

曲妥珠单抗生物类似药对比原研药治疗HER-2阳性乳腺癌有效性和安全性的Meta分析^Δ

邓为上*,李梦婷,胡佳,杨森森,陈吉生[#](广东药科大学附属第一医院临床药学重点专科,广州 510080)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2529-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.19



摘要 **目的** 系统评价曲妥珠单抗生物类似药与原研药治疗人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性乳腺癌的有效性和安全性,为临床治疗提供循证证据。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据、ClinicalTrials和中国临床试验中心等数据库,收集曲妥珠单抗生物类似药(试验组)对比原研药(对照组)治疗HER-2阳性乳腺癌的随机对照试验(RCT)。经资料提取、质量评价后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果** 共纳入11项RCT,合计5 812例患者。Meta分析结果显示,两组患者的客观缓解率(无论是按意向性治疗分配人群还是按完成方案分配人群)、病理完全缓解率、无进展生存人群比例、总生存人群比例、抗药抗体阳性率、中和抗体阳性率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 曲妥珠单抗生物类似药与原研药的有效性和安全性相当。

关键词 曲妥珠单抗;生物类似药;原研药;人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌;有效性;安全性;Meta分析

A meta-analysis of the effectiveness and safety of trastuzumab biosimilars versus original drugs in the treatment of HER-2 positive breast cancer

DENG Weishang, LI Mengting, HU Jia, YANG Sensen, CHEN Jisheng (Key Specialty of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness and safety of trastuzumab biosimilars and original drugs in the treatment of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) positive breast cancer systematically, and to provide evidence-based basis for the selection of clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, Wanfang database, ClinicalTrials and Clinical Trial Center of China, randomized controlled trials (RCTs) about trastuzumab biosimilars (trial group) versus original drugs (control group) in the treatment of HER-2 positive breast cancer were collected. After data extraction and quality evaluation, RevMan 5.4 statistical software was used for meta-analysis. **RESULTS** Totally 11 RCTs were enrolled, involving 5 812 patients. Results of meta-analysis showed that there was no significant difference in objective response rate (based on whether intention-to-treat population nor per-protocol population), pathologic complete response, proportion of progression free survival population, proportion of overall survival population, anti-drug antibody positive rate, neutralizing antibody positive rate, and incidence of adverse drug reactions between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The effectiveness and safety of trastuzumab biosimilars are equivalent to those of trastuzumab original drugs.

KEYWORDS trastuzumab; biosimilar; original drugs; human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer; effectiveness; safety; meta-analysis

2020年,全球乳腺癌新发病例高达226万例,超过了肺癌的220万例,成为全球第一大癌^[1]。乳腺癌的分子分型包括人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性、HER-2阴性、三阴

型、管腔A(Luminal A)型、Luminal B型,不同类型乳腺癌的治疗方法和患者预后具有一定差异^[2]。其中,HER-2阳性患者占乳腺癌患者的20%~30%^[3]。由于HER-2阳性乳腺癌的恶性程度较高,患者预后较差,常规放、化疗的特异性低,因此其诊治一直是相关研究的热点。曲妥珠单抗是一种由重组DNA衍生而成的人源化单克隆抗体靶向药物,能特异性地作用于HER-2,抑制依赖HER-2的肿瘤细胞的增殖和存活,能极大地提高HER-2阳性患者的生存获益。然而,曲妥珠单抗在给患者带来治疗获益的同时,也带来了巨额的治疗支出,昂贵的价格限制了该药的使用。

Δ 基金项目 中央财政医疗服务与保障能力提升资金项目(No. Z155080000004);广东省医院协会药学科专项基金(恒瑞)药学科研类重点项目(No.2021YXZD01);广州市民生科技攻关计划项目(No. 201803010096)

* **第一作者** 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学与应用。E-mail:Davidson95@qq.com

通信作者 主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学与药事管理。电话:020-87622305。E-mail:cjslym@163.com

随着原研药专利保护到期,曲妥珠单抗生物类似药(包括韩国的CT-P6、俄罗斯的BCD-022、新加坡的HD201和我国的HLX02等生物类似药)已获批上市^[4]。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原研药具有相似性的治疗用生物制品,但由于生物类似药存在多种翻译后修饰形式,使其无法完全精确复制原研药的结构和功能^[5]。基于此,本研究拟系统评价曲妥珠单抗生物类似药与其原研药的有效性和安全性,旨在为临床治疗提供循证证据(本研究已在国际前瞻性系统综述登记数据库中注册登记,注册号为CRD42021281383)。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);语种不限。

