

贝伐珠单抗超说明书用药专家共识

贝伐珠单抗超说明书用药编写专家组

摘要：血管生成是一种极其复杂的生物学过程，它在各种肿瘤生长和转移中起着重要作用，除此之外，抗血管内皮生长因子显著升高还与视网膜血管性疾病的发生发展密切相关。贝伐珠单抗是首次被批准用于晚期非小细胞肺癌一线治疗的血管生成抑制剂。已有部分临床试验、系统评价及 Meta 分析发现贝伐珠单抗在目前国家药品监督管理局批准之外的适应证有治疗作用。经查询国内外网站贝伐珠单抗的最新版药品说明书、权威指南和诊疗规范，收集贝伐珠单抗的全部适应证，计算机检索 PubMed、CNKI 和万方数据库，检索时限为从建库至 2022 年 12 月，收集贝伐珠单抗治疗各种癌症的超说明书用药研究文献，形成贝伐珠单抗超说明书用药专家共识，以期为临床用药提供参考。

关键词：贝伐珠单抗；超说明书；专家共识

中图分类号：R969.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2024)17-2388-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232083

引用本文：贝伐珠单抗超说明书用药编写专家组. 贝伐珠单抗超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(17): 2388-2395.

Expert Consensus on Off-label Use of Bevacizumab

Expert Group of Off-label Use of Bevacizumab

ABSTRACT: Angiogenesis is an extremely complex biological process, which plays an important role in the growth and metastasis of various tumors, besides, the significant increase of anti-vascular endothelial growth factor is closely related to the pathogenesis and development of retinal vascular disease. Bevacizumab is the first angiogenesis inhibitor approved for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. Some clinical trials, systematic reviews and meta-analysis have found that bevacizumab has therapeutic effects in indications other than those currently approved by the National Medical Products Administration. All indications of bevacizumab were gathered by querying the latest edition of bevacizumab instructions, authoritative guidelines and diagnosis and treatment specifications on domestic and foreign websites. The off-label drug use research literature of bevacizumab in the treatment of various cancers was collected by searching in PubMed, CNKI, Wanfang Database from the establishment of the database to December 2022. The expert consensus on off-label drug use of bevacizumab was finally formed in order to provide reference for clinical medication.

KEYWORDS: bevacizumab; off-label; expert consensus

在现阶段，基于新药评审和药品说明书审批相关法律法规要求，药品说明书的内容更新往往滞后于临床实践，而临床疾病防治是一个实践的过程，临床研究日新月异，因此超药品说明书用药现象具有不可避免性，尤其对于某些特殊人群或难治性疾病。超说明书用药又称“拓展性临床应用”“药品说明书外用法”或“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。

近年来，中国越来越重视超说明书用药的临

床价值与风险管理，2019 年 12 月暴发新型冠状病毒感染时，国家卫生健康委员会在短短一个月内紧急出台针对新型冠状病毒感染的诊疗指南和用药推荐，并根据循证医学证据调整推荐治疗用药，规范全国新型冠状病毒感染超说明书用药的行为，降低治疗风险，同时也很好地起到规范超说明书用药的作用^[2]。

血管生成是肿瘤发生发展的标志之一，它受促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡调节；其中，血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor receptors, VEGF) 是关键的血管生成因子^[3]。

基金项目：浙江省自然科学基金项目 (LYY22H300003)

大量证据表明^[4]，VEGF 是病理性血管生成的介质，抗 VEGF 单克隆抗体和其他 VEGF 抑制剂可阻断裸鼠体内多种肿瘤细胞系的生长。目前认为抗血管生成治疗是实体瘤治疗中最有前景的策略之一^[4]，此外，VEGF 的高表达与新生血管性视网膜疾病的发生发展有密切的联系，因此，抗 VEGF 药物应运而生，它的出现推动了此类视网膜疾病药物治疗的革命性发展^[5]。

贝伐珠单抗是血管内皮生长因子 A 的重组人源化单克隆抗体，能够选择性地与 VEGF 结合并阻断其生物活性，从而影响 VEGF 介导的肿瘤血管生成路径，发挥抑制血管生成、减缓肿瘤生长的作用。

