核准日期：2023年02月28日
修改日期：2023年03月06日
修改日期：2023年06月12日
修改日期：2024年01月04日
修改日期：2025年01月03日
修改日期：2025年06月03日
修改日期：2025年06月27日

安倍斯®（贝伐珠单抗）是安维汀®（贝伐珠单抗）的生物类似药[1]

[1]生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似，并且没有临床意义上的差异。本品说明书与原研产品说明书保持一致。

贝伐珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名：贝伐珠单抗注射液
商品名：安倍斯®
英文名：Bevacizumab Injection
汉语拼音：Bei Fa Zhu Dankang Zhusheye

【成份】
活性成份：贝伐珠单抗（人源化抗-VEGF 单克隆抗体）
贝伐珠单抗 100 mg /4 ml（25 mg/ml），不含防腐剂，以一次性小瓶包装。
辅料：磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、枸橼酸、枸橼酸钠、甘露醇、氯化钠、聚山梨酯20和注射用水。

【性状】
本品为澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】
转移性结直肠癌
贝伐珠单抗联合以氟尿嘧啶类为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。
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。
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。
上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
贝伐珠单抗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。
宫颈癌
贝伐珠单抗联合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。
肝细胞癌
本品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。

【规格】
100mg（4ml）/瓶

【用法用量】
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分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到60分钟。如果患者对60分钟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分钟的时间完成。
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。
转移性结直肠癌（mCRC）
贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：联合化疗方案时，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（NSCLC）
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。
复发性胶质母细胞瘤（rGBM）
贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：10mg/kg体重，每两周给药一次。
上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌（OC）
推荐剂量为15mg/kg每3周一次静脉注射，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15mg/kg每3周一次作为单药治疗，总共最多治疗22个周期或直至疾病进展，以先发生者为准。
宫颈癌（CC）
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。
贝伐珠单抗的推荐用量为15mg/kg体重，每3周一次，静脉输注给药。
建议持续贝伐珠单抗的治疗直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。
肝细胞癌（HCC）
本品与阿替利珠单抗联合用药：
推荐剂量为 15mg/kg 静脉注射，在同一天静脉注射阿替利珠单抗 1200mg 给药后进行，每 3 周一次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。
特殊剂量说明
儿童与青少年：对贝伐珠单抗在儿童和青少年（18岁以下）患者中应用的安全性和有效性尚不明确。
老年人：在老年（65岁及以上）人中应用时不需要进行剂量调整。
肾功能不全：对贝伐珠单抗在肾功能不全患者中应用的安全性和有效性还没有进行过研究。
肝功能不全：对贝伐珠单抗在肝功能不全患者中应用的安全性和有效性还没有进行过研究。
使用、处理与处置的特别说明
不能将贝伐珠单抗输注液与右旋糖或葡萄糖溶液同时或混合给药。
不能采用静脉内推注或快速注射（Bolus）。
应该由专业卫生人员采用无菌技术来配制贝伐珠单抗。使用无菌针头和注射器配制贝伐珠单抗。抽取所需数量的贝伐珠单抗，用0.9%的氯化钠溶液稀释到需要的给药体积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在1.4–16.5mg/ml之间。
因为产品中不含有防腐剂，所以小瓶中所有剩余的药品都要丢弃掉。作为注射用药品，在给药前应该肉眼检查有无颗粒物和变色。
不相容性
没有观察到贝伐珠单抗与聚氯乙烯和聚烯烃袋之间存在不相容性。采用右旋糖溶液（5%）稀释时，观察到贝伐珠单抗发生具有浓度依赖性的降解。
未使用/过期药品处置
尽量避免药品在环境中的释放。药品不应经废水处理方式处置，应避免经家用垃圾方式处置。如果当地有条件的话，使用已建立的收集系统处置。
剂量调整
不推荐降低贝伐珠单抗的使用剂量。
出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：
・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（参见【注意事项】）
・需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症（见【注意事项】）
・重度出血（例如，需要干预治疗）（参见【注意事项】）
・重度动脉血栓事件（参见【注意事项】）
・危及生命（4级）的静脉血栓栓塞事件，包括肺栓塞（参见【注意事项】）
・高血压危象或高血压脑病（参见【注意事项】）
・可逆性后部脑病综合征（PRES）（参见【注意事项】）
・肾病综合征（参见【注意事项】）
如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：
・择期手术前至少4周（参见【注意事项】）
・药物控制不良的重度高血压（参见【注意事项】）
・中度到重度的蛋白尿需要进一步评估（参见【注意事项】）
・重度输液反应（参见【注意事项】）

【不良反应】
临床试验中的不良反应
已经开展了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联合应用。
本节中对从大约5500名患者的临床试验人群中获得的安全性结果进行了描述。
最严重的药物不良反应是：
・胃肠道穿孔（参见【注意事项】）
・出血，包括较多见于NSCLC（非小细胞肺癌）患者的肺出血/咯血（参见【注意事项】）
与所有治疗性蛋白质一样，本品也存在着潜在的免疫原性。
在结肠癌辅助治疗临床试验中，采用化学发光检测法（ECL）在2233例可评价患者中，测得14例患者（0.63%）治疗引起的抗贝伐珠单抗抗体试验结果阳性。在这14例患者中，3例患者采用酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测到抗贝伐珠单抗中和抗体阳性。这些抗贝伐珠单抗抗体的临床意义尚未可知。
免疫原性试验结果与检测方法的敏感性和特异性高度相关，并且可能受以下几种因素的影响：血样的处理、取样的时间、合并用药以及合并的疾病等。由于上述原因，比较抗贝伐珠单抗抗体的发生率和抗其它药物抗体的发生率可能有误导性。
上市后经验
根据自发病例报告和文献病例，从贝伐珠单抗上市后使用经验中识别了以下不良反应（表2）。根据MedDRA系统器官分类对药物不良反应进行分类，每种药物不良反应的相应发生率基于以下惯例：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100至<1/10）；偶见（≥1/1，000至<1/100）；罕见（≥1/10，000至<1/1，000）；十分罕见（<1/10，000）。

表 2. 上市后使用中报告的不良反应

不良反应	频率类型
感染及侵染类疾病	
坏死性筋膜炎[1, 2]	罕见
免疫系统疾病	
超敏反应[2, 4]	不详
输液反应[3]	不详
各类神经系统疾病	
高血压脑病[3, 4]	十分罕见
可逆性后部脑病综合征（PRES）[2]	罕见
血管与淋巴管类疾病	
临床表现为蛋白尿的肾血栓性微血管病[2, 4]	不详
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
鼻中隔穿孔	不详
肺动脉高血压	不详
发音困难	常见
胃肠系统疾病	
胃肠溃疡	不详
肝胆系统疾病	
胆囊穿孔	不详
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
下颌骨坏死（ONJ）[5]	不详
除下颌骨坏死外的其他部位骨坏死[6, 7]	不详
各种先天性、家族性及遗传性疾病	
胎儿畸形[3]	不详

[1]通常继发于伤口愈合并发症、消化道穿孔或者瘘形成。
[2]参见【注意事项】。
[3]可能合并下列表现：呼吸困难、潮红/发红/皮疹、低血压或高血压、血氧饱和度下降、胸痛、寒战及恶心/呕吐。
[4]参见临床试验中的不良反应。
[5]在接受过贝伐珠单抗治疗的患者中，收到关于下颌骨坏死（ONJ）的病例报告，主要与此前用过或者合并使用双磷酸盐类药物存在关联性。
[6]接受过贝伐珠单抗治疗的儿童患者病例（参见**特殊人群用药，儿童与青少年**）。
[7]通过上市后监测已识别出在非公司申办临床试验中所观察到的儿童人群骨坏死事件，因此将其添加到上市后不良反应章节之中，但已发表数据并没有提供CTC分级或报告率等信息。
[8]已在接受贝伐珠单抗联合治疗或与已知具有胚胎毒性的化疗药物联用的女性患者中观察到病例（见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。
来自上市后使用经验的特定不良反应描述
眼器官疾病（报道于未经批准的玻璃体内使用）
感染性眼内炎[4]（频率不详，某些病例可导致永久性失明，1份病例报告了感染眼外延伸并导致脑膜脑炎）；眼内炎症（某些病例可导致永久性失明，包括1起在混合使用静脉用抗癌化疗药物后出现的导致失明的严重眼部感染群体事件），如无菌性眼内炎、葡萄膜炎和玻璃体炎；视网膜剥离（频率不详）；视网膜色素上皮撕裂（频率不详）；眼内压升高（频率不明）；眼内出血，如玻璃体出血或视网膜出血（频率不详）；结膜出血（频率不详）。
一项观察性医疗报销数据库研究对使用未经批准的玻璃体内贝伐珠单抗与已批准的疗法治疗湿性老年性黄斑变性患者进行了比较，研究报告贝伐珠单抗治疗的眼内炎症风险升高（校正的HR：1.82；99%CI：1.20，2.76）（发生率为0.46件事件/100例患者/年vs.0.26件事件/100例患者/年），以及白内障手术风险升高（校正的HR：1.11；99%CI：1.01，1.23）（发生率6.33件事件/100例患者/年vs.5.64件事件/100例患者/年）。
由于使用了不同的未经验证的方法对贝伐珠单抗进行调剂、储存和使用，有多例患者报道了严重眼部不良事件（包括感染性眼内炎和其它眼部炎症）。
全身事件（报道于未经批准的玻璃体内使用）
一项观察性医疗报销数据库对使用未经批准的玻璃体内注射贝伐珠单抗与已批准的疗法治疗湿性老年性黄斑变性患者进行了比较，研究报告贝伐珠单抗组出血性卒中风险升高（校正的HR：1.57；99%CI：1.04，2.37）（发生率0.41件事件/100例患者/年vs.0.26件事件/100例患者/年），以及总死亡率风险升高（校正的HR：1.11；99%CI：1.01，1.23）（发生率6.03件事件/100例患者/年vs.5.51件事件/100例患者/年）。
第二项观察性研究发现任何原因导致的死亡率结果相似。一项随机对照临床试验对未批准的贝伐珠单抗与已批准的疗法治疗湿性老年黄斑变性患者进行了比较，研究报告显示贝伐珠单抗组出现严重全身性不良事件的风险升高，其中大多数事件导致住院（校正风险比1.29；95%CI：1.01，1.66）（发生率24.1%vs.19.0%）。

