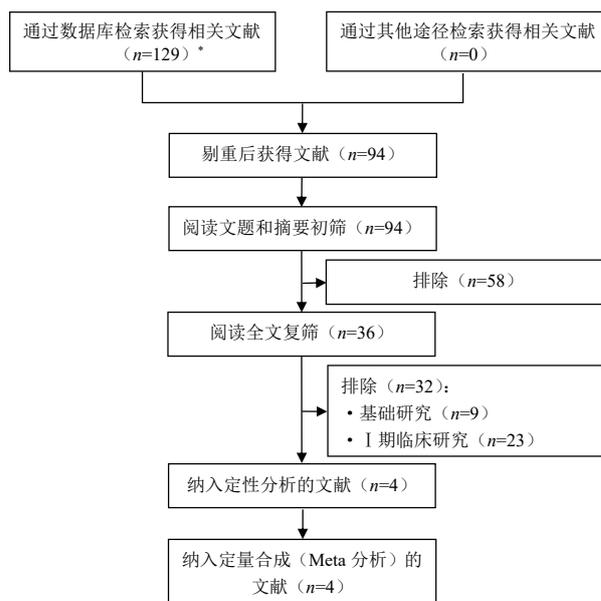


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=22)、Embase (n=82)、Cochrane Library (n=20)、CNKI (n=3)、WanFang Data (n=0)、VIP (n=1)、SinoMed (n=1)

表1 纳入研究的基本特征  
Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数 (E/C)	年龄 (岁, E/C)	生物类似药代号	生产国家或地区	干预措施		随访时间	结局指标
					E	C		
Advani 2018 <sup>[13]</sup>	72/37	48 ± 10/46 ± 11	Hetero	印度	Hetero 7.5 mg · kg <sup>-1</sup> + XELOX, 3周重复, 或 Hetero 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	Avastin <sup>®</sup> 7.5 mg · kg <sup>-1</sup> + XELOX, 3周重复, 或 Avastin 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	24周	①③④
Qin 2021 <sup>[14]</sup>	340/337	56 ± 11/57 ± 11	HXLX04	中国	HXLX04 7.5 mg · kg <sup>-1</sup> + XELOX, 3周重复, 或 HXLX04 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	Avastin <sup>®</sup> 7.5 mg · kg <sup>-1</sup> + XELOX, 3周重复, 或 Avastin 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	48周	①②③④
Romera 2018 <sup>[15]</sup>	69/71	56 ± 12/56 ± 11	BEVZ92	欧洲	BEVZ92 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX/FOLFIRI, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	Avastin <sup>®</sup> 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFOLFOX/FOLFIRI, 2周重复直至疾病进展或出现不可耐受毒性	48周	①②③④
Rezvani 2020 <sup>[16]</sup>	82/44	56 ± 11/56 ± 13	BE1040V	伊朗	BE1040V 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFIRI直至疾病进展或出现不可耐受毒性	Avastin <sup>®</sup> 5 mg · kg <sup>-1</sup> + FOLFIRI直至疾病进展或出现不可耐受毒性	48周	①②③

注: E: 试验组; C: 对照组; FOLFOLFOX: 氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂方案, 每2周重复; FOLFIRI: 氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康方案, 每2周重复; XELOX: 卡培他滨+奥沙利铂, 每3周重复; ①ORR; ②PFS; ③ADR总发生率; ④SAE发生率

表2 纳入研究的偏倚风险评价  
Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	研究者和受试者盲法	结局评价者盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Advani 2018 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Qin 2021 <sup>[14]</sup>	计算机随机	中央随机	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Romera 2018 <sup>[15]</sup>	计算机随机	中央随机	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Rezvani 2020 <sup>[16]</sup>	计算机随机	中央随机	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚

## 2.4 Meta分析结果

### 2.4.1 ORR

共纳入 4 项研究<sup>[13-16]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示，贝伐珠单抗生物类似药组与原研药组 ORR 差异无统计学意义 [RD=-0.01, 95%CI (-0.06, 0.05),  $P=0.86$ ]，见图 2。

### 2.4.2 PFS

共纳入 3 项研究<sup>[14-16]</sup>。固定模型 Meta 分析结果显示，与原研药组相比，贝伐珠单抗生物类

似药组患者疾病进展风险不会增加，两组差异无统计学意义 [HR=1.00, 95%CI (0.91, 1.09),  $P=0.94$ ]，见图 3。

### 2.4.3 ADR总发生率

共纳入 4 项研究<sup>[13-16]</sup>，ADR 主要包括高血压、蛋白尿和骨髓抑制等。随机效应模型 Meta 分析结果显示，两组的 ADR 总发生率差异无统计学意义 [RR=1.05, 95%CI (0.85, 1.31),  $P=0.91$ ]，见表 3。

