

利妥昔单抗生物类似药的超说明书用药病种遴选量化评估

雍素云, 刘晓玲, 朱亚宁, 王鹏翀, 张 鹏, 曹 璐*

陕西省人民医院 药学部, 陕西 西安 710000

摘要: 目的 通过循证医学的方法对3个不同厂家利妥昔单抗进行超说明书用药病种药品遴选量化评估, 为医疗机构合理用药及药品遴选提供依据。方法 参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》, 通过收集3个不同厂家的利妥昔单抗(商品名: 美罗华[®]、汉利康[®]、达伯华[®])药学特性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基本药物、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况和生产企业状况等数据, 对利妥昔单抗在类风湿性关节炎(RA)、免疫性血小板减少症(ITP)、肉芽肿性/显微镜下多血管炎(GPA/MPA)中的应用进行遴选量化评估。结果 3种利妥昔单抗治疗RA中, 美罗华[®]得分64, 达伯华[®]得分70, 汉利康[®]得分为72, 治疗RA时可优选汉利康[®]; 3种利妥昔单抗治疗ITP及GPA/MPA中, 达伯华[®]得分最高, 分别为68及71, 治疗ITP及GPA/MPA可优选达伯华[®]。结论 3种利妥昔单抗均可进入医院用药目录, 治疗RA推荐汉利康[®], 治疗GPA/MPA推荐达伯华[®], 治疗ITP弱推荐达伯华[®]。

关键词: 利妥昔单抗; 类风湿性关节炎; 免疫性血小板减少症; 肉芽肿性/显微镜下多血管炎; 遴选量化评估

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)06-1299-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.018

Quantitative evaluation of off-label disease selection of rituximab biosimilar

YONG Suyun, LIU Xiaoling, ZHU Yaning, WANG Pengchong, ZHANG Peng, CAO Lu

Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, China

Abstract: Objective Through the method of evidence-based medicine to quantitative evaluation of off-label disease selection of three rituximab biosimilar. **Methods** Referring to the "A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions", through the collection of rituximab pharmaceutical characteristics, efficacy, safety, economy, medical insurance attributes, base medicine attributes, storage conditions, drug expiration dates, global usage and production enterprise status and other data from three different manufacturers (trade names: Rituxan, Hanlikang, Dabohua), the application of rituximab in rheumatoid arthritis, immune thrombocytopenia (ITP), and granulomatous/microscopic polyangiitis was evaluated for quantitative evaluation. **Results** Among the three kinds of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis, the score of Rituximab was 64, the score of Dabohua was 70, and the score of Hanlikang was 72. For rheumatoid arthritis, Hanlikang was the best choice. In the treatment of thrombocytopenia and granulomatous/microscopic polyangiitis, Dabohua had the highest scores, 68 and 71, respectively. Dabohua was the best choice for the treatment of thrombocytopenia and granulomatous/microscopic polyangiitis. **Conclusion** Three kinds of rituximab could enter the drug catalogue of medical institutions. Hanlikang is recommended for the treatment of rheumatoid arthritis. Dabohua is recommended for the treatment of granulomatous/microscopic polyangiitis and weakly recommended for the treatment of thrombocytopenia.

Key words: rituximab; rheumatoid arthritis; immune thrombocytopenia; granulomatous/microscopic polyangiitis; quantitative evaluation

利妥昔单抗(美罗华[®])是由瑞士罗氏制药公司开发的一种采用基因工程技术合成的人鼠嵌合单克隆抗体,用于治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等血液系统恶性肿瘤,其能特异性地与跨

膜抗原 CD20 结合,通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)介导B淋巴细胞清除^[1]。B细胞可能在自身免疫/炎症过程的多个位点起作用,因此,利妥

收稿日期: 2022-12-11

第一作者: 雍素云,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: 363586692@qq.com

*通信作者: 曹 璐,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: caolu_cpu@163.com