【禁忌】
贝伐珠单抗禁用于已知对下列物质过敏的患者：
・产品中的任何一种组份；
・中国仓鼠卵巢细胞产物或者其它重组人类或人源化抗体。

【注意事项】
胃肠道穿孔和瘘
在采用贝伐珠单抗治疗时，患者发生胃肠道穿孔和胆囊穿孔的风险可能增加(参见【不良反应】)。
在发生了胃肠道穿孔的患者中，应该永久性地停用贝伐珠单抗。接受贝伐珠单抗治疗的持续性、复发性或转移性宫颈癌患者出现阴道和胃肠道的任何部分间瘘管形成（胃肠道-阴道瘘）的风险可能增加（参见【不良反应】）。
非胃肠道瘘
在采用贝伐珠单抗治疗时，患者发生瘘的风险可能增加（参见【不良反应】）。
发生了气管食管（TE）瘘或任何一种4级瘘的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。发生了其它瘘而继续使用贝伐珠单抗的信息有限。对发生了胃肠道以外的内瘘的患者，应该考虑停用贝伐珠单抗。
出血
采用贝伐珠单抗治疗的患者出血的风险加大，特别是与肿瘤有关的出血（参见【不良反应】）。
在采用贝伐珠单抗治疗过程中发生了3级或4级出血的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。
通常根据影像学或临床症状、体征判断有中枢神经系统转移的患者都为贝伐珠单抗临床试验的排除人群。因此，没有相关的前瞻性的随机试验评估在这类人群中发生中枢神经系统出血的风险。应该监测患者的中枢神经系统出血相关症状和体征，如果一旦出现了颅内出血就应该中断贝伐珠单抗的治疗。
在具有先天性出血体质和患有获得性凝血病的患者中，或者在开始采用贝伐珠单抗治疗之前服用全剂量抗凝血剂治疗血栓栓塞的患者中，还没有获得有关贝伐珠单抗安全性的信息，因为此类患者往往被排除在临床试验之外。因此，在此类患者中首次采用贝伐珠单抗进行治疗之前，应该进行慎重的考虑。但是，在接受贝伐珠单抗治疗中发生了静脉血栓的患者，同时采用全剂量华法林和贝伐珠单抗进行治疗时，3级或3级以上出血的发生率没有出现增高。
因混合用于未经批准的玻璃体内使用而引起的重度眼部感染（参见【不良反应】）
有报道，将批准用于癌症患者静脉输注给药的贝伐珠单抗瓶装制剂混合用于未经批准的玻璃体内使用后，引起个别及群体性严重眼部不良事件（包括感染性眼内炎和其他眼部感染综合征）。其中某些事件导致不同程度的视力下降，包括永久性失明。
肺出血/咯血（参见【不良反应】）
采用贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者可能面临着发生严重的、在某些病例中甚至是致死的肺出血/咯血的风险（参见【不良反应】出血）。最近发生过肺出血/咯血（>1/2茶匙的鲜红血液）的患者不应该采用贝伐珠单抗进行治疗。
高血压
在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，观察到高血压的发生率有所升高。临床安全性数据表明高血压的发生可能具有剂量依赖性。对于有高血压病史的患者，在开始贝伐珠单抗治疗之前，应该对既往所患有的高血压给予充分的控制。在开始贝伐珠单抗治疗时应当监测未控制的患者中，还没有贝伐珠单抗影响的信息。建议在采用贝伐珠单抗治疗的过程中，对血压进行监测（参见【不良反应】）。
在大多数病例中，出现高血压的患者都可以根据个体情况采用标准的抗高血压治疗充分地控制血压。对于采用抗高血压治疗不能充分控制的明显高血压患者，或者发生了高血压危象或高血压脑病的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗（参见【不良反应】以及上市后经验）。
可逆性后部脑病综合征（PRES）
贝伐珠单抗治疗患者产生可逆性后部脑病综合征（PRES）样征候/症状的报告极少，PRES是一种罕见的神经学疾患，表现为癫痫发作、头痛、精神状态改变、视觉障碍，或者皮层盲，伴有或者不伴有高血压。PRES的诊断需要由大脑影像学检查结果确认，首选核磁共振成像。在发生了PRES的患者中，建议采用包括控制高血压在内的特异性对症治疗，同时停用贝伐珠单抗。目前还不了解在既往发生过PRES的患者中，重新开始贝伐珠单抗治疗的安全性（参见【不良反应】上市后经验）。
动脉血栓栓塞（参见【不良反应】）
在临床试验中观察到在接受贝伐珠单抗联合化疗的患者中，包括脑血管意外、短暂性脑缺血发作（TIA）和心肌梗死（MI）在内的动脉血栓栓塞的发生率高于那些只接受化疗的患者。
对于已经发生了动脉血栓栓塞的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。
有动脉血栓栓塞史，糖尿病或者年龄大于65岁的接受贝伐珠单抗与化疗联合治疗的患者，在贝伐珠单抗治疗过程中发生动脉血栓栓塞的风险增高。在采用贝伐珠单抗对此类患者进行治疗时，应该慎重。
静脉血栓栓塞（参见【不良反应】）
在采用贝伐珠单抗治疗时，患者可能面临着发生包括肺栓塞在内的静脉血栓栓塞性事件的风险。
使用贝伐珠单抗治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌可能会增加静脉血栓栓塞事件的风险。（参见【不良反应】）
如果患者发生了威胁生命（4级）的静脉栓塞事件，包括肺栓塞，应该停用贝伐珠单抗。对于栓塞事件≤3级的患者需要进行密切的监测。
充血性心力衰竭（参见【不良反应】）
在临床试验中曾经报告了符合充血性心力衰竭（CHF）诊断标准的事件。从无症状性的左心室射血分数下降到需要治疗或者住院的有症状性CHF。
在使用本品治疗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）时应谨慎。
大部分发生CHF的患者都患有转移性乳腺癌，并且在此之前接受过蒽环类药物的治疗，或者之前左胸壁接受过放射治疗，或者具有其它发生CHF的危险因素。
在研究AVF3694g中，既往未接受蒽环类抗生素治疗的患者接受蒽环类抗生素单药治疗与蒽环类抗生素+贝伐珠单抗联合治疗相比，蒽环类抗生素+贝伐珠单抗联合治疗组的所有等级CHF的发生率均无升高。在研究AVF3694g和AVF3693g中，接受贝伐珠单抗与化疗联合治疗的患者中CHF3级或3级以上事件的发生率高达3.5%，而对照组的发生率不超过0.9%。对于在研究AVF3694g中接受蒽环类抗生素与贝伐珠单抗联合治疗的患者，贝伐珠单抗组和对照组的3级或3级以上CHF的发生率类似于其它转移性乳腺癌研究中的结果：蒽环类抗生素+贝伐珠单抗组中为2.9%，蒽环类抗生素+安慰剂组中为0%。此外，该研究中两组之间所有等级CHF的发生率相似：蒽环类抗生素+贝伐珠单抗组为6.2%，蒽环类抗生素+安慰剂组为6.0%。