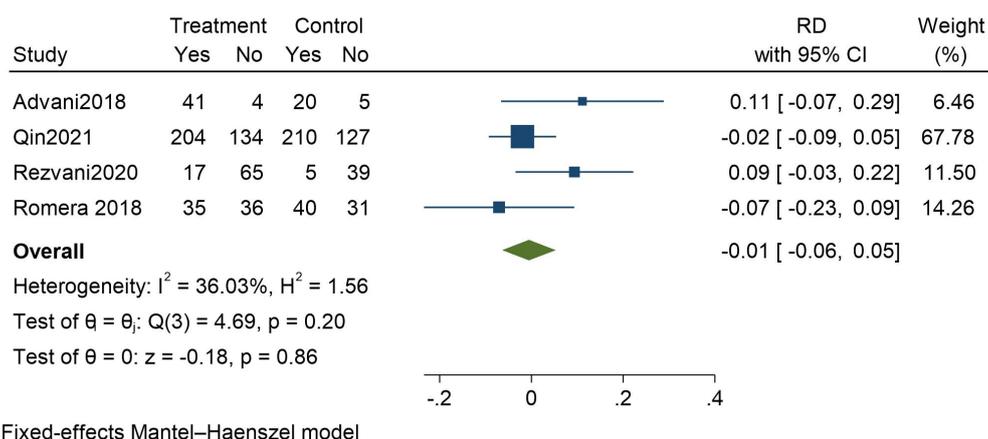


图2 贝伐珠单抗生物类似药与原研药治疗转移性结直肠癌患者ORR比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of comparison of ORR between bevacizumab biosimilars and original drugs in metastatic colorectal cancer patients

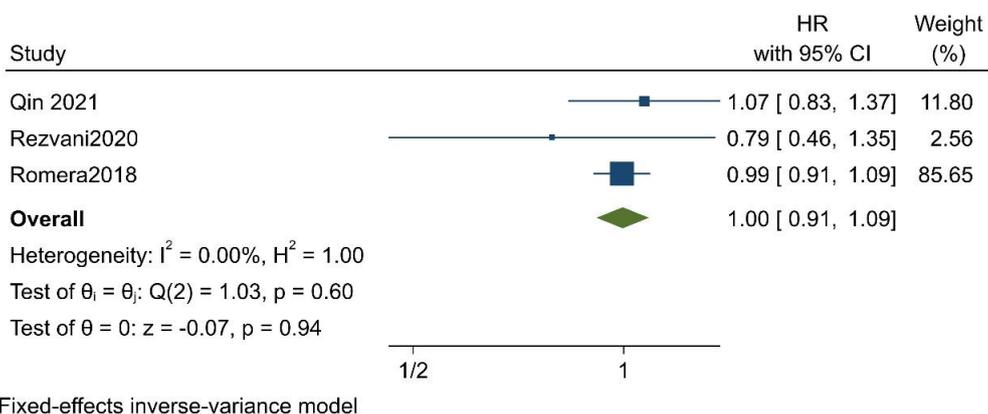


图3 贝伐珠单抗生物类似药与原研药治疗转移性结直肠癌患者PFS比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of comparison of PFS between bevacizumab biosimilars and original drugs in metastatic colorectal cancer patients

表3 贝伐珠单抗生物类似药组与原研药组安全性指标比较的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis of comparison of the safety indexes between bevacizumab biosimilars group and original drugs group

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		$P$	$I^2$ (%)		RR (95%CI)	$P$
ADR总发生率	4 <sup>[13-16]</sup>	0.04	62.8	随机	1.05 (0.85, 1.31)	0.91
SAE发生率	3 <sup>[13-15]</sup>	0.77	0.00	固定	0.88 (0.37, 2.08)	0.60

#### 2.4.4 SAE发生率

共纳入3项研究<sup>[13-15]</sup>, SAE主要为肠梗阻和肠穿孔等。固定效应模型Meta分析结果显示, 两组的SAE发生率差异无统计学意义[RR=0.88, 95%CI(0.37, 2.08), P=0.60], 见表3。

### 3 讨论

肿瘤转移是结直肠癌的主要死亡原因之一, 多项临床试验结果显示, 贝伐珠单抗联合化疗延长了转移性结直肠癌患者的PFS<sup>[17-19]</sup>。本次研究对贝伐珠单抗生物类似药与原研药在转移性结直肠癌患者中应用的RCT进行Meta分析, 发现贝伐珠单抗生物类似药与原研药在转移性结直肠癌患者中的疗效及安全性可能具有相似性。

本Meta分析纳入了4项贝伐珠单抗生物类似药与原研药临床有效性和安全性比对的研究, 研究均报告了贝伐珠单抗生物类似药在转移性结直肠癌患者中的ORR, Meta分析结果显示两组患者的ORR无差异性。虽然ORR是反映药物活性的良好指标, 但其不能充分描述试验药物的临床获益, 本研究同时纳入PFS作为主要疗效指标, PFS已证实与总生存期的相关性较好, 同时不受后续治疗影响, 能够反映药物的疗效, 其可作为替代终点指标<sup>[20]</sup>。本研究结果显示, 贝伐珠单抗生物类似药组较原研药组患者的PFS无差异性, 疾病进展风险不会增加。在安全性方面, 贝伐珠单抗生物类似药组与原研药组的ADR总发生率、SAE发生率均无差异性。纳入研究报告的SAE主要为肠梗阻和肠穿孔, 由于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之一, 故在临床使用贝伐珠单抗联合化疗时应警惕患者发生肠梗阻<sup>[21]</sup>。