昔单抗在临床上广泛用于除血液系统恶性肿瘤以外的其他疾病,如类风湿性关节炎(RA),原发免疫性血小板减少症(ITP),抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV),其中AAV主要用于其分类下的肉芽肿性/显微镜下多血管炎(GPA/MPA)等^[2]。近年来,生物类似药品种越来越多,陕西省人民医院利妥昔单抗共有2个厂家生产的生物类似药[汉利康®(利妥昔单抗注射液),上海复宏汉霖生物制药有限公司];达伯华®(利妥昔单抗注射液),信达生物制药(苏州)有限公司),遴选合适的生物类似药亦是临床药物筛选及合理使用的主要问题。本研究为构建适合医院的快速药品遴选评价体系,保证医疗安全,保障医患合法权益,拟从药学特性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基本药物、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况和生产企业状况等方面对原研(美罗华®)及国产利妥昔单抗(汉利康®、达伯华®)进行超说明书用药品种遴选量化评估,促进临床合理用药,为保障医疗质量和医疗安全提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料检索

适应证主要参考药品说明书及美国食品药品监督管理局(FDA)官网提供的利妥昔单抗(美罗华®)说明书,药理作用、药动学、药剂学和使用方法主要参考说明书及利妥昔单抗(汉利康®)和利妥昔单抗(达伯华®)相关的随机对照试验(RCT)结果。一致性评价结果主要参考国家药品监督管理局药品审评中心提供的结果及相关RCT结果。有效性、安全性通过检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普网、中国卫生健康委员会网站、PubMed、Medline、Micromedex等中英文数据库及相关政府网站的指南和系统评价、RCT等进行评价。

1.2 评价项目与权重

参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》^[3],使用百分制评价体系,对3种不同厂家的利妥昔单抗(美罗华®、汉利康®、达伯华®)药学特性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基本药物、贮藏条

件、药品有效期、全球使用情况和生产企业状况等数据进行评价。药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性分别赋20分。每个项目分别由1名临床药学专家,1名临床专家进行评价逐项确定,如有分歧则经过讨论后确定最终结果。根据评价结果,确定评价标准为>70分推荐进入医院用药目录,60~70分弱推荐或不推荐进入用药目录,<60分不推荐进入用药目录。

2 评估结果

2.1 药品核心属性

2.1.1 适应证 进口利妥昔单抗(美罗华®)与国产2种利妥昔单抗(汉利康®、达伯华®)说明书批准适应症范围并不相同,具体见表1,目前,利妥昔单抗在本院临床超说明书用药主要集中在RA、ITP及AAV等疾病。2021年美国风湿病学会ACR指南^[4]推荐其用于RA二线治疗,2019年美国血液病学会ASH指南^[5]推荐其用于ITP二线治疗,得2分,2021年美国风湿病学会ACR/VF指南^[6]及说明书推荐其用于AAV分类下GPA/MPA的一线治疗,得3分。

2.1.2 药理作用 利妥昔单抗是1种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与跨膜抗原CD20结合。CD20抗原位于前B和成熟B淋巴细胞表面,利妥昔单抗与B细胞上的CD20抗原结合后,启动免疫反应介导B细胞溶解。B细胞溶解的机制可能包括: CDC、ADCC。B细胞被认为在RA及其相关慢性滑膜炎的发病机制中起作用。在此理论下,B细胞可能在自身免疫/炎症过程的多个位点起作用,包括通过产生类风湿因子(RF)和其他自身抗体、抗原呈递、T细胞活化和/或产生促炎细胞因子^[1-2]。3个来源的药物疗效确切,作用机制明确,分数均为3分。

2.1.3 体内过程 利妥昔单抗(美罗华®)FDA批准的说明书中详细描述其在RA及GPA/MPA中药动学过程,尚未找到利妥昔单抗在ITP中药动学证据;利妥昔单抗(汉利康®)说明书中详细描述其在RA患者中的药动学过程,利妥昔单抗(达伯华®)尚未描述其在RA、GPA/MPA及ITP患者中的药动学过程;

表1 3个厂家利妥昔单抗说明书批准适应证

Table 1 Approved indications for instructions of rituximab from three manufacturers