在转移性乳腺癌试验中发生CHF的大多数患者在经过适当的治疗之后，其症状和/或左心室功能都有所改善。
在大多数贝伐珠单抗临床试验中，都将既往患有NYHA II-IV级CHF的患者作为排除对象，因此，无法获得有关这个人群中CHF风险的信息。
以前接受过蒽环类药物和/或者既往胸壁接受过放射治疗都可能是发生CHF的危险因素（参见**【注意事项】**）。
在一项治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床研究中，当患者接受贝伐珠单抗和蒽环剂量超过300mg/m²的多柔比星联合治疗时，观察到CHF的发生率增加。该III期临床试验将利妥昔单抗/环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/泼尼松（R-CHOP）联合贝伐珠单抗与R-CHOP不联合贝伐珠单抗进行了对比。虽然两组的CHF发生率都高于之前在多柔比星治疗中观察到的结果，但是R-CHOP联合贝伐珠单抗治疗组的发生率更高。
伤口愈合（参见【注意事项】）
因为贝伐珠单抗可能对伤口愈合产生不良影响，因此在III期试验中，没有纳入在贝伐珠单抗治疗开始前28天之内接受过重大手术的患者。
转移性结直肠癌临床试验结果显示，在贝伐珠单抗治疗开始前28-60天接受过重大手术的患者中，术后出血或伤口愈合并发症的风险未见增加。但是在研究中观察到如果患者在手术同时采用贝伐珠单抗治疗，那么在重大手术后的60天之内术后出血或伤口愈合并发症的发生率就会升高。发生率在10%（4/40）和20%（3/15）之间。
在贝伐珠单抗治疗指南已报告严重伤口愈合并发症病例，其中某些为致死性结局。（参见【注意事项】）
在局部复发和转移性乳腺癌患者临床试验中，接受贝伐珠单抗治疗的患者3-5级的伤口愈合并发症的发生率为1.1%，对照组患者为0.9%。
在胶质瘤复发患者的研究（AVF3708g），术后伤口愈合并发症发生率（包括颅骨切开处伤口裂开和脑脊液漏）在采用贝伐珠单抗治疗组为3.6%。在贝伐珠单抗联合伊立替康治疗组为1.3%。
接受本品联合放化疗治疗与仅接受放化疗治疗的新诊断胶质母细胞瘤的患者（BO21990研究），3-5级术后伤口愈合并发症（包括开颅手术后并发症）发生率分别为3.3%（贝伐珠单抗联合放化疗）和1.6%（放化疗）。
蛋白尿（参见【注意事项】）
临床试验结果显示在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。在治疗组患者中，有多达8.1%的人出现了3级蛋白尿。在治疗组患者中观察到4级蛋白尿（肾病综合征）的发生率为1.4%。在采用贝伐珠单抗治疗时，具有高血压病史的患者发生蛋白尿的风险可能加大。有证据表明1级蛋白尿的发生可能与贝伐珠单抗的剂量相关。建议在开始采用贝伐珠单抗治疗之前检测尿蛋白。在大多数临床试验中，当尿蛋白水平≥2g/24小时时，需要推迟贝伐珠单抗治疗，直到尿蛋白水平恢复到<2g/24小时，再开始治疗。
超敏反应（包括过敏性休克），输液反应（参见【注意事项】）
在某些临床试验中，接受贝伐珠单抗联合化疗治疗的患者报告过敏反应及过敏样反应类事件的频率高于仅接受化疗者。在某些临床试验中，此类不良反应的发生率属于常见不良反应（贝伐珠单抗治疗患者的发生率最高可达 5%）。
卵巢衰竭/生育力（参见【注意事项】及【孕妇及哺乳期妇女用药】）
对卵巢衰竭的评估发现（这里采用的卵巢衰竭的标准为持续3个月或以上的闭经，FSH水平≥30mIU/mL，以及β-HCG妊娠检测阴性）：在接受贝伐珠单抗治疗的患者中卵巢衰竭不良事件的新发报告更为多见。在中止贝伐珠单抗治疗后，大部分女性的卵巢功能可以恢复。接受贝伐珠单抗治疗对生育力的长期影响尚未明确。
感染（参见【注意事项】）
BO21990是一项贝伐珠单抗联合放化疗治疗新诊断胶质母细胞瘤的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究，此研究中贝伐珠单抗联合放化疗组所有等级和3-5级感染发生率为54.4%和12.8%，单纯放化疗组分别为39.1%和7.8%。
老年患者
在随机临床试验中，年龄>65岁的患者采用贝伐珠单抗治疗时，发生脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死等动脉血栓栓塞事件的风险可能大于那些年龄≤65岁的患者（参见【注意事项】和【不良反应】）。在65岁以上患者中观察到的其它发生率较高的不良反应包括3-4级的白细胞减少和血小板减少，以及各级别的中性粒细胞减少、腹泻、恶心、头痛和疲劳。
一项转移性结直肠癌的临床试验中（研究AVF2107），接受贝伐珠单抗治疗的老年患者（>65岁）中，包括胃肠道穿孔、伤口愈合并发症、充血性心力衰竭和出血在内的其它不良反应的发生率并不高于那些采用贝伐珠单抗治疗的年龄≤65岁的患者。
儿童患者
本品未被批准用于18岁以下人群。尚未确立在该类人群中的疗效及安全性。在两项II期临床试验（一项儿童高级别神经胶质瘤试验，一项儿童转移性横纹肌肉瘤或非横纹肌肉瘤软组织肉瘤试验）中，本品联合标准治疗在儿童患者中未显示临床获益。在公开发表的报道中，暴露于本品的18岁以下人群出现了除颌骨坏死以外其他部位的骨坏死。
实验室检查异常
贝伐珠单抗治疗可能导致中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少，以及出现尿蛋白。
各项临床试验结果显示与那些对照组的患者相比较，在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，下列3级和4级实验室检查异常的发生率有所增加（≥2%）：血糖升高、血红蛋白降低、血钾降低、血钠降低、白细胞计数减少、PT（凝血时间）延长、标准化比值升高等。
临床试验表明伴有或者不伴有蛋白尿的血清肌酐的短暂升高（基线水平的1.5-1.9倍）和使用本品有关。血清肌酐的升高，与使用本品的患者的肾损伤临床特征的高发生率无关。
免疫原性
BO21990研究是在新诊断为胶质母细胞瘤的921例患者中进行的III期随机、双盲、安慰剂对照临床研究，该研究对化疗（替莫唑胺）、放射治疗和本品联合治疗的安全性和有效性进行了评估。本研究没有发现与贝伐珠单抗相关的新的不良事件的报告。
贝伐珠单抗联合同步放疗的安全性和有效性在其他适应症上尚未明确。