1.1.2 研究对象 纳入的患者均为HER-2阳性乳腺癌;种族、国籍、临床分期均不限;年龄 ≥ 18 岁;均符合中国临床肿瘤学会或美国国立综合癌症网络公布的乳腺癌诊断标准^[6-7]。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予曲妥珠单抗生物类似药;对照组患者给予曲妥珠单抗原研药。药物用法用量不限。

1.1.4 结局指标 结局指标包括——(1)客观缓解率(objective response rate, ORR);(2)病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR);(3)生存人群比例:无进展生存(progression free survival, PFS)人群比例和总生存(overall survival, OS)人群比例;(4)免疫原性:抗药抗体(anti-drug antibody, ADA)阳性率、中和抗体(neutralizing antibody, Nab)阳性率;(5)不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)数据不完整的文献;(3)曲妥珠单抗生物类似药或原研药在治疗中发生临床互换的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普网和万方数据。中文检索词为“曲妥珠单抗生物类似药/国产曲妥珠单抗”“曲妥珠单抗原研药”“赫赛汀”“HER-2阳性乳腺癌”“人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌”;英文检索词为“trastuzumab”“Herceptin”“biosimilar pharmaceuticals/biosimilars”“subsequent entry biologics”“HER-2 positive breast cancer”“human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer”“HER2+ breast cancer”。同时,手工检索Clinical-Trials.gov、中国临床试验中心等数据库和相关文献的参

考文献以获得相关研究。采用主题词和自由词相结合的检索方式,检索时限均为2015年1月至2022年1月。

1.3 资料提取和质量评价

由2位研究者按纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧,则由第3位研究者裁决。提取信息包括第一作者、发表年份、临床试验注册号、干预措施、结局指标等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:随机方法、分配隐藏、试验盲法的实施、结果数据的完整性、其他偏倚来源。每个条目均分为“高偏倚风险”“低偏倚风险”“不清楚”^[8]。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。分类变量采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 Q 检验评估研究间的异质性,当 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$,表示各研究间有异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;反之,则采用固定效应模型进行Meta分析。应用RevMan 5.4软件通过变换Meta分析效应模型来进行敏感性分析,若模型变换后得到的结果未发生翻转,表明Meta分析结果稳健。应用RevMan 5.4软件对纳入研究数大于10篇的指标进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献436篇。经阅读标题、摘要及全文后,最终纳入11篇文献^[9-19],共计5 812例患者,其中试验组2 931例、对照组2 881例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

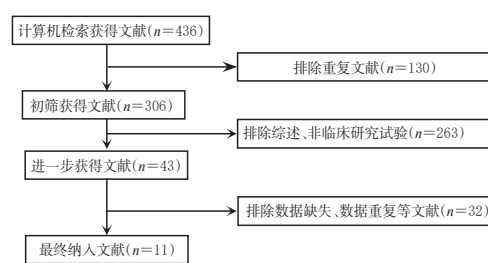


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价结果

所有研究均为RCT^[9-19],8项研究报道了具体的随机方法和分配隐藏方案^[9-12,14-15,17-18],3项研究仅提及随机^[13,16,19];6项研究采用了双盲方案^[9-10,12,14,17-18],4项研究未报道是否实施了盲法方案^[11,13,16,19],1项研究采用开放式标签^[15]。结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR 9项研究报道了ORR^[11-19],包括8项意向性治疗分配人群(intention-to-treat population, ITT)的ORR^[11-12,14-19]和5项按完成方案分配人群(per-protocol population, PP)的ORR^[11-13,15,18]。Meta分析结果显示,两