1 药物简介

贝伐珠单抗于 2004 年首次被美国 FDA 批准治疗转移性结直肠癌^[6]。此后又批准贝伐珠单抗用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、复发性胶质母细胞瘤、宫颈癌等，后因对治疗乳腺癌的安全性和治疗效果报道不一，2011 年 FDA 撤销了贝伐珠单抗对于乳腺癌的治疗许可，但欧洲药品管理局仍批准贝伐珠单抗用于转移性乳腺癌的治疗。

2 国家药品监督管理局批准的适应证及用法用量

贝伐珠单抗 2010 年获得国家药品监督管理局批准上市，以下是目前中国批准的贝伐珠单抗适应证和推荐剂量。

总则：贝伐珠单抗应该由专业卫生人员采用无菌技术稀释后才可输注。贝伐珠单抗采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续 90 min。如果第 1 次输注耐受性良好，则第 2 次输注的时间可以缩短到 60 min。如果患者对 60 min 的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用 30 min 的时间完成。

建议持续贝伐珠单抗的治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性为止^[7]。

2.1 转移性结直肠癌

贝伐珠单抗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。贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为联合化疗方案时， $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 2 周给药 1 次；或 $7.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 3 周给药 1 次。

2.2 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌

贝伐珠单抗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。贝伐珠单抗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。推荐剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 3 周给药 1 次 ($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，q3w)。

2.3 复发性胶质母细胞瘤

贝伐珠单抗用于成人复发性胶质母细胞瘤患者的治疗。静脉输注的推荐剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 2 周给药 1 次。

2.4 不可切除或转移性肝细胞癌

联合信迪利单抗，用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗。贝伐珠单抗联合信迪利单抗给药时，应首先给予信迪利单抗，间隔至少 5 min，建议给药当天给予贝伐珠单抗。信迪利单抗静脉输注的推荐剂量为 200 mg，每 3 周给药 1 次，贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 3 周给药 1 次。

联合阿替利珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。推荐剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射，并在同一天静脉注射阿替利珠单抗 1 200 mg 给药后进行，每 3 周 1 次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

2.5 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌

联合卡铂和紫杉醇用于初次手术切除后的Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗。推荐剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 3 周 1 次静脉注射，与卡铂和紫杉醇联用，最多治疗 6 个周期，之后为贝伐珠单抗 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每 3 周 1 次作为单药治疗，总共最多治疗 22 个周期或直至疾病进展，以先发生者为准。

2.6 宫颈癌

贝伐珠单抗与下列一种化疗方案联合使用：紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康，用于持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的治疗。贝伐珠单抗的推荐用量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 3 周 1 次，静脉输注给药。

3 超说明书用药专家共识制定流程

首先由执笔作者及专家团队人员检索已发表的临床研究证据、指南与专家共识，整理和撰写共识初稿，经多轮专家组会议讨论和修改，最终达成本共识。

检索策略：检索 PubMed、CNKI 和万方数据库。

PubMed 的检索式为 (Bevacizumab)NOT Chinese[la] [Title/Abstract] 或 (Avastin)NOT (Bevacizumab) NOT Chinese[la] [Title/Abstract], 在 CNKI 用的检索式为 “关键词: 贝伐珠单抗、安维汀或阿瓦斯汀”, 检索时间范围为建库至 2022 年 12 月。PubMed、CNKI 和万方数据库检索得到并最终纳入的文献资料包括前瞻性临床试验、Ⅱ期和Ⅲ期临床研究、系统评价和 meta 分析研究, 回顾性研究不纳入。检索流程见图 1。此外, 通过检索美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南、中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南和专家共识, 并对相关的参考文献进行二次检索和筛选纳入, 对纳入文献的证据类别和推荐等级参考 CSCO 诊疗指南标准, 见表 1~2。

4 超说明书用药

4.1 髓母细胞瘤

推荐意见 1: 推荐贝伐珠单抗联合替莫唑胺、伊立替康用于儿童复发性髓母细胞瘤的治疗 (证据级别: 2B 类; 推荐等级: I 级)。

一项随机Ⅱ期筛选试验评估了标准组 (替莫唑胺联合伊立替康) 与三药联用组 (替莫唑胺、伊立替康联合贝伐珠单抗) 治疗儿童复发性髓母细胞瘤和原始神经外胚层肿瘤的安全性及有效性, 105 名符合条件的患者接受治疗, 按 1:1 随机分配至三药联用组或标准组^[8], 结果显示, 三药联用组与标