【药物过量】
在人类测试的最高剂量（20mg/kg体重，每2周一次，静脉输注给药）可能在某些患者中引起重度的偏头痛。

【临床试验】
转移性结直肠癌（mCRC）
国外研究
在三项随机对照临床试验中，研究了采用推荐剂量的贝伐珠单抗（5mg/kg体重，每2周给药一次）与氟尿嘧啶为基础的一线化疗联合治疗转移性结直肠癌的安全性和有效性。在研究中，将贝伐珠单抗与两种化疗方案联合应用：
■AVF2107g：伊立替康联合快速注射的5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（IFL方案），每周给药一次，共4周，每6周为一周期。
■AVF0780g：与快速注射的5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（5-FU/LV）联合应用，每周给药一次，共6周，每8周为一周期（Roswell Park方案）。
■AVF2192g：对于不适合接受伊立替康一线治疗的患者，给予快速注射的5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（5-FU/LV）联合应用，每周给药一次，共6周，每8周为一周期（Roswell Park方案）。
另外三项贝伐珠单抗用于转移性结直肠癌的临床研究：一线治疗（NO16966）、既往未接受贝伐珠单抗治疗的患者的二线治疗（E3200），以及既往接受贝伐珠单抗治疗的患者在一线治疗出现疾病进展后进行二线治疗（ML18147）。在上述研究中，按以下给药方案给予贝伐珠单抗：与FOLFOX-4（5FU/LV/奥沙利铂）、XELOX（卡培他滨/奥沙利铂）以及氟尿嘧啶类/伊立替康和氟尿嘧啶类/奥沙利铂合用。
■NO16966：贝伐珠单抗7.5mg/kg体重，每3周给药一次，同时口服卡培他滨和静脉输注奥沙利铂（XELOX），或者贝伐珠单抗5mg/kg体重，每2周给药一次，同时静脉给予奥沙利铂，甲酰四氢叶酸加5-氟尿嘧啶快速注射，随后给予5-氟尿嘧啶静脉输注（FOLFOX-4）。
■E3200：在未接受过贝伐珠单抗治疗的患者中给予贝伐珠单抗10mg/kg体重，每2周给药一次，同时静脉给予奥沙利铂，甲酰四氢叶酸和5-氟尿嘧啶快速注射，随后给予5-氟尿嘧啶静脉输注(FOLFOX-4)。
■ML18147：在接受贝伐珠单抗一线治疗后出现疾病进展的患者中，贝伐珠单抗5.0mg/kg体重（每2周一次）或贝伐珠单抗7.5mg/kg/体重（每3周一次）与氟尿嘧啶类/伊立替康或氟尿嘧啶类/奥沙利铂合用。如果一线治疗与奥沙利铂联合，则二线使用伊立替康治疗方案，反之亦然。
AVF2107g：
这是一项随机、双盲、活性对照的III期临床试验，目的是评价贝伐珠单抗与IFL联合一线治疗转移性结直肠癌的效果。813名患者被随机分配接受IFL+安慰剂（1组）或IFL+贝伐珠单抗（5mg/kg，每2周给药一次，2组）的治疗。第3组的110名患者接受快速注射5-FU/LV+贝伐珠单抗（3组）治疗。按照预先设计，一旦贝伐珠单抗联合IFL方案的安全性得到确认，而且被认为是可以接受的，则终止第3组的入组。
试验的主要疗效参数是总生存期。在IFL治疗方案中加入贝伐珠单抗后，总生存期、无进展生存期和总缓解率都出现了具有统计学显著性意义的改善（详细信息请参见表3）。采用生存期作为测量指标时，在所有预先设定的患者亚组中，其中包括按照年龄、性别、功能状况、原发肿瘤部位、受累器官的数量以及转移性疾病的病程等分类的各个亚组，都观察到了贝伐珠单抗的临床获益。

表 3. AVF2107g 研究的疗效结果

	AVF2107g	
	1 组 IFL+安慰剂	2 组 IFL+贝伐珠单抗[a]
患者人数	411	402
总生存期		
中位时间（月）	15.6	20.3
95%CI	14.29-16.99	18.46-24.18
风险比[b]	0.660 （p=0.00004）	
无进展生存期		
中位时间（月）	6.2	10.6
风险比	0.54 （p<0.0001）	
总缓解率%	34.8%	44.8%
	（p<0.0036）	

[a]5mg/kg，每2周给药一次；
[b]相对于对照组。
在终止入组之前被随机分配到3组（5-FU/LV+贝伐珠单抗）的110名患者中，总体的中位生存期是18.3个月，中位无进展生存期是8.8个月。
AVF2192g
这是一项随机、双盲、阳性对照的II期临床试验，目的是在那些不适合接受一线伊立替康治疗的转移性结直肠癌患者中，探讨贝伐珠单抗与5-FU/LV联合给药作为一线治疗的效果。105名患者被随机分配到5-FU/LV+安慰剂组，104名患者被随机分配到5-FU/LV+贝伐珠单抗（5mg/kg，每2周给药一次）。所有治疗都将持续到出现疾病进展为止。
在5-FU/LV方案中加入贝伐珠单抗5mg/kg，每2周给药一次，与单纯5-FU/LV化疗对照组相比较，客观缓解率提高，无进展生存期明显延长，而且生存期具有延长的趋势。
NO16966
这是一项随机、双盲（对于贝伐珠单抗）的III期临床试验，目的是探讨贝伐珠单抗7.5mg/kg每3周给药联合口服卡培他滨和静脉注射奥沙利铂（XELOX）或者贝伐珠单抗5mg/kg每2周给药联合奥沙利铂静脉输注，甲酰四氢叶酸和5-FU快速注射，随后给予5-FU静脉输注（FOLFOX-4）的治疗效果。研究包括两部分：开始是分成两个组的开放性试验（第I部分），患者被随机分配到两个不同的治疗组中（XELOX和FOLFOX-4），随后是包括4个组的2×2析因试验（第II部分），患者被随机分配到四个治疗组（XELOX+安慰剂，FOLFOX-4+安慰剂，XELOX+贝伐珠单抗，FOLFOX-4+贝伐珠单抗）中（表4）。在第II部分中，有关贝伐珠单抗的治疗分配是双盲的。
在第II部分试验的四个研究组中，每个组中大约随机分配了350名患者。

表 4. NO16966（mCRC）研究的治疗方案

	治疗	开始剂量	时间安排
FOLFOX-4 或者 FOLFOX-4＋贝伐珠单抗	奥沙利铂	85mg/m²IV 2h	第1天给予奥沙利铂
	甲酰四氢叶酸	200mg/m² IV 2h	第1天和第2天给予甲酰四氢叶酸
	5-氟尿嘧啶	400mg/m² IV快速注射，600mg/m² IV 22h	第1天和第2天，每天给予5-氟尿嘧啶IV快速注射/输注
	安慰剂或贝伐珠单抗	5mg/kgIV 30－90min	在给予FOLFOX-4的前一天，每2周给药一次
XELOX 或者 XELOX＋贝伐珠单抗	奥沙利铂	130mg/m² IV 2h	第1天给予奥沙利铂
	卡培他滨	1000mg/m²，口服，每天两次	卡培他滨，口服，每天两次，持续2周（随后1周治疗间歇）
	安慰剂或贝伐珠单抗	7.5mg/kgIV30－90min	在给予XELOX的前一天，每3周给药一次
5-氟尿嘧啶：给予甲酰四氢叶酸后立即快速注射。			

试验的主要疗效参数是无进展生存期。此项研究有两个主要目的：证明XELOX的治疗效果并不亚于FOLFOX-4，以及证明贝伐珠单抗与FOLFOX-4或XELOX化疗联合治疗的效果优于单独采用化疗的效果。结果表明研究的两个主要目的都达到了：
ⅰ）在符合方案人群中，总体的比较结果证明XELOX组无进展生存期和总生存期不亚于FOLFOX-4组。
ⅱ）在意向治疗人群中，总体的比较结果证明了贝伐珠单抗组的无进展生存期优于单独化疗组（见表5）。
根据独立审查委员会（IRC）和基于“治疗中”患者的疗效评价进行的次要无进展生存期分析肯定了贝伐珠单抗治疗为患者带来了具有明显优势的临床获益（在表5中显示了亚组分析结果），这与在汇总分析中观察到的具有统计学显著性意义的获益是一致的。

表5.优效性分析的关键疗效结果（ITT人群，NO16966）

终点（月）	FOLFOX-4 或 XELOX ＋安慰剂 (n=701)	FOLFOX-4 或 XELOX ＋贝伐珠单抗 (n=699)	P 值
主要终点			
中位无进展生存期**（月）	8.0	9.4	0.0023
风险比（97.5% CI）[a]	0.83（0.72–0.95）		
次要终点			
中位无进展生存期（“治疗中”患者）**（月）	7.9	10.4	<0.0001
风险比（97.5% CI）	0.63（0.52-0.75）		
中位无进展生存期（独立审查委员会评价）**（月）	8.5	11.0	<0.0001
风险比（97.5% CI）	0.70（0.58-0.83）		
总缓解率（研究者评价，%）**	49.2%	46.5%	
总缓解率（独立审查委员会评价，%）**	37.5%	37.5%	
中位总生存期*（月）	19.9	21.2	0.0769
风险比（97.5% CI）	0.89（0.76-1.03）		

胶质母细胞瘤患者复发时可以出现颅内出血。在研究AVF3708g中，报道了在单用贝伐珠单抗治疗组CNS出血发生率为2.4%（2/84）（1级出血），接受贝伐珠单抗联合伊立替康治疗组CNS出血发生率为3.8%（3/79）（1级，2级和4级）。
在所有各项贝伐珠单抗临床试验中观察到采用贝伐珠单抗治疗的患者**粘膜与皮肤出血**的发生率为50%。其中最常见的就是NCI-CTC1级鼻出血，持续少于5分钟，不需要医疗干预即可缓解，而且不需要对贝伐珠单抗治疗方案做出任何改动。临床安全性数据提示轻度粘膜与皮肤出血（例如鼻出血）的发生可能具有剂量依赖性。
在其它

* 临床截止日期2007年1月31日的总生存期分析。

**临床截止日期2006年1月31日的主要分析。

a相对于对照组。

ECOG E3200

这是一项随机对照、开放性III期研究，目的是了解在既往接受过治疗的晚期结直肠癌患者（二线治疗）中给予贝伐珠单抗10mg/kg联合奥沙利铂静脉输注，伴酰四氢叶酸和5-氟尿嘧啶快速注射，随后5-氟尿嘧啶静脉输注（FOLFOX-4），每2周一次的治疗效果。其中FOLFOX-4方案采用了与研究NO16966表4中相同的剂量和时间安排。