药品	适应证
利妥昔单抗(美罗华®)(FDA批准适应证)	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、RA、GPA/MPA
利妥昔单抗(美罗华®)(国内说明书适应证)	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病
利妥昔单抗(汉利康®)	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、RA
利妥昔单抗(达伯华®)	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病

然而,汉利康[®]及达伯华[®]均有临床试验证明其与原研药美罗华[®]有相似的药动学过程^[7-8],因此3个来源的药物在RA、GPA/MPA中得分均为3,在ITP中得分为1。

2.1.4 药剂学和使用方法 利妥昔单抗原研和国

产说明书中主成分和辅料成分明确,剂型均为注射液,剂量按照体表面积计算,对配制和使用均有一定要求,配制及使用方法一致,见表2。3个来源的药物得分均为6。

表2 利妥昔单抗药剂学特点和使用方法

Table 2 Pharmacological characteristics and usage methods of rituximab

药品	辅料	给药剂量/(mg·m ⁻²)	配制与溶媒要求	使用方法
利妥昔单抗(美罗华 [®])	枸橼酸钠、聚山梨酯80、氯化钠和注射用水	375	取所需剂量,置于0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液,稀释至质量浓度为1 mg·mL ⁻¹	初次滴注:推荐起始滴注速度为50 mg·h ⁻¹ ;若无输液反应,可每30分钟增加50 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度后续滴注400 mg·h ⁻¹ 后续滴注:起始滴注速度可为100 mg·h ⁻¹ ,每30分钟增加100 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度400 mg·h ⁻¹
利妥昔单抗(汉利康 [®])	枸橼酸钠、聚山梨酯80、氯化钠、盐酸(37%)和注射用水	375	取所需剂量,置于0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液,稀释至质量浓度为1 mg·mL ⁻¹	初次滴注:推荐起始滴注速度为50 mg·h ⁻¹ ;若无输液反应,可每30分钟增加50 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度后续滴注400 mg·h ⁻¹ 后续滴注:起始滴注速度可为100 mg·h ⁻¹ ,每30分钟增加100 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度400 mg·h ⁻¹
利妥昔单抗(达伯华 [®])	枸橼酸钠、聚山梨酯80、氯化钠、稀盐酸和注射用水	375	取所需剂量,置于0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液,稀释至质量浓度为1 mg·mL ⁻¹	初次滴注:推荐起始滴注速度为50 mg·h ⁻¹ ;若无输液反应,可每30分钟增加50 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度后续滴注400 mg·h ⁻¹ 后续滴注:起始滴注速度可为100 mg·h ⁻¹ ,每30分钟增加100 mg·h ⁻¹ ,直至最大速度400 mg·h ⁻¹

2.1.5 一致性评价 利妥昔单抗(美罗华[®])为原研药品,赋5分,利妥昔单抗(汉利康[®])、利妥昔单抗(达伯华[®])为国产生物类似药,其药动学与原研药等效^[7-9],得3分。

2.1.6 有效性 利妥昔单抗用于RA、GPA/MPA、ITP,在临床上均有循证学依据,利妥昔单抗用于RA、GPA/MPA、ITP的Micromedex分级均为:有效性Class IIa、推荐等级Class IIb、证据强度Category B,其在这3类疾病中的应用已被各大指南推荐,见表3、4。其中,国产利妥昔单抗(汉利康[®])说明书已经批准其用于RA,证据等级最高,赋20分,在其余疾病应用中根据相关指南、说明书及Micromedex分级,均赋13分。

2.1.7 安全性 根据利妥昔单抗(美罗华[®])FDA批准的说明书,利妥昔单抗(美罗华[®])整体安全性可,用于RA时,最常见的不良反应为感染(39%),严重感染发生率为2%,严重心脏不良反应时间发生率