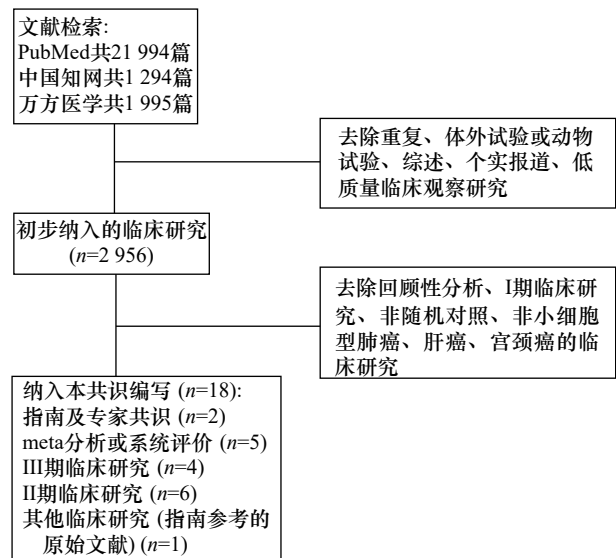


图 1 检索流程图

Fig. 1 Search flowchart

准组相比较, 中位生存时间 (median overall survival, mOS) 存在显著优势 (19 个月 vs 13 个月), 中位无事件生存时间 (event-free survival, EFS) 分别是 9 个月和 6 个月 ($P=0.0059$), 三药联用组存在明显优势。2 组的毒性特征类似, 在三药联用组不良反应发生率为 5.8% (3 例/52 例), (95% CI 1.2%~16%), 事件包括骨髓抑制、电解质异常、腹泻和转氨酶升高, 2 组中都观察到 1 例颅内出血事件。该研究认为添加贝伐珠单抗可显著降低复发性髓母细胞瘤儿童的死亡风险。在这一重度预处理队列中, 三药联用组的耐受性相对较好, 大大降低了疾病

表 1 证据类别评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria of evidence category

类别	水平	来源	专家共识度
1A	高	严谨的meta分析、大型随机对照临床研究	一致(支持意见≥80%)
1B	高	严谨的meta分析、大型随机对照临床研究	基本一致, 争议小(支持意见60%~80%)
2A	稍低	一般质量的meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究	一致(支持意见≥80%)
2B	稍低	一般质量的meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致, 争议小(支持意见60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	不一致, 争议大(支持意见<60%)

表 2 证据推荐等级评价标准

Tab. 2 Evaluation criteria and recommended evidence level

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据: 一般情况下, 将 1A 类证据和部分专家共识度高且在国内可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据: 将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在国内可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和部分 3 类证据: 对于正在探索的诊治手段, 虽缺乏强有力的循证医学证据, 但专家组具有一致共识, 可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐/反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的, 甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术, 专家组具有一致共识的, 应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

治疗风险^[8]。

4.2 肾癌

推荐意见 2: 推荐贝伐珠单抗用于转移性肾细胞癌的治疗 (证据级别: 1B 类; 推荐等级: II 级)。

一项随机、双盲、II 期临床试验, 对贝伐珠单抗治疗转移性肾细胞癌进行研究, 共纳入 116 例患者, 随机分配至安慰剂组 ($n=40$)、低剂量组 ($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $n=37$) 和高剂量组 ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $n=39$), 每 2 周给药 1 次, 重复给药至疾病进展, 允许从安慰剂到抗体治疗的交叉给药。结果显示, 与安慰剂组相比, 高剂量组的中位疾病进展时间 (median time to progression, mTTP) 显著延长 (4.8 个月 vs 2.5 个月, $P<0.001$)。低剂量组的 mTTP (3 个月) 与安慰剂组间的差异有显著性 ($P=0.041$)^[9]。

国内有研究者在 2018 年 1 月—2019 年 12 月期间内收治了 84 例转移性肾癌患者 (排除了对靶向治疗及化疗不耐受, 预期生存期>3 个月的患者), 根据治疗方法的不同将患者分为观察组和对照组, 每组 42 例, 观察组采用贝伐珠单抗联合立体定向放疗, 对照组采用贝伐珠单抗, $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 静脉输注, 2 组连续治疗 6 个月。结果显示, 观察组治疗总有效率 (97.62%) 高于对照组 (85.71%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组临床风险事件发生率为 7.14%, 低于对照组的 23.81%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 该研究认为贝伐珠单抗联合立体定向放疗治疗转移性肾癌临床效果显著, 可有效提高临床疗效及预后质量, 降低临床风险事件, 值得临床推广应用^[10]。目前, 《NCCN 指南: 肾癌 (2023.V2)》中支持贝伐珠单抗用于肾细胞癌某些情况的用药方案^[11]。