试验的主要疗效参数是总生存期，定义是从随机分组到由于任何原因而死亡的时间。829名患者参加了随机分组（FOLFOX-4组292人，贝伐珠单抗+FOLFOX-4组293人，贝伐珠单抗单药治疗组244人）。在FOLFOX-4方案中加入贝伐珠单抗后，患者的生存期出现了具有统计学显著性意义的延长。同时还观察到无进展生存期和客观缓解率都出现了具有统计学显著性意义的改善（参见表6）。

表6.E3200研究的疗效结果

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4＋贝伐珠单抗[a]
患者人数	292	293
总生存期		
中位时间（月）	10.8	13.0
95%CI	10.12-11.86	12.09-14.03
风险比[b]	0.751 （p=0.0012）	
无进展生存期		
中位时间（月）	4.5	7.5
风险比	0.518 （p<0.0001）	
客观缓解率（%）	8.6%	22.2%
	（p<0.0001）	

[a]10mg/kg，每2周给药一次；

[b]相对于对照组。

研究结果显示接受贝伐珠单抗单药治疗的患者与接受FOLFOX-4治疗的患者的总生存期没有显著性差异。而贝伐珠单抗单药治疗组的无进展生存期和客观缓解率均低于FOLFOX-4组。

ML18147

这是一项随机、对照、开放性III期试验，在经含贝伐珠单抗的一线治疗后出现进展的转移性结直肠癌患者中，比较贝伐珠单抗5.0mg/kg（每2周一次）或7.5mg/kg（每3周一次）联合氟尿嘧啶类为主的化疗与单用以氟尿嘧啶类为主的化疗的疗效和安全性。

在中止贝伐珠单抗一线治疗后3个月内，患有组织学确诊的以及疾病进展的mCRC患者按1:1比例随机接受以氟尿嘧啶类/奥沙利铂或氟尿嘧啶类/伊立替康为主的化疗（依据一线化疗方案调整化疗方案）± 贝伐珠单抗。治疗持续至出现疾病进展或不能耐受的毒性。主要结果指标是总生存期（OS），即从随机化至任何原因导致死亡的时间。

共820例患者随机入组，在贝伐珠单抗一线治疗后出现疾病进展的转移性结直肠癌患者中，贝伐珠单抗联合以氟尿嘧啶类为主的化疗能显著延长生存期（ITT=819）（见表7）。

表7.ML18147研究的疗效结果

	ML18147	
	氟尿嘧啶类/伊立替康或氟尿嘧啶类/奥沙利铂为主的化疗	氟尿嘧啶类/伊立替康或氟尿嘧啶类/奥沙利铂为主的化疗+ 贝伐珠单抗[a]
患者人数	410	409
总生存期		
中位数（月）	9.8	11.2
95%置信区间	9-11	10-12
风险比	0.81 （p值 = 0.0062）	
无进展生存期		
中位数（月）	4.1	5.7
风险比	0.68 （p值< 0.0001）	
客观缓解率（ORR）		
率	3.9%	5.4%
	（p值= 0.3113）	

[a]2.5mg/kg/周。

无进展生存期得到显著改善。两个治疗组中客观缓解率均较低，无显著统计学差异。

辅助治疗结肠癌（aCC）

BO17920

这是一项3组的随机、开放性III期研究，旨在评价贝伐珠单抗（单剂量为2.5mg/kg体重/周，每2周一次与FOLFOX-4联用，或每3周一次与XELOX-4联用，以单用FOLFOX-4方案作为对照）作为辅助化疗在3451例高危2期和3期结肠癌患者中的有效性和安全性。

与对照组相比较，在贝伐珠单抗的两组中观察到更多的由于疾病进展引起的复发和死亡。在3期结肠癌患者中，任一化疗方案联合贝伐珠单抗未能达到延长无进展生存期的主要目的。FOLFOX-4+贝伐珠单抗组的无进展生存期风险比为1.17（95%CI：0.98-1.39），而XELOX-4+贝伐珠单抗组的风险比则为1.07（95%CI：0.90-1.28）。

中国研究

BO20696

BO20696是一项随机、开放的临床试验，旨在评价贝伐珠单抗（5mg/kg体重，每2周一次）一线治疗中国转移性结直肠癌患者的安全性和有效性。

主要有效性指标为6个月无进展生存率和无进展生存期（PFS），PFS是基于研究者对肿瘤的评估。次要终点包括客观缓解率（ORR，研究者评估），总生存期（OS），缓解时间（DoR）和安全性。

共有214例中国患者按照1:2随机入组接受伊立替康/5-FU/LV治疗（m-IFL组）或伊立替康/5-FU/LV联合贝伐珠单抗治疗（贝伐珠单抗+m-IFL组）。研究治疗持续至有记录的疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

正如方案所定义的，在最后1例患者入组后10个月时进行了最终分析。最终的疗效分析在全分析集人群（FAS，N=203）进行，结果见表8：

表8. BO20696研究的有效性结果 （全分析集人群）

	m-IFL组	贝伐珠单抗+m-IFL组
患者人数	64	139
无进展生存期		
中位时间 （月）	4.2	8.3
95%CI	3.7-4.9	7.4-8.9
p 值 （Log-Rank检验）	<0.001	
风险比	0.44	
95%CI	0.31-0.63	
总生存期		
中位时间（月）	13.4	18.7
95%CI	9.7-17.2	15.8-19.6
p 值 （Log-Rank检验）	0.014	
风险比	0.62	
95%CI	0.41-0.95	
客观缓解率 （%）		
百分比	17.2%	35.3%
95%CI	8.4-27.7%	27.5-43.5%
p 值 （Pearson卡方检验）	0.013	

m-IFL：伊立替康125mg/m²，静脉输注90分钟，随后亚叶酸20mg/m²，静脉推注1-2分钟，5-氟尿嘧啶500mg/m²静脉输注6-8小时，每周1次，共4次。每6周为1个周期。

在意向治疗人群（ITT，N=214）和符合方案集人群（PP，N=171）中进行的分析结果进一步支持了FAS人群的疗效结果。

安全性结果：

最终的安全性分析是基于安全分析人群（N=211）进行的。总体上在化疗基础上加用贝伐珠单抗的耐受性较好，已知的化疗相关不良反应发生率轻度增加。与全球关键性研究中已知的贝伐珠单抗安全性资料相比，在中国人群中未观察到有新的安全性信息出现。

在贝伐珠单抗联合化疗组发生的特别关注的不良事件包括：3级高血压、3级蛋白尿、3级出血事件、3级心肌缺血、1/2级静脉炎、3级直肠穿孔、3级肠瘘。

■各组几乎所有患者都出现过至少1次不良事件（单纯化疗组98.6%，贝伐珠单抗联合化疗组97.2%）

■两组3-5级不良事件发生率接近（单纯化疗组61.4%，贝伐珠单抗联合化疗组68.8%）

■因不良事件导致退出所有治疗的患者比例在单纯化疗组（13/70，18.6%）要高于贝伐珠单抗联合化疗组（14/141，9.9%）。大多数不良事件是已知的化疗不良反应。

■贝伐珠单抗联合化疗组有3例（2.1%）患者死于严重不良事件，单纯化疗组有1例（1.4%）患者死于严重不良事件。

总体而言，贝伐珠单抗在中国人群中观察到的安全性和有效性结果与全球进行的关键性研究结果接近。

晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌（NSCLC）

在E4599、BO17704和YO25404研究中，对贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗一线治疗非鳞状细胞非小细胞肺癌（NSCLC）患者的安全性和疗效进行了研究。

国外研究

E4599

E4599是一项开放性、随机、阳性对照、多中心临床试验，评价了贝伐珠单抗一线治疗局部晚期、转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者的疗效和安全性。

患者随机接受以铂类为基础的化疗（紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC=6.0，均通过静脉输注）（CP），于每3周的第1天给药，最多6个周期，或CP与贝伐珠单抗15mg/kg联合，于每3周的第1天静脉输注给药。在完成6个周期的卡铂-紫杉醇化疗或提前中止化疗后，贝伐珠单抗+卡铂-紫杉醇组患者继续接受贝伐珠单抗单药治疗，每3周一次，直到疾病出现进展。878例患者被随机分配至两组。

研究期间，接受试验治疗的患者中，32.2%（136/422）的患者接受7~12次贝伐珠单抗给药，21.1%（89/422）的患者接受13或13次以上贝伐珠单抗给药。