为1.7%,再次接受RA治疗患者中观察到的比例和类型与单个疗程中观察到的相似。美罗华[®]在GPA/MPA中严重感染的发生率为11%,对照组环磷酰胺为10%,最常见的严重感染是肺炎。1项前瞻性多中心研究纳入248名使用美罗华[®]的患者,结果显示在ITP当中发生的输液反应NCICTC均为一级^[21],严重感染的发生率只有2/100个患者年,死亡率为2.3/100患者年,25例死亡患者中,只有3例与感染相关的死亡可能部分归因于美罗华[®]^[22]。另外1项回顾性分析25例ITP患者应用美罗华[®]的结果显示有18例患者发生不良反应,但没有患者因此停药^[23]。在1项Ib期研究中^[7],利妥昔单抗(汉利康[®])组中只有1例患者因IRR(1级头皮瘙痒和皮疹)停止输液,在治疗组中,发生IRR患者比例相似(汉利康[®]20.9%、美罗华[®]23.3%)。单剂量使用汉利康[®]或美罗华[®]治疗后,未报告死亡。在Ib期研究中,共报道115例不良事件(汉利康[®]组49例、美罗华[®]组66

表3 利妥昔单抗用于RA、GPA/MPA、ITP的指南推荐意见

Table 3 Recommended guidelines for use of rituximab in RA, GPA/MPA, and ITP

疾病	说明书/规范/指南/共识	制定组织	证据级别	是否首选
RA	2022年中国台湾共识建议:类风湿关节炎中选定共病,包括心血管病、骨质疏松和间质性肺病的管理	中国风湿免疫科相关专家小组	证据水平D B级推荐	利妥昔单抗或阿巴西普可能是证据有限的RA-ILD患者的一线生物制剂
	2019年马来西亚临床实践指南:类风湿关节炎的管理	马来西亚卫生部	无	非首选,二线治疗
	2021年ACR指南:类风湿关节炎的治疗	美国风湿病学会	无	非首选,二线治疗
ITP	2019 ASH指南:免疫性血小板减少症	美国血液病学会	无	非首选,二线治疗
	2020成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南	中华医学会血液学分会血栓与止血学组	IIa类证据 B级推荐	非首选,二线治疗
	2021中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南	中华医学会儿科学分会血液组	III级证据 B级推荐	非首选,二线治疗
	2019儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范	中华人民共和国国家卫生健康委员会	无	非首选,二线治疗
AAV	2016 EULAR/ERA-EDTA建议:ANCA相关性血管炎的管理	欧洲抗风湿病联盟	I级证据 A级推荐	对于新发威胁器官或危及生命的GPA/MPA的缓解-诱导,建议使用糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗治疗(一线治疗)
	2020年荷兰共识声明:ANCA相关性血管炎的诊断和治疗	国外风湿免疫科相关专家小组	无	一线治疗
	2017年BSR建议:ANCA相关性血管炎的诱导治疗	巴西风湿病学会	A级推荐	无法耐受环磷酰胺治疗的AAV患者的替代治疗(二线治疗)
	2021年ACR/VF指南:抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗	美国风湿病学会	无	GPA/MPA一线治疗

RA-ILD-类风湿性关节炎相关的间质性肺炎;ACR-美国风湿病学会;ASH-美国血液病学会;EULAR/ERA-EDTA-欧洲风湿病联盟/欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会;BSR-巴西风湿病学会;VF-血管炎基金会

RA-ILD-Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease; ACR-American College of Rheumatology; ASH-American Society of Hematology; EULAR/ERA-EDTA-The European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; BSR-Brazilian Society of Rheumatology; VF-Vasculitis Foundation

例),大多数不良事件为1、2级,研究期间,美罗华®组有2例患者发生3级不良事件,汉利康®组研究期间未见3级不良事件报告,观察期间无4级不良事件记录。1项对比达伯华®和美罗华®的RCT研究结果显示,达伯华®组和美罗华®组的治疗后不良事件发生率分别为100%和99.0%,两组中最常见的不良事件是白细胞(WBC)计数下降(87.6% vs 77.6%),其次是中性粒细胞计数下降(83.3% vs 71.9%)和贫血(49.3% vs 49.5%),两者具有相当的安全性^[9]。根据说明书,3个来源的药物儿童用药中数据有限,均禁用于孕妇和哺乳期妇女,目前其与其他药物可能发生的相互作用资料有限,未见联合用药对利妥昔