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	临床试验注册号	生物类似药代号	临床试验分期	国家或地区	样本量(试平均年龄(试		干预措施(试验组/对照组)	随访时间	结局指标
					验组/对照	验组/对照			
von Minckwitz 2018 ^[9]	NCT01901146	ABP 980	III	欧洲、南美的20个国家和地区	364/361	53.0/53.0	ABP 980/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合紫杉醇, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共4个疗程	36个月	②④⑤
Stebbing 2021 ^[10]	NCT02162667	CT-P6	III	韩国等23个国家和地区	271/278	53.0/52.5	CT-P6/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛、氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共8个疗程	36个月	②③④⑤
Pivot 2018 ^[11]	NCT02149524	SB ₃	III	捷克	437/438	49.5/49.6	SB ₃ /曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛、氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共8个疗程	23个月	①②③④⑤
Pegram 2019 ^[12]	NCT01989676	PF-05280014	III	阿根廷、巴西等21个国家和地区	352/355	54.0/54.1	PF-05280014/曲妥珠单抗原研药初始疗程 4 mg/kg(其后疗程 2 mg/kg)联合紫杉醇, 静脉滴注, 每周1次为1个疗程, 至少8个疗程	30个月	①③④⑤
Lammers 2018 ^[13]	NCT02187744	PF-05280014	III	欧洲的10个国家和地区	114/112	54.0/51.2	PF-05280014/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛和卡铂, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 最多6个疗程	18个月	①②④⑤
Rugo 2021 ^[14]	NCT02472964	MYL-14010	III	巴西、印度等15个国家和地区	230/228	54.3/52.9	MYL-14010/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛或紫杉醇, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共8个疗程	44个月	①③⑤
Apsangkar 2017 ^[15]	CTRI/2013/04/03549	R-TPR-016	III	印度	82/22	未提及	R-TPR-016/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合紫杉醇, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共8个疗程	未提及	①③⑤
Alexeev 2020 ^[16]	NCT01764022	BCD-022	III	俄罗斯、乌克兰等4个国家和地区	113/110	50.7/50.6	BCD-022/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合紫杉醇, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共6个疗程	29个月	①③④⑤
Xu 2021 ^[17]	NCT03084237	HLX02	III	中国、波兰等4个国家和地区	324/325	53.6/52.8	HLX02/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 最长12个月	24个月	①③④⑤
Pivot 2022 ^[18]	NCT03013504	HD201	III	欧洲、亚洲的12个国家和地区	250/252	53.7/54.2	HD201/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合多西他赛、表柔比星和环磷酰胺, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共8个疗程	15个月	①②③④⑤
Tanvex Inc. 2022 ^[19]	NCT03556358	TX05	III	白俄罗斯、匈牙利等10个国家和地区	394/400	54.2/53.4	TX-05/曲妥珠单抗原研药初始疗程 8 mg/kg(其后疗程 6 mg/kg)联合紫杉醇、表柔比星和环磷酰胺, 静脉滴注, 每3周1次为1个疗程, 共4个疗程	29个月	①②③⑤

①: ORR; ②: pCR; ③: 生存人群比例; ④: 免疫原性; ⑤: 不良反应发生率

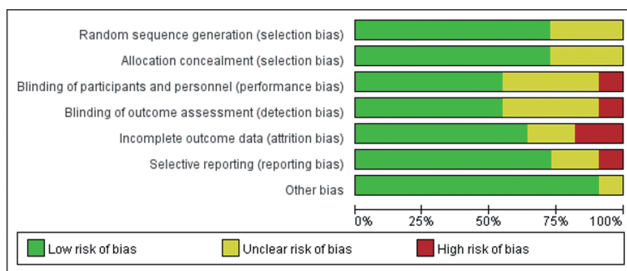


图2 偏倚风险条形图

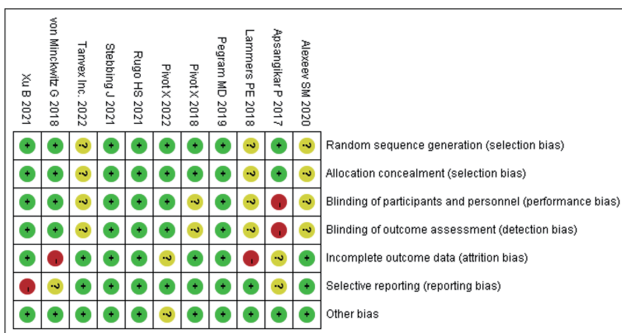


图3 偏倚风险总结图

组ITT的ORR[RR=1.02, 95%CI(0.99, 1.06), P=0.19]、PP的ORR[RR=1.03, 95%CI(0.99, 1.06), P=0.14]比较, 差异均无统计学意义。结果见图4(因ITT为按照设计方案纳入人群, 包含了失访、脱落等患者, 故ITT例数与表1不一致; PP为按照完成方案纳入人群, 排除了失访、脱落等患者, 故PP例数与表1不一致)。