主要终点为总生存期，结果请见表9。

表 9. E4599 研究的疗效结果

	组1 卡铂/紫杉醇	组2 卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗 15mg/kg q3w
患者人数	444	434
总生存期		
中位数（月）	10.3	12.3
风险比		0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69，0.93)
无进展生存期		
中位时间（月）	4.8	6.4
风险比		0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56，0.76)
总缓解率		
比率（百分比）	12.9	29.0 (p<0.0001)

BO17704

BO17704是一项随机、双盲III期临床研究，比较了贝伐珠单抗+顺铂和吉西他滨对比安慰剂+顺铂和吉西他滨治疗既往未接受化疗的局部晚期、转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者。主要终点是无进展生存期，次要终点包括总生存期。患者随机接受以铂类为基础的化疗，于每3周的第1天静脉输注顺铂80mg/m²，第1和第8天静脉输注吉西他滨1250mg/m²，化疗（CG）最多给予6个周期。安慰剂或贝伐珠单抗按照7.5或15mg/kg的剂量于每3周的第1天静脉输注。在贝伐珠单抗组中，患者可接受贝伐珠单抗单药治疗（每3周一次），直到出现疾病进展或不能耐受的毒性。

研究结果显示94%（277/296）的患者在第7个周期时继续接受贝伐珠单抗单药治疗。大部分患者(约62%)继续接受各种非研究方案规定的抗肿瘤治疗，这可能影响了总生存期的分析。

疗效结果请见表10。

表10. BO17704 研究的疗效结果

	顺铂/吉西他滨 +安慰剂	顺铂/吉西他滨 + 贝伐珠单抗 7.5mg/kg q3w	顺铂/吉西他滨 + 贝伐珠单抗 15mg/kg q3w
患者人数	347	345	351
无进展生存期			
中位数（月）	6.1	6.7 (p = 0.0026)	6.5 (p = 0.0301)
风险比		0.75 [0.62; 0.91]	0.82 [0.68; 0.98]
最佳总体缓解率	20.1%	34.1% (p< 0.0001)	30.4% (p=0.0023)
总生存期			
中位数（月）	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
风险比		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86; 1.23]

中国研究

YO25404

YO25404是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究，纳入既往未接受化疗的不能切除、晚期或复发性非鳞状细胞NSCLC中国患者，随机入组接受贝伐珠单抗+卡铂和紫杉醇（CP）化疗或安慰剂+卡铂和紫杉醇（CP）化疗。主要终点是无进展生存期，研究的次要终点包括总生存期和客观缓解率。

患者随机接受CP化疗（卡铂AUC=6.0和紫杉醇175mg/m²，均通过静脉输注），于每3周的第1天给药，最多6个周期，或CP与贝伐珠单抗15mg/kg剂量联合，于每3周的第1天静脉输注给药。在完成6个周期的卡铂和紫杉醇化疗或提前中止化疗后，患者继续接受贝伐珠单抗或安慰剂单药治疗，每3周一次，直到出现疾病进展或不可耐受的毒性。

78%（107/138）贝伐珠单抗治疗组患者在第7个周期继续接受贝伐珠单抗单药治疗，57%（78/138）安慰剂组患者在第7个周期继续接受安慰剂单药治疗。疗效结果见表11。

表 11. YO25404 研究的疗效结果

	组1 卡铂/紫杉醇+安慰剂	组2 卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗 15mg/kg q3w
患者人数	138	138
无进展生存期		
中位数（月）	6.5	9.2 (p<0.0001)
风险比		0.4 [0.29，0.54]
总缓解率		
比率（百分比）	26.3	54.4 (p<0.0001)
总生存期		
中位数（月）	17.7	24.3 (p=0.0154)
风险比		0.68 [0.50，0.93]

安全性结果：

所有安全性分析均基于安全性人群。总体上，双盲治疗期的安全性数据与CP方案治疗NSCLC的预期安全性以及贝伐珠单抗已确定的安全性特征一致。

・未发现新的安全性信号。

・两治疗组中不良事件（任何等级）和严重不良事件的发生率相似，血液学事件报告频率最高。

・贝伐珠单抗+CP组中≥3级不良事件的发生率略高（安慰剂+CP组60.9%vs贝伐珠单抗+CP组66.7%）。该升高结果可归因于贝伐珠单抗特别关注的不良事件，即已知与贝伐珠单抗治疗有关的不良事件（特别关注的AE[AESI]，主要为高血压和蛋白尿）和某些血液学不良事件（骨髓衰竭和白细胞计数下降）。

・两治疗组之间，导致停用任何研究药物的不良事件发生率相似（安慰剂+CP组15.0%vs.贝伐珠单抗+CP组18.4%）。贝伐珠单抗最常见的停药原因是蛋白尿，化疗最常见的停药原因是血液学毒性。

・贝伐珠单抗+CP组中特别关注的不良事件的发生率较高（安慰剂+CP组23.3%vs.贝伐珠单抗+CP组45.4%）。发生率升高主要是因1和2级出血（大多为鼻出血和咯血）、高血压和蛋白尿所致。贝伐珠单抗+CP组中≥3级特别关注的不良事件的发生率较高（安慰剂+CP组为2.3%vs.贝伐珠单抗+CP组为9.9%），主要是因3级高血压和蛋白尿所致。

两治疗组中导致死亡的不良事件发生率较低（安慰剂+CP组0.8%vs.贝伐珠单抗+CP组2.1%）。

总之，在中国YO25404研究中观察到的贝伐珠单抗安全性和疗效结果与全球关键研究的结果相似。

恶性神经胶质瘤（WHO标准分级：Ⅳ类）-胶质母细胞瘤

在AVF3708g和EORTC 26101研究中，对贝伐珠单抗治疗复发胶质母细胞瘤患者的安全性和疗效进行了研究。

AVF3708g

贝伐珠单抗注射液在应用于胶质母细胞瘤患者治疗时的疗效与安全性已在一项开放性、多中心、随机、非比较研究（AVF3708g）中进行过考察。

此前接受过放疗（贝伐珠单抗治疗开始前已结束至少八周）与替莫唑胺治疗的胶质母细胞瘤患者在出现一次或二次复发后按1：1的比例随机安排接受贝伐珠单抗（按10mg/kg剂量静脉输液，每两周一次）或贝伐珠单抗+伊立替康（125mg/m²静脉给药；对于使用酶诱导抗癫痫药物治疗患者，调整用量为340mg/m²静脉给药，每两周一次）治疗，直至病情出现进展或产生不可接受的毒性反应。本研究的主要终点为以独立审查机构（IRF）评估为基础的六个月无进展生存期（PFS）以及客观缓解率（ORR），其他疗效评估终点为无进展生存期、缓解时间及总生存期。

研究结果汇总可见表12。

表 12. 研究 AVF3708g 的疗效结果

	贝伐珠单抗		贝伐珠单抗 + 伊立替康	
患者数量	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
主要终点				
6个月无进展生存期 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	43.6% (33.0, 54.3) -	42.6% - (29.6,55.5)	57.9% (46.6, 69.2) -	50.3% - (36.8, 63.9)
客观缓解率 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	41.2% (30.6, 52.3) -	28.2% - (18.5,40.3)	51.2% (39.9, 62.4) -	37.8% - (26.5,50.8)
次要终点				
无进展生存期（月） 中位数 (95% CI)	4.2 (3.0, 6.9)	4.2 (2.9, 5.8)	6.8 (5.0, 8.2)	5.6 (4.4, 6.2)
客观缓解的持续时间（月） 中位数 (95% CI)	8.1 (5.5,*)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2,*)
总生存期（月） 中位数 (95% CI)	9.3 (8.2，*)		8.8 (7.8，*)	

ORR通过改良Mcdonald标准确定；Inv=研究者评估；IRF=独立审查机构。

*无法获得置信区间上限数据。

在研究AVF3708g中，两组治疗组以独立审查机构评估为基础的六个月无进展生存期都显著性高于历史对照（p<0.0001）：贝伐珠单抗组，42.6%；贝伐珠单抗+伊立替康组，50.3%（研究者评估：贝伐珠单抗组，43.6%；贝伐珠单抗+伊立替康组，57.9%）。两组治疗组所报告的客观缓解率也显著性高于历史对照（p<0.0001）：贝伐珠单抗组，28.2%；贝伐珠单抗+伊立替康组，37.8%（研究者评估：贝伐珠单抗组，41.2%；贝伐珠单抗+伊立替康组，51.2%）。

在基线时使用皮质类固醇类药物治疗的患者（包括缓解者与未缓解者）大多能够在贝伐珠单抗治疗期间减少其皮质类固醇类药物的用量。与基线相比，出现客观缓解或无进展生存期延长（第24周）的患者在研究期间多能维持其神经认知功能。继续留在研究中且在第24周仍未出现进展患者的Karnofsky体能状态（KPS）多能保持稳定。