推荐意见 3: 推荐贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗作为晚期肾细胞癌患者的一线治疗选择 (证据级别: 1A 类; 推荐等级: I 级)。

国外一项多中心、开放性、随机对照的 III 期临床试验 (IMmotion151) 从 21 个国家 (主要是欧洲、北美和亚太地区) 的 152 个学术医疗中心和社区肿瘤机构招募了 915 名具有透明细胞或肉瘤样组织学成分的患者, 这些患者之前未经治疗, 有足够肿瘤组织可进行 PD-L1 表达分析, 并按 1:1 随机分配至联合用药 (阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗) 组或单独用药 (舒尼替尼) 组, 患者每 3 周接受阿替利珠单抗 ($1\ 200\text{ mg}$, 静脉注射)+贝伐珠单抗 ($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 静脉注射) 或接受每日口服舒尼替尼

(50 mg)(连续 4 周, 停药 2 周)。主要终点指标是研究者评估的 PD-L1 阳性人群的无进展生存期和意向治疗人群的总生存期, 915 名患者中有 362 名 (40%)PD-L1 阳性。在 PD-L1 阳性人群中, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的中位无进展生存期为 11.2 个月, 而舒尼替尼组为 7.7 个月 ($\text{HR}=0.74$, $95\%\text{CI}\ 0.57\sim0.96$, $P=0.021\ 7$), 与舒尼替尼相比, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗延长了转移性肾细胞癌患者的无进展生存期, 并显示了良好的安全性, 该研究结果支持阿替利珠单抗加贝伐珠单抗作为晚期肾细胞癌患者的一线治疗选择^[12]。

另一项小样本 II 期临床试验证实了依维莫司加贝伐珠单抗在转移性乳头状肾细胞癌变体中的强大活性, 支持该方案作为乳头状肾细胞癌患者的标准选择^[13]。国内有研究者对靶向药物 (索拉非尼、舒尼替尼、贝伐单抗、西罗莫司) 治疗晚期肾癌的有效性和安全性进行了系统评价和 Meta 分析, 该研究最终纳入 5 个随机对照试验, 共 2 946 例患者。Meta 分析结果显示, 舒尼替尼、索拉非尼、西罗莫司与干扰素各自单用在治疗晚期肾癌缓解率方面并无优势。而贝伐单抗、西罗莫司联合干扰素治疗晚期肾癌的有效率却显著高于干扰素单用组。与干扰素相比, 靶向药物单药虽未能提高晚期肾癌的有效率, 却显著提高了晚期肾癌的疾病控制率 ($\text{OR}=2.89$, $95\%\text{CI}\ 2.22\sim3.77$, $P<0.001$)。靶向药物联合干扰素进一步提高了晚期肾癌的疾病控制率 ($\text{OR}=2.14$, $95\%\text{CI}\ 1.70\sim2.69$, $P<0.000\ 01$), 靶向药物联合干扰素是晚期肾癌较好的解救方案, 但也伴随更多不良反应的发生^[14]。

4.3 胸膜间皮瘤

推荐意见 4: 推荐贝伐珠单抗与培美曲塞联合顺铂用于恶性胸膜间皮瘤的治疗 (证据级别: 1B 类; 推荐等级: II 级)。

一项随机、对照、开放的 III 期临床试验, 旨在评估贝伐珠单抗添加到目前的治疗方案 (顺铂加培美曲塞) 中作为晚期恶性胸膜间皮瘤的一线治疗时对生存率的影响。该试验在法国 73 家医院招募了 448 例 18~75 岁、未接受过化疗的不能切除的恶性胸膜间皮瘤患者。纳入标准主要有: 体力状况 ECOG 评分为 0~2 分, 无实质性心血管疾病, 不适用于治疗性手术, 至少有 1 个 CT 可评估 (胸腔积液) 或可测量 (胸腔肿瘤实体增厚) 病灶, 预期寿命>12 周。排除标准主要有: 存在中枢神经系统