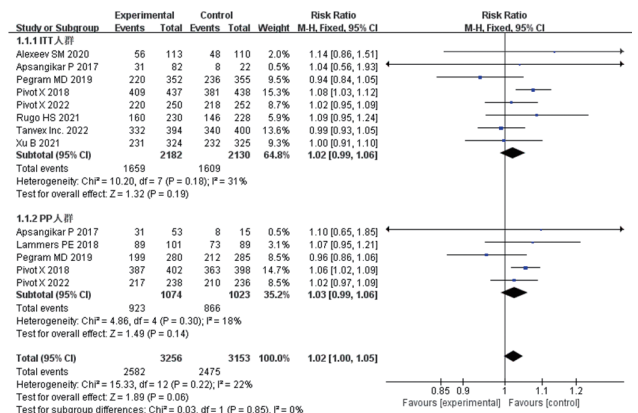


图4 ORR的Meta分析森林图

2.3.2 pCR 6项研究报道了pCR^[9-11, 13, 18-19], 各研究间有统计学异质性(P=0.07, I²=52%), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果见图5。Meta分析结果显示, 两组患者的pCR[RR=1.06, 95%CI(0.95, 1.18), P=0.30]比较, 差异无统计学意义(因部分研究均排除了失访患者, 故例数与表1不同)。

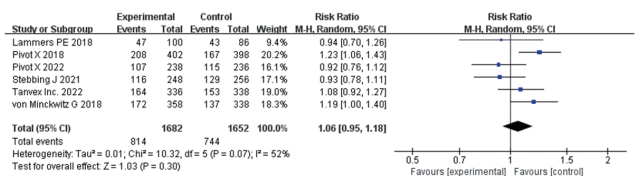


图5 pCR的Meta分析森林图

2.3.3 生存人群比例 7项研究报道了PFS人群比例^[10-12,14-17],9项研究报道了OS人群比例^[10-12,14-19]。两组的PFS人群比例[RR=1.01, 95%CI(0.96, 1.05), P=0.77]、OS人群比例[RR=1.01, 95%CI(0.99, 1.02), P=0.50]比较,差异均无统计学意义。结果见图6、图7(因部分研究排除了失访患者,故例数与表1不同)。

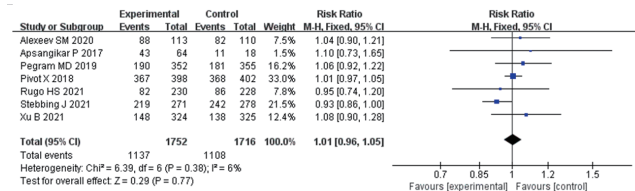


图6 PFS人群比例的Meta分析森林图

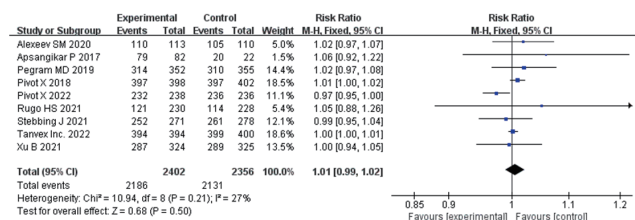


图7 OS人群比例的Meta分析森林图

2.3.4 免疫原性 7项研究报道了ADA阳性率^[9-13,17-18],8项研究报道了Nab阳性率^[9-13,16-18]。Meta分析结果显示,两组患者的ADA阳性率[RR=1.21, 95%CI(0.61, 2.38), P=0.59]、Nab阳性率[RR=0.97, 95%CI(0.39, 2.44), P=0.95]比较,差异均无统计学意义。结果见图8、图9(因部分研究排除了失访患者,故例数与表1不同)。

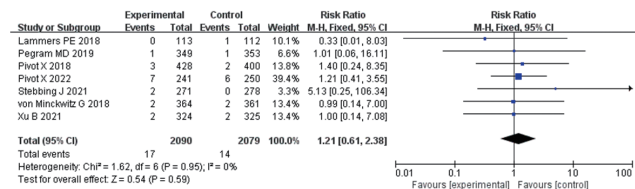


图8 ADA阳性率的Meta分析森林图

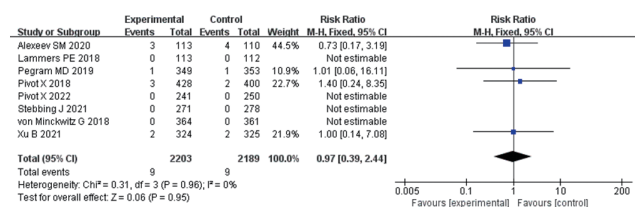


图9 Nab阳性率的Meta分析森林图

2.3.5 不良反应发生率 Meta分析结果显示,两组患者多种不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见表2。