EORTC 26101

EORTC 26101（NCT01290939）研究是在复发性胶质母细胞瘤患者中进行的一项多中心、随机化（2:1）、开放性研究中评价了贝伐珠单抗的安全性和疗效。接受放疗和替莫唑胺后首次出现进展的患者随机（2:1）接受贝伐珠单抗（10mg/kg每2周一次）联合洛莫司汀（90mg/m²每6周一次）或仅接受洛莫司汀（110mg/m²，每6周一次），直至出现疾病进展或不可接受的毒性。按照世界卫生组织的体力状态评分（0vs>0），类固醇使用（是vs否）、最大肿瘤直径（≤40vs>40mm）和研究机构对随机化进行分层。主要研究终点为OS。

次要研究终点为研究者根据改良的神经肿瘤疗效评估（RANO）标准评估的PFS和ORR、健康相关生活质量（HRQoL）、认知功能和皮质类固醇使用。

总计432例患者随机接受洛莫司汀单药治疗（N=149）或接受贝伐珠单抗联合洛莫司汀治疗（N=283）。中位年龄为57岁；24.8%的患者年龄≥65岁。大多数患者为男性（61%）；66%的患者体力状态评分>0；56%的最大肿瘤直径≤40mm。大约33%随机接受洛莫司汀治疗组的患者在疾病进展后接受贝伐珠单抗治疗。

两组之间的OS无差异（HR0.91，P值0.4578）；因此，所有次要结局指标仅具有描述性。贝伐珠单抗+洛莫司汀组的PFS更长[HR0.52（95%CI：0.41，0.64），贝伐珠单抗+洛莫司汀组的中位PFS为4.2个月，洛莫司汀组为1.5个月。在随机化时接受皮质类固醇治疗的患者中，皮质类固醇使用减少50%的患者比例，贝伐珠单抗+洛莫司汀组高于洛莫司汀治疗组（51%vs25.7%）；皮质类固醇停用的患者比例，贝伐珠单抗+洛莫司汀组也更高（23%vs12%）。

上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌（OC）

研究GOG-0218

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、三组研究[研究GOG-0218（NCT00262847）]中评价了在卡铂和紫杉醇基础上加用贝伐珠单抗治疗初次手术切除后III期或IV期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（N=1873）中贝伐珠单抗的安全性和疗效。患者被随机分配（1:1:1）至以下组之一：

・CPP：卡铂（AUC 6）和紫杉醇（175mg/m²），共6个周期，从第2周期开始同时给予安慰剂，随后安慰剂单药每3周一次，共22个周期（n=625），或

・CPB15：卡铂（AUC 6）和紫杉醇（175mg/m²），共6个周期，从第2周期开始同时给予贝伐珠单抗，随后安慰剂单药每3周一次，共22个周期（n=625），或

・CPB15+：卡铂（AUC 6）和紫杉醇（175mg/m²），共6个周期，从第2周期开始同时给予贝伐珠单抗，随后贝伐珠单抗单药每3周一次，共22个周期（n=623）。

研究中中位年龄为60岁（范围22-89岁），28%的患者年龄>65岁。总体而言，约50%的患者基线时GOGPS为0，43%的患者GOGPS评分为1。患者患有上皮性卵巢癌（83%）、原发性腹膜癌（15%）或输卵管癌（2%）。浆液性腺癌是最常见的组织学类型（CPP和CPB15组为85%，CPB15+组为86%）。总体而言，约34%的患者切除的FIGO分期为III期，残留病变<1cm，40%切除的III期，残留病变>1cm，26%切除的IV期病变。

所有3个治疗组中的大多数患者接受了后续抗肿瘤治疗，CPP组为78.1%，CPB15组为78.6%，CPB15+组为73.2%。与CPB15+组（15.6%）相比，CPP组（25.3%）和CPB15组（26.6%）在中止研究后接受至少一次抗血管生成（包括贝伐珠单抗）治疗的患者比例更高。

根据研究方案，主要终点为研究者基于放射扫描或CA 125水平评估疾病进展或症状恶化获得的PFS。另外，对CA-125进展事件的数据删失进行预先规定的分析，并对根据放射扫描确定的PFS进行独立审查。

本临床试验在无进展生存期改善方面达到了其主要目的。与只接受一线化疗（卡铂+紫杉醇）的患者相比，接受贝伐珠单抗15mg/kgq3w+化疗并且持续接受贝伐珠单抗单药治疗的患者（CPB15+），在无进展生存期方面得到了具有临床意义并具有统计学意义的改善。

研究结果见表13。

表13 研究GOG-0218的有效性结果

无进展生存期 [1]			
	CPP (n=625)	CPB 15 (n=625)	CPB 15+ (n=623)
中位 PFS （月） 风险比（ 95%CI）[2] p值 [3,4]	10.6	11.6 0.89(0.78，1.02) 0.0437	14.7 0.70(0.61,0.81) <0.0001
客观缓解率 [5]			
	CPP (n=396)	CPB 15 (n=393)	CPB 15+ (n=403)
出现客观缓解的患者百分比 p值	63.4	66.2 0.2341	66.0 0.2041
总生存期 [6]			
	CPP (n=625)	CPB 15 (n=625)	CPB 15 + (n=623)
中位 OS （月） 风险比（ 95% CI）[2] p值 [3]	40.6	38.8 1.07(0.91，1.25) 0.2197	43.8 0.88(0.75，1.04) 0.0641

[1]截至2010年2月25日数据截止日期，GOG-0218方案规定的研究者评估的PFS分析（未因CA-125进展删失，也未因疾病进展前的非方案治疗[NPT]删失）。

[2]与对照组的比较结果；分层风险比。

[3]单侧对数秩检验p值。

*p值边界设定为0.0116。

[5]基线时疾病可测量的患者。

[6]截至2011年8月26日数据截止日期，即46.9%的患者死亡时进行最终总生存期分析。

开展预先规定的PFS分析，所有这些分析的截止日期均为2009年9月29日。这些预先规定分析的结果总结如下：

・方案规定的研究者评估的PFS分析（未因CA-125进展或非方案治疗[NPT]删失）显示，CPB15+与CPP比较的分层风险比为0.71（95%CI：0.61-0.83，单侧对数秩检验p值<0.0001），CPP组中位PFS为10.4个月，CPB15+组中位PFS为14.1个月。

・研究者评估PFS的主要分析（因CA-125进展和NPT删失）显示，CPB15+与CPP比较的分层风险比为0.62（95%CI：0.52-0.75，单侧对数秩检验p值<0.0001），CPP组中位PFS为12.0个月，CPB15+组中位PFS为18.2个月。

・独立审查委员会确定的PFS的分析（因NPT删失）显示，CPB15+与CPP比较的分层风险比为0.62（95%CI：0.50-0.77，单侧对数秩检验p值<0.0001），CPP组中位PFS为13.1个月，CPB15+组中位PFS为19.1个月。

中国研究

YO40268

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、两组研究（研究YO40268）中评价了在卡铂和紫杉醇基础上加用贝伐珠单抗治疗初次手术切除后III期或IV期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（N=100）中贝伐珠单抗的安全性和疗效。结果表明，中国患者的有效性分析结果与全球人群趋势一致。贝伐珠单抗耐受性良好，未发现新的或非预期的安全性信号。

宫颈癌（CC）

GOG-0240

GOG-0240是一项随机、四组、开放、多中心的III期临床研究，旨在评估贝伐珠单抗联合化疗（紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康）在持续性、复发性或转移性宫颈癌患者中的疗效和安全性。

共计452例患者随机接受下列方案治疗：

・第1日紫杉醇135mg/m²静脉给药24小时，第2日顺铂50mg/m²静脉给药，每三周一疗程；或者第1日紫杉醇175mg/m²静脉给药3小时，第2日顺铂50mg/m²静脉给药，每三周一疗程；或者第1日紫杉醇175mg/m²静脉给药3小时，第1日顺铂50mg/m²静脉给药，每三周一疗程。

・第1日紫杉醇135mg/m²静脉给药24小时，第2日顺铂（50mg/m²）+贝伐珠单抗（15mg/kg）静脉给药，每三周一疗程；或者第1日紫杉醇175mg/m²静脉给药3小时，第2日顺铂（50mg/m²）+贝伐珠单抗（15mg/kg）静脉给药，每三周一疗程

・第1日紫杉醇175mg/m²静脉给药3小时，第1-3日托泊替康0.75mg/m²静脉给药30分钟，每三周一疗程

・第1日紫杉醇175mg/m²静脉给药3小时，第1-3日托泊替康0.75mg/m²静脉给药30分钟，第1日贝伐珠单抗15mg/kg静脉给药，每三周一疗程

符合入组条件的患者应患有持续性、复发性或转移性宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺鳞癌或者宫颈腺癌，且不适宜进行手术和/或放疗的根治性治疗。