转移肿瘤，使用血小板聚集抑制剂治疗(阿司匹林 $\geq 325\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，氯吡格雷、噻氯匹定或双嘧达莫)，使用治疗剂量的抗维生素 K 药物、低分子肝素钠，使用非甾体抗炎药物。将患者随机分配至顺铂加培美曲塞(PC)组($n=225$)、顺铂加培美曲塞联合贝伐珠单抗(PCB)组($n=223$)^[15]。结果发现，PCB组的总生存期(overall survival, OS)明显长于PC组(mOS: 18.8个月 vs 16.1个月, HR=0.77, 95%CI 0.62~0.95, $P=0.0167$)。但从安全性来看，3~4级的不良事件在PCB组的发生率为71%，PC组为62%。除此之外，与PC组相比，PCB组的3级或更高级别的高血压(23% vs 0%)和血栓事件(6% vs 1%)更多。该研究认为，贝伐珠单抗与培美曲塞联合顺铂治疗恶性胸膜间皮瘤显著改善了OS，但以预期可控制的毒性作用为代价，因此应将其视为该疾病的合适治疗方法^[15]。

4.4 乳腺癌

推荐意见5：推荐贝伐珠单抗联合紫杉醇作为转移性乳腺癌的初始治疗(证据级别：1B类；推荐等级：II级)。

一项大型随机开放的III期临床试验比较了紫杉醇与紫杉醇联合贝伐珠单抗作为转移性乳腺癌初始治疗的疗效和安全性。该研究共纳入722例受试者，随机分配患者至紫杉醇组(在第1、8、15天， $90\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 紫杉醇，静脉注射，每4周为1个治疗周期)、紫杉醇联合贝伐珠单抗组(以上方案联合贝伐珠单抗，第1、15天，静脉注射， $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)；主要疗效终点是无进展生存期；次要疗效终点是总体生存期。结果发现，联合用药组与单独用药组相比，显著延长了患者的无进展生存期(中位值，11.8个月 vs 5.9个月, HR=0.6, $P<0.001$)，也提高了客观缓解率(36.9% vs 21.2%, $P<0.001$)。然而，2组的总体生存期差异并不大(中位值，26.7个月 vs 25.2个月, HR=0.88, $P=0.16$)。从安全性方面来看，接受紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗的患者中，3级或4级高血压(14.8% vs 0.0%, $P<0.001$)、蛋白尿(3.6% vs 0.0%, $P<0.001$)、头痛(2.2% vs 0.0%, $P=0.008$)和脑血管缺血(1.9% vs 0.0%, $P=0.02$)更为频繁，感染也更为常见(9.3% vs 2.9%, $P<0.001$)，但发热性中性粒细胞减少症不常见(总体 $<1\%$)。该研究认为与单用紫杉醇相比，紫杉醇联合贝伐珠单抗作为转移性乳腺癌的初始治疗，可延长无进展生存期，但不能延长总生存期^[16]。

有Meta研究证实紫杉醇联合贝伐珠单抗方案在获得总体疗效的患者比例方面(OR=8.95, 95%CrI 1.03~76.92)明显优于帕博西利加来曲唑^[17]。

4.5 胰腺癌

推荐意见6：推荐贝伐珠单抗用于基线血清白蛋白(baseline serum albumin, b-alb)正常的晚期胰腺癌(advanced pancreatic cancer, APCA)的治疗(证据级别：2B类；推荐等级：III级)。

有研究者汇总分析了7项基于吉西他滨治疗(含或不含贝伐珠单抗)APCA的前瞻性临床试验。该研究从7项前瞻性临床试验的各个数据库中收集数据，共纳入264名患者。中位年龄为59岁(31~85岁)，所有患者的TNM分期均为IV期。将患者按贝伐珠单抗暴露量和b-alb水平分组($\geq 3.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $<3.4\text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$)，比较各组的OS、TTP、总缓解率和疾病控制率(总缓解率加上疾病稳定时间 ≥ 16 周)。对预后因素进行单变量和多变量分析。对于接受贝伐珠单抗治疗的患者，正常b-alb与显著改善的mOS(10.2个月 vs 4.1个月, $P=0.0001$)、mTTP(6.2个月 vs 3.7个月, $P=0.0488$)和疾病控制率(71% vs 46%, $P=0.007$)相关，但对于未接受贝伐珠单抗治疗者则不相关。多变量分析显示，正常b-alb对OS($P=0.0008$)和TTP($P=0.033$)有重大影响^[18]。