2.4 敏感性分析

经转换效应模型后,所有结局指标的Meta分析结果均未发生翻转,提示Meta分析结果稳健。

表2 不良反应发生率的Meta分析结果

不良反应	纳入研究数	异质性检验		RR(95%CI)	P
		P	I²/%		
任何治疗-紧急不良反应	11 ^[9-19]	0.96	0	1.01(0.98,1.03)	0.64
任何严重的治疗-紧急不良反应	11 ^[9-19]	0.42	2	0.90(0.78,1.04)	0.14
≥3级的任何治疗-紧急不良反应	8 ^[9-14,17-18]	0.41	3	1.00(0.95,1.05)	0.95
因不良事件中止治疗	10 ^[9-18]	0.99	0	1.15(0.93,1.42)	0.20
脱发	9 ^[9-14,16-18]	0.75	0	1.01(0.96,1.06)	0.77
中性粒细胞减少	10 ^[9-14,16-19]	0.67	0	1.03(0.96,1.10)	0.45
白细胞减少	9 ^[9-14,16-18]	0.26	21	0.97(0.87,1.07)	0.54
贫血	10 ^[9-14,16-19]	0.35	10	0.97(0.88,1.06)	0.51
腹泻	9 ^[9-15,17-18]	0.29	17	1.07(0.93,1.22)	0.34
恶心	10 ^[9-14,16-19]	0.23	23	1.01(0.91,1.12)	0.83
呕吐	7 ^[10-16]	0.38	6	1.09(0.85,1.39)	0.51
丙氨酸转氨酶升高	9 ^[9-14,16-19]	0.71	0	0.94(0.81,1.10)	0.46
天冬氨酸转氨酶升高	9 ^[9-14,16-19]	0.19	29	1.05(0.89,1.26)	0.55
发热性中性粒细胞减少	8 ^[9-11,13-14,16-17,19]	0.83	0	0.83(0.59,1.17)	0.28
发热	7 ^[10-14,16-17]	0.60	0	1.04(0.85,1.27)	0.70
输液相关反应	9 ^[9-14,17-19]	0.71	0	1.09(0.96,1.24)	0.19
关节痛	9 ^[9-14,16,18-19]	0.64	0	1.15(0.99,1.34)	0.07
肌肉痛	7 ^[9-12,14,16,19]	0.77	0	1.06(0.89,1.27)	0.48
骨痛	6 ^[9-14]	0.01	65	0.97(0.60,1.57)	0.89
疲劳	7 ^[10-14,17-18]	0.61	0	0.93(0.81,1.08)	0.36
衰弱	8 ^[9-12,14,17-19]	0.32	14	1.04(0.90,1.19)	0.56
外周感觉神经病变	7 ^[9,11-15,19]	0.78	0	1.15(0.97,1.37)	0.11
外周性水肿	5 ^[10-12,14,17]	0.03	62	0.77(0.51,1.16)	0.21
皮疹	5 ^[10-12,14,17]	0.69	0	1.09(0.87,1.38)	0.45
高血压	5 ^[10-14,16]	0.92	0	1.30(0.95,1.77)	0.10
感染	5 ^[9-10,15,18-19]	0.18	37	0.91(0.73,1.14)	0.40
左室射血分数下降	6 ^[10,12-14,18-19]	0.05	57	0.97(0.43,2.21)	0.95

2.5 发表偏倚分析

以任何治疗-紧急不良反应发生率和任何严重的治疗-紧急不良反应发生率为指标进行发表偏倚分析。结果显示,各研究散点均分布在倒漏斗图的两侧,基本位于95%CI内,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小,结果见图10(任何严重的治疗-紧急不良反应发生率发表偏倚所得结果类似,故图略)。

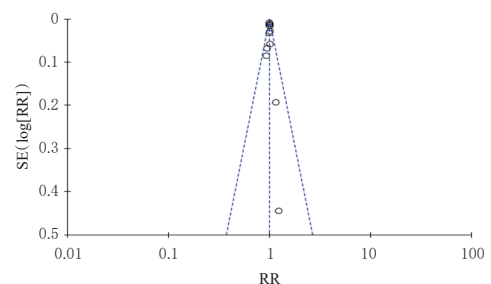


图10 任何治疗-紧急不良反应发生率的倒漏斗图

3 讨论

我国生物类似药的发展处于起步阶段,患者对生物类似药的了解尚浅,因此利用真实世界数据来比较生物类似药与原研药的疗效和安全性是十分必要的。ORR是抗肿瘤生物类似药比较研究的临床终点之一,其信息丰富且具有足够的敏感性;pCR作为乳腺癌新辅助化疗的评估指标,也是判断患者是否临床长期生存获益的预后因子之一^[20]。本研究结果显示,在疗效方面,曲妥珠