中位年龄为48岁（20-85岁）。在基线期随机入组的452例患者中，78%的患者为白人，80%既往接受过放疗，74%的患者既往接受过同步放化疗，32%的患者无铂类药物治疗间期<6个月。患者的GOG体力状态为0（58%）或1（42%）。各组间的人口统计学和疾病特征保持平衡。

主要疗效终点为总生存期（OS），次要疗效终点包括无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）。研究结果如表14，表15所示。

表14 GOG-0240研究的有效性总结（按贝伐珠单抗治疗划分）

	紫杉醇 / 顺铂 紫杉醇 / 托泊替康 （n=225 ）	紫杉醇 / 顺铂 + 贝伐珠单抗 紫杉醇 / 托泊替康 + 贝伐珠单抗 （n=227 ）
主要终点		
总生存期		
中位数（月）[1]	12.9	16.8
风险比 [95% CI]	0.74 [0.58;0.94] (p值[3]=0.0132)	
次要终点		
无进展生存期		
中位 PFS （月）[1]	6.0	8.3
风险比 [95% CI]	0.66 [0.54:0.81] (p值[3]=<0.0001)	
最佳总体缓解		
缓解率 [2]	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
缓解率的 95% CI[3]	[27.6; 40.4]	[38.8; 52.1]
有效率的差异	11.60	
缓解率差异的 95% CI[4]	[2.4; 20.8]	
p值（卡方检验）	0.0117	

[1]Kaplan-Meier估计值；

[2]最佳总体缓解达到证实完全缓解或部分缓解的患者；

[3]通过Pearson-Clopper方法计算获得的单样本二项式95%置信区间；

[4]通过Hauck-Anderson法计算缓解率组间差异的近似95%置信区间；

[5]对数秩检验（分层）。

表15：GOG-0240研究的有效性总结（按化疗治疗划分）

	紫杉醇 / 托泊替康 ± 贝伐珠单抗 （N=223）	紫杉醇/ 顺铂± 贝伐珠单抗 （N=229）
总生存期		
中位数，月[a]	13.3	15.5
风险比（ 95% CI）	1.15（0.91 ，1.46 ）	
P 值	0.23	

[a] Kaplan-Meier 估计值。

肝细胞癌（HCC）

IMbrave 150研究

YO40245（IMbrave 150）是一项全球性III期、随机、多中心、开放性研究，目的是在既往未接受过全身系统性治疗的局部晚期或转移性和/或不可切除的肝细胞癌患者中评价阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合治疗的有效性和安全性。共501例患者以2:1的比例随机化，接受阿替利珠单抗1200mg和贝伐珠单抗15mg/kg静脉输注给药，每3周一次，或者口服索拉非尼400mg，每日两次。按照地理区域（除日本以外的亚洲国家或世界其他地区）、大血管侵犯和/或肝外扩散现象（存在或不存在）、基线AFP水平（<400或≥400ng/mL）和ECOG体能状态评分（0或1）对随机化进行分层。两组患者均接受治疗，直至临床获益消失或出现不能耐受的毒性。患者可终止阿替利珠单抗或贝伐珠单抗治疗（如，因不良事件），并继续接受其中任意一种单药治疗，直至临床获益消失或出现单药治疗相关的不能耐受的毒性。

研究入选了Child-PughA级、ECOG体能状态评分为0或1，且既往未接受过全身系统性治疗的成年患者。出血（包括致命事件）是贝伐珠单抗的一项已知的不良反应，上消化道出血是肝细胞癌患者常见的危及生命的并发症。因此，患者必须在治疗前6个月内接受静脉曲张检查，如果患者满足以下条件则从研究中排除：治疗前6个月内出现静脉曲张出血，未经治疗或未完全治疗静脉曲张伴出血或出血风险高。以下患者也被从研究中排除：中度或重度腹水；肝性脑病病史；自身免疫性疾病病史；随机化前4周内接种减毒活疫苗；随机化前4周内接受过全身免疫刺激药物或随机化前2周内接受过全身免疫抑制药物治疗；未经治疗或质质类固醇依赖性脑转移。第1周期第1天后的前54周内每6周进行一次肿瘤评估，之后每9周一次。

治疗组间研究人群的人口学和基线疾病特征保持均衡。中位年龄为65岁（范围：26～88岁），83%为男性。大多数患者为亚洲人（57%）和白人（35%）。40%来自亚洲（日本除外），60%来自世界其他地区。约75%患者存在大血管侵犯和/或肝外扩散现象，37%患者基线时AFP水平≥400ng/mL。基线ECOG体能状态评分为0（62%）或1（38%）。肝细胞癌发生的主要风险因素包括乙型肝炎病毒感染（48%患者），丙型肝炎病毒感染（22%患者）和曾患非病毒感染性疾病（31%患者）。82%患者的巴塞罗那临床肝癌（BCLC）分期为C期，16%患者为B期，3%患者为A期。

共同主要有效性终点为OS和独立审查机构（IRF）根据RECISTv1.1标准评估的PFS。在主要分析时，患者的中位随访时间为8.6个月。数据显示，与索拉非尼组相比，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗治疗组的OS和IRF根据RECISTv1.1标准评估的PFS均显示出统计学显著的改善。IRF根据RECISTv1.1标准和肝细胞癌改良的RECIST（HCCmRECIST）标准评估的经确认的客观缓解率（ORR）也观察到统计学显著的改善。关键有效性结果总结请见表16。OS和PFS的Kaplan-Meier曲线图请见图1和图2。

表16.IMbrave 150研究的有效性总结

关键有效性终点	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼
OS	n=336	n=165
死亡数（%）	96(28.6%)	65(39.4%)
中位 OS时间 （月）	NE	13.2
95%CI	(NE, NE)	(10.4,NE)
分层风险比[#]（95%CI）	0.58(0.42,0.79)	
p值[1]	0.0006	
6个月 OS率	84.8%	72.2%

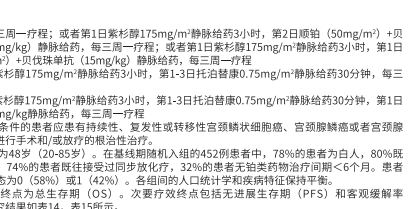
	RECIST v1.1		HCC mRECIST	
	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼
IRF 评估的 PFS	n=336	n=165	n=336	n=165
事件数（%）	197(58.6%)	109(66.1%)	199(59.2%)	111(67.3%)
中位 PFS时间（月）	6.8	4.3	6.8	4.2
95%CI	(5.8,8.3)	(4.0,5.6)	(5.7,7.7)	(4.0,5.5)
分层风险比[#]（95%CI）	0.59(0.47,0.76)		0.59(0.46,0.74)	
p值	<0.0001		N/A	
6个月 PFS率	54.5%	37.2%	54.3%	36.4%
IRF 评估的ORR	n=326	n=159	n=325	n=158
确认缓解的患者数（%）	89(27.3%)	19(11.9%)	108(33.2%)	21(13.3%)
95%CI	(22.5,32.5)	(7.4,18.0)	(28.1,38.6)	(8.4,19.6)
p值[2]	<0.0001		<0.0001	
完全缓解的患者数（%）	18(5.5%)	0	33(10.2%)	3(1.9%)
部分缓解的患者数（%）	71(21.8%)	19(11.9%)	75(23.1%)	18(11.4%)
疾病稳定的患者数（%）	151(46.3%)	69(43.4%)	127(39.1%)	66(41.8%)
IRF 评估的DOR	n=89	n=19	n=108	n=21
中位 DOR 时间（月）	NE	6.3	NE	6.3
95%CI	(NE, NE)	(4.7,NE)	(NE, NE)	(4.9,NE)
6个月 DOR 率（%）	87.6%	59.1%	82.3%	62.5%

[#]按地理区域（除日本以外的亚洲国家或世界其他地区）、大血管侵犯和/或肝外扩散和基线AFP分层（<400vs.≥400ng/mL）。

1.基于双侧分层log-rank检验。

2.基于双侧Cochran-Mantel-Haenszel检验。

PFS=无进展生存期；IRF=独立审查机构；RECIST=实体瘤疗效评价标准；HCCmRECIST=改良的肝细胞癌RECIST评估标准；CI=置信区间；ORR=客观缓解率；DOR=缓解持续时间；OS=总生存期；NE=不可估计；N/A=不适用。


总生存率
Tecentriq + bevacizumab
Sorafenib
时间（月）
处于风险的总人数
Tecentriq + bevacizumab 336 329 320 312 302