该研究认为b-alb正常的APCA患者能从贝伐珠单抗治疗中获益。未来对APCA患者使用贝伐珠单抗的前瞻性研究应考虑选择b-alb正常的患者，以最大限度地提高潜在效益^[18]。

4.6 视网膜病变

推荐意见7：推荐贝伐珠单抗辅助治疗糖尿病性黄斑水肿，改善视力。(证据级别：1A类；推荐等级：I级)。

Abdel-Maboud等研究者对眼内注射贝伐珠单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)与眼内注射曲安奈德(intravitreal triamcinolone, IVT)治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)系统评价和Meta分析中^[19]，共纳入了17个试验的1243只眼睛，研究结果表明，与眼内注射曲安奈德或眼内注射贝伐珠单抗和曲安奈德(IVB+IVT)相比，眼内注射贝伐珠单抗的重复注射在12、24、48周时改善视力方面更为优越，单次注射在3个组别中关于最佳矫正视力改善方面是可比的。目前的证据证实，IVB在改善最佳矫正视力方面优

于 IVT 和 IVB+IVT, 在降低黄斑中心凹视网膜厚度方面相当, 并且在治疗 DME 方面表现出更好的安全性。

推荐意见 8: 推荐贝伐珠单抗辅助治疗早产儿视网膜病变的儿童屈光不正 (证据级别: 2A 类; 推荐等级: II 级)。

谭青青等^[20] 研究者对贝伐珠单抗或激光治疗早产儿视网膜病变的屈光不正进行系统评价和 Meta 分析, 研究纳入 2 项随机对照试验和 5 项非随机研究, 共 272 只眼接受 IVB 治疗, 247 只眼接受激光治疗。发现与激光治疗儿童相比, IVB 治疗儿童近视屈光不正率较低 ($P<0.001$), 高度近视患病率较低 ($P<0.05$), 散光率较低 ($P=0.02$)。

4.7 小结

贝伐珠单抗超说明书用药总体推荐意见见表 3。

5 证据级别较低或结果阴性不予推荐的超说明书用药

本共识形成过程中发现, 贝伐珠单抗用于部分实体瘤的证据级别较低或出现阴性结果, 经专家组讨论, 不推荐作为贝伐珠单抗超说明书用药的依据。

①《NCCN 指南: 卵巢癌 (2022.V4)》中指出, 由于可能干扰术后愈合, 因此在新辅助化疗后进行中间型肿瘤细胞减灭术前应谨慎使用含贝伐珠单抗的方案。如果贝伐珠单抗作为新辅助方案的一部分使用, 则应在中间型肿瘤细胞减灭术前 4~6 周内停止贝伐珠单抗治疗^[21]。

②贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗伴 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌: 一项 II 期临床研究结果显示, 奥希替尼联合贝伐珠单抗与单独奥希替尼相比, 联合组未能显示使伴 EGFR T790M 突

变晚期肺癌患者的 PFS 延长, 两者可能没有协同作用。暂不推荐贝伐珠单抗联合奥希替尼用于伴 EGFR T790M 突变肺癌^[22]。

③贝伐珠单抗治疗上呼吸道人类免疫缺陷病毒相关卡波西肉瘤: 一项随机、开放、II 期临床预试验显示, 病灶内注射贝伐珠单抗耐受性良好, 但对 HIV 感染患者的上呼吸道卡波西肉瘤病变无影响。故不推荐贝伐珠单抗治疗上呼吸道人类免疫缺陷病毒相关卡波西肉瘤^[23]。

④贝伐珠单抗治疗转移性去势抵抗前列腺癌: 一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验 CALGB 90401, 比较了多西他赛和强的松联合应用中添或不添加贝伐珠单抗治疗转移性去势抵抗前列腺癌男患者的疗效, 结果显示尽管 PFS 和 OR 有所改善, 但在多西他赛和强的松联合应用中添加贝伐珠单抗并不能改善 mCRPC 患者的 OS, 且与更大的毒性相关, 因此不推荐贝伐珠单抗治疗转移性去势抵抗前列腺癌^[24]。