单克隆生物类似药使用者的ORR、pCR与原研药使用者比较,差异均无统计学意义。在安全性方面,两组患者的免疫原性、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

综上所述,曲妥珠单抗生物类似药与原研药的疗效和安全性均相当。本研究的局限性为:(1)部分研究仅将随机化方法描述为随机,无法确定其随机化方法是否适当,甚至有研究为开放标签,容易导致选择偏倚;(2)仅纳入RCT,其受试者往往经过严格的筛选,具有一定的限制,而在实际临床中患者具有明显的个体差异,故本研究所得结论还需更多严格设计、长期随访、更大规模的前瞻性双盲RCT或真实世界数据证实。

参考文献

- [1] 世界卫生组织国际癌症研究机构.最新全球癌症数据[EB/OL].(2020-12-14)[2021-12-02].<https://www.iarc.who.int/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa>.
- [2] 王硕,郑新宇.乳腺癌分子异质性与分类治疗[J].中国实用外科杂志,2021,41(11):1238-1243.
- [3] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3):288-300.
- [4] HARA F, TAJIMA K, TANABE K. Current situation and challenges regarding biosimilars in Japan: an example of trastuzumab biosimilars for breast cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(12):1353-1361.
- [5] 胡杨,宋再伟,赵荣生.生物类似药临床应用的循证评价及循证指南制定方案[J].中国医院药学杂志,2021,41(21):2157-2163.
- [6] 黄香,蒋梦萍,包胜南,等.2021年CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J].中国肿瘤外科杂志,2021,13(3):209-215.
- [7] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4):452-478.
- [8] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.
- [9] VON MINCKWITZ G, COLLEONI M, KOLBERG H C, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer(LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7):987-998.
- [10] STEBBING J, BARANAU Y V, BARYASH V, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 188(3):631-640.
- [11] PIVOT X, BONDARENKO I, NOWECKI Z, et al. A phase III study comparing SB₃ (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant adjuvant treatment: final safety, immunogenicity and survival results[J]. Eur J Cancer, 2018, 93:19-27.
- [12] PEGRAM M D, BONDARENKO I, ZORZETTO M M C, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study[J]. Br J Cancer, 2019, 120(2):172-182.
- [13] LAMMERS P E, 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.
- [14] RUGO H S, PENNELLA E J, GOPALAKRISHNAN U, et al. Final overall survival analysis of the phase 3 HERITAGE study demonstrates equivalence of trastuzumab-dkst to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 188(2):369-377.
- [15] APSANGIKAR P, CHAUDHRY S, NAIK M, et al. A comparative phase III clinical study to evaluate efficacy and safety of TrastuRel™ (biosimilar trastuzumab) and innovator trastuzumab in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-overexpressing breast cancer[J]. Indian J Cancer, 2017, 54(4):664-668.
- [16] ALEXEEV S M, KHORINKO A V, MUKHAMETSHINA G Z, et al. Randomized double-blind clinical trial comparing safety and efficacy of the biosimilar BCD-022 with reference trastuzumab[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):783.
- [17] XU B H, ZHANG Q Y, SUN T, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX02 compared with reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer: a randomized phase III equivalence trial[J]. BioDrugs, 2021, 35(3):337-350.
- [18] PIVOT X, GEORGIEVICH M A, SHAMRAI V, et al. Efficacy of HD201 vs referent trastuzumab in patients with ERBB₂-positive breast cancer treated in the neoadjuvant setting: a multicenter phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(5):698-705.
- [19] Tanvex Inc. Trial to compare the safety, efficacy and immunogenicity of TX05 with herceptin in HER2+ early breast cancer[EB/OL].(2022-02-14)[2022-05-20].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03556358?term=NCT03556358&draw=2&rank=1>.
- [20] GARRISON L P, Jr, BABIGUMIRA J, TOURNIER C, et al. Cost-effectiveness analysis of pertuzumab with trastuzumab and chemotherapy compared to trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer in the United States[J]. Value Health, 2019, 22(4):408-415.

(收稿日期:2022-01-26 修回日期:2022-09-22)
(编辑:陈宏)