本研究存在一定的局限性: ①纳入的部分研究未报告随机序列产生及分配隐藏的方法, 可能存在选择偏倚; ②本研究的目的主要评价转移性结直肠癌患者使用贝伐珠单抗生物类似药的获益情况, 未考虑生物类似药自身结构性差异, 亦未进行各生物类似药间疗效的比较, 未来可开展各生物类似药之间疗效比较的研究; ③纳入研究的数量及样本量较小, 临床随访时间短, 对于安全性的评价证据可能不足, 需要在真实世界大样本、长周期的随访中证实其安全性。

综上所述, 基于目前的证据, 在转移性结直肠癌患者中应用贝伐珠单抗生物类似药与贝伐珠单抗原研药的疗效及安全性可能具有相似性, 但是生物类似药的价格要低于原研药, 在临床上可能具有一定的应用价值。

#### 参考文献

- 1 Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 10-32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- 2 Casak SJ, Lemery SJ, Chung J, et al. FDA's approval of the first biosimilar to bevacizumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4365-4370. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0566.
- 3 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 生物类似药临床应用专家共识[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(3): 129-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210117-00018.
- 4 姜时雨, 石远凯. 生物类似药在肿瘤领域中的发展现状[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(10): 721-725. [Jiang SY, Shi YK. The development of biosimilars in oncology[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2017, 39(10): 721-725.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.10.001.
- 5 周莉婷, 胡莹莹, 徐隆昌, 等. 贝伐珠单抗生物类似药质量相似性评价探讨[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(11): 102-109. [Zhou LT, Hu YY, Xu LC, et al. Discussion on the quality similarity assessment of bevacizumab biosimilar[J]. *China Biotechnology*, 2020, 40(11): 102-109.] DOI: 10.13523/j.cb.2007024.
- 6 王变珍, 文勇, 卢剑锋, 等. 贝伐珠单抗生物类似药临床前药代动力学的相似性评价[J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(4): 402-409. [Wang BZ, Wen Y, Lu JF, et al. Preclinical evaluation on similarity of pharmacokinetic of bevacizumab biosimilar[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2020, 33(4): 402-409.] DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003032.
- 7 王攀, 孙瑞芳. 贝伐珠单抗生物类似药与Avastin药代动力学对比研究分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 880-882, 886. [Wang P, Sun RF. Comparative study on the pharmacokinetics of bevacizumab and Avastin[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 36(7): 880-882, 886.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.07.044.

- 8 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2015.08.001.
- 9 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- 10 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v.5.0 (CTCAE)[EB/OL]. (2017-11-27)[2022-10-10]. [http:// ctep.cancer.gov/protocol Development/electronic\\_](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_).
- 11 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d592.
- 12 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51-58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. New Medicine, 2021, 31(1): 51-58.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07.
- 13 Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A prospective, randomized, multiple-dose, multi-center, comparative clinical study to evaluate the efficacy, safety, immunogenicity of a biosimilar bevacizumab (Test product, Hetero) and reference medicinal product (Bevacizumab, Roche) in patients of metastatic colorectal cancer[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(6): 55-59. [https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331137/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331137/).
- 14 Qin S, Li J, Bai Y, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX04 versus reference bevacizumab in combination with XELOX or mFOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: results of a randomized, double-blind phase III study[J]. BioDrugs, 2021, 35(4): 445-458. DOI: 10.1007/s40259-021-00484-9.
- 15 Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(12): 845-855. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30269-3.
- 16 Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and safety of proposed bevacizumab biosimilar BE1040V in patients with metastatic colorectal cancer: a phase III, randomized, double-blind, noninferiority clinical trial [J]. Clin Ther, 2020, 42(5): 848-859. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.009.
- 17 Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of meta-static colorectal cancer: results of the Australasian gastro-intestinal trials group randomized phase III MAX study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(19): 3191-3198. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723.
- 18 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11): 1077-1085. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2.
- 19 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for meta-static colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
- 20 国家药品监督管理局药品审评中心. 晚期结直肠癌新药临床试验设计指导原则[EQ/OL]. (2021-12-29) [2022-09-12]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6b8ecd73163f0f8679280f7b002e74db>.
- 21 谢墨璐, 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 ZL, Zhang Q, Yang X, et al. A case of intestinal obstruction after the first use of bevacizumab[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2021, 11(3): 378-380, 384.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.03.25.

收稿日期: 2023 年 07 月 20 日 修回日期: 2023 年 09 月 07 日  
本文编辑: 杨燕 洗静怡