⑤贝伐珠单抗联合吉西他滨/顺铂治疗恶性间皮瘤: 一项多中心、双盲、安慰剂对照、随机 II 期试验研究发现, 在吉西他滨/顺铂的基础上添加贝伐珠单抗并未显著改善晚期恶性间皮瘤患者的 PFS 或 OS, 因此不推荐贝伐珠单抗联合吉西他滨/顺铂治疗晚期恶性间皮瘤^[25]。

6 超说明书用药原则

目前, 中国政府部门先后制定了《中华人民共和国药品管理法》《处方管理办法》《药品说明书和标签管理规定》《医疗机构药事管理规定》和《药品不良反应报告和监测管理办法》等多部法规以规范药品使用, 但没有关于超说明用药的法律法规。即便如此, 各医疗机构和医药学会对

表 3 贝伐珠单抗超说明书用药概况

Tab. 3 Summary off-label use table of bevacizumab

序号	超适应证	超适应证内容	依据来源	证据类别	推荐等级
1	胶质母细胞瘤	联合替莫唑胺、伊立替康用于儿童复发性髓母细胞瘤	① II 期临床试验	2B	I 级
2	肾癌	转移性肾细胞癌	① II 期临床试验; ② 前瞻性临床试验;	1B	II 级
		晚期肾细胞癌	③《NCCN 指南: 肾癌 (2023.V2)》 ① III 期临床试验; ② II 期临床试验 ③ Meta 分析	1A	I 级
3	胸膜间皮瘤	贝伐珠单抗与培美曲塞联合顺铂治疗恶性胸膜间皮瘤	① III 期临床试验	1B	II 级
4	乳腺癌	贝伐珠单抗联合紫杉醇作为转移性乳腺癌的初始治疗	① III 期临床试验; ② Meta 分析	1B	II 级
5	胰腺癌	治疗 b-alb 正常的晚期胰腺癌	① Meta 分析	2B	III 级
6	视网膜病变	辅助治疗糖尿病性黄斑水肿	① Meta 分析	1A	I 级
		辅助治疗早产儿视网膜病变	① Meta 分析	2A	II 级

超说明书用药管理仍非常重视。2010 年, 广东省药学会出台了首个《药品未注册用法专家共识》, 至今已印发多份超说明书用药专家共识, 现已成为专业协会发布的针对超说明书用药的行业规范, 并提出超说明书用药的五大原则: ①影响患者生活质量或危及生命的情况下, 无合理的可替代药品; ②用药目的不是试验研究; ③有合理的医学实践证据, 即高质量的循证学依据; ④经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准; ⑤保护患者的知情权; 这也是贝伐珠单抗超说明书用药的条件。而由中国药理学会发布的《超说明书用药专家共识》和国家卫生健康委员会印发《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018 年版)》也对超说明书用药给出了指导和建议。本共识基于保护患者和医师双方的用药权益, 列举了国家药品监督管理局批准的贝伐珠单抗药品说明书以外的若干适应证, 从专业技术层面为拓展贝伐珠单抗的临床应用范围提供参考。

7 不良反应管理

本专家共识编写以贝伐珠单抗超适应证用药为主, 不良反应和处置措施与说明书一致。贝伐珠单抗主要不良反应为感染及感染类疾病、免疫系统疾病和各类神经系统疾病等, 使用期间应定期随访和观察, 减少严重不良反应的发生。

8 总结

贝伐珠单抗是血管内皮生长因子 A 的重组人源化单克隆抗体。本共识参考国内外药品说明书、指南、专家共识及临床研究结果, 从循证医学角度对贝伐珠单抗超说明书用药的证据进行分析和评价, 贝伐珠单抗经充分知情同意和医院备案审批后可用于治疗转移性结直肠癌、儿童复发性髓母细胞瘤、转移性肾细胞癌、恶性胸膜间皮瘤、转移性乳腺癌的初始治疗、b-alb 正常的晚期胰腺癌, 辅助治疗糖尿病性黄斑水肿及早产儿视网膜病变。本共识旨在为贝伐珠单抗超说明书用药提供参考。

起草专家组

组长:

张幸国 浙江大学医学院附属第一医院

副组长:

林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

赵青威 浙江大学医学院附属第一医院

戴海斌 浙江大学医学院附属第二医院

黄 萍 浙江省人民医院

刘丽宏 中日友好医院

徐 珽 四川大学华西医院

陈亚敏 宁波市第二医院

王临润 浙江大学医学院附属第一医院

吴光亮 宁波市医疗中心李惠利医院

执笔专家:

项 天 树兰(安吉)医院

专家组成员:

葛卫红 南京鼓楼医院

许东航 浙江大学医学院附属第二医院

管 燕 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

洪东升 浙江大学医学院附属第一医院

马葵芬 浙江大学医学院附属第一医院

董曦浩 浙江大学医学院附属第一医院

王贵发 浙江省人民医院

王建平 浙江中医药大学附属第一医院

项迎春 浙江医院

羊红玉 浙江大学医学院附属第一医院

叶子奇 浙江大学医学院附属第一医院

邬亚妙 宁波市第二医院

戴幼琴 宁波市第二医院

REFERENCES

- [1] ZHAO J, GU G Y, CHEN Y L, et al. Guideline formulation of the off-label use of drugs based on evidences[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(16): 2167-2170.
- [2] XIE H, SONG W, YOU Y Z, et al. A comparative study on the management policy of off-label drug uses between China and the UK[J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2020, 28(6): 473-477.
- [3] SEEGER A, GUNSILIUS E, GASTL G, et al. Anti-angiogenics: Their value in colorectal cancer therapy[J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(4): 188-193.
- [4] FERRARA N, HILLAN K J, NOVOTNY W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 333(2): 328-335.
- [5] LIU S F, WANG H. Application and research progress of anti-vascular endothelial growth factor drugs in retinal diseases[J]. J Gannan Med Univ(赣南医学院学报), 2022, 42(4): 431-436.
- [6] ITATANI Y, KAWADA K, YAMAMOTO T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1232.
- [7] 贝伐珠单抗注射液说明书[Z]. 上海罗氏制药有限公司, 2021.
- [8] LEVY A S, KRAILO M, CHI S S, et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab

- for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(8): e29031.
- [9] YANG J C, HAWORTH L, SHERRY R M, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 427-434.
- [10] HUANG W B, PENG J, HONG L. Preliminary clinical observation of bevacizumab combined with stereotactic radiotherapy in the treatment of metastatic renal carcinoma[J]. *Contemp Med(当代医学)*, 2021, 27(22): 131-132.
- [11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer(2023. V2)[S]. 2022.
- [12] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): A multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404-2415.
- [13] FELDMAN D R, GED Y, LEE C H, et al. Everolimus plus bevacizumab is an effective first-line treatment for patients with advanced papillary variant renal cell carcinoma: Final results from a phase II trial[J]. *Cancer*, 2020, 126(24): 5247-5255.
- [14] XU C A, XING L L, WANG X J, et al. A Meta-analysis of molecular targeted therapeutic drugs for advanced renal cancer[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2012, 20(12): 2582-2588.
- [15] ZALCMAN G, MAZIERES J, MARGERIE J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1405-1414.
- [16] MILLER K, WANG M L, GRALOW J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [17] GIULIANO M, SCHETTINI F, ROGNONI C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): 1360-1369.
- [18] PANT S, MARTIN L K, GEYER S, et al. Baseline serum albumin is a predictive biomarker for patients with advanced pancreatic cancer treated with bevacizumab: A pooled analysis of 7 prospective trials of gemcitabine-based therapy with or without bevacizumab[J]. *Cancer*, 2014, 120(12): 1780-1786.
- [19] ABDEL-MABOUD M, MENSRAWY E, BAHBAH E I, et al. Intravitreal bevacizumab versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema-Systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245010.
- [20] TAN Q Q, CHRISTIANSEN S P, WANG J Y. Development of refractive error in children treated for retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents: A meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225643.
- [21] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer(2022. V4)[S]. 2022.
- [22] AKAMATSU H, TOI Y, HAYASHI H, et al. Efficacy of osimertinib plus bevacizumab vs osimertinib in patients with EGFR T790M-mutated non-small cell lung cancer previously treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: West Japan oncology group 8715L phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(3): 386-394.
- [23] ABLANEDO-TERRAZAS Y, ALVARADO-DE LA BARRERA C, ORMSBY C E, et al. Intralesional bevacizumab in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma in the upper airway[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(4): E132-E137.
- [24] KELLY W K, HALABI S, CARDUCCI M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1534-1540.
- [25] KINDLER H L, KARRISON T G, GANDARA D R, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2509-2515.

收稿日期: 2023-07-24
(本文责编: 沈倩)