单抗药动力学产生明显影响,3个来源的药物安全性相似,均赋12分,见表5。

2.1.8 经济性 利妥昔单抗疾病治疗周期成本见表6,使用疾病治疗周期费用(元)作为评价标准,具体每个周期费用计算标准:RA治疗周期按照每次1 000 mg,每2周1次;ITP按照375 mg·m⁻²,每周1次,共4次,成人体表面积取1.6 m²;AAV按照375 mg·m⁻²,每周1次,共4次,成人体表面积取1.6 m²。美罗华®赋8分,汉利康®赋14分,达伯华®赋20分,具体打分情况见表7。

2.2 药品基本政策

2.2.1 医保属性 根据《国家基本医疗保险、工伤

表4 利妥昔单抗用于RA、GPA/MPA、ITP的循证医学证据
Table 4 Evidence based medicine for use of rituximab in RA, GPA/MPA, and ITP

疾病	发表年份	结论	证据类型
RA	2013年	利妥昔单抗在血清反应阳性RA患者中与安慰剂组对比有更高的治疗收益[95% CI(0.12~0.84), n=1 394]	系统评价 ^[10]
	2020年	利妥昔单抗联合甲氨蝶呤对比单药甲氨蝶呤有更高的疾病缓解率	系统评价 ^[11]
	2010年	利妥昔单抗在AR50阳性患者中与安慰剂组相比有更高的疗效和相似的安全性	RCT ^[12]
ITP	2020年	对于ITP儿童,利妥昔单抗可能是一种比脾切除术更好的二线治疗方法	系统评价 ^[13]
	2021年	利妥昔单抗和贝利木单抗联合治疗ITP具有较高的疗效和可接受的安全性	前瞻性单臂研究 ^[14]
	2021年	利妥昔单抗对成人ITP患者有效且安全。低剂量利妥昔单抗方案可能是ITP标准剂量方案的有效替代方案,因为它在12个月时显示出相似的CRR、ORR和SRR,并且相对安全,花费较低	系统评价 ^[15]
AAV	2018年	地塞米松联合利妥昔单抗治疗成人ITP可提供更好的长期疗效,且不会增加不良反应的风险	系统评价 ^[16]
	2021年	利妥昔单抗和吗替麦考酚酯治疗ANCA相关性血管炎比环磷酰胺疗效更好,利妥昔单抗在缓解诱导治疗中效果更好,其可成为AAV一线治疗药物	系统评价 ^[17]
	2016年	利妥昔单抗在诱导缓解治疗阶段对AAV基线为复发性疾病具有较高的缓解率,并能有效减少粒细胞减少症的发生,且对难治性GPA的远期缓解率更高;在维持缓解治疗阶段,利妥昔单抗能更有效避免主要复发	系统评价 ^[18]
	2010年	在诱导严重ANCA相关血管炎缓解方面,利妥昔单抗治疗不劣于每天进行环磷酰胺治疗,而且它在复发性疾病的治疗中有可能更优越	RCT ^[19]
	2020年	长疗程(<18个月)使用利妥昔单抗与传统治疗相比可降低AAV复发风险	RCT ^[20]

表5 3个厂家利妥昔单抗安全性评价得分
Table 5 Safety evaluation scores of rituximab from three manufacturers

安全性评分 (20分)	评分标准	得分		
		美罗华®	汉利康®	达伯华®
不良反应分级或CTCAE 分级	症状轻微,无需治疗或CTC1级	7		
	症状较轻,需要干预或CTC2级	6		
	症状明显,需要干预或CTC3级	5	5	5
	症状严重,危及生命或CTC 4~5级,发生率<0.1%	4		
	症状严重,危及生命或CTC 4~5级,发生率0.1%~1%	3		
	症状严重,危及生命或CTC 4~5级,发生率>1%~10%	2		
	症状严重,危及生命或CTC 4~5级,发生率>10%	1		
	特殊人群 (可多选)	儿童可用	2	1
老人可用		1	1	1
孕妇可用		1	0	0
哺乳期妇女可用		1	0	0
肝功能异常可用		1	0.5	0.5
肾功能异常可用		1	0.5	0.5
药物相互作用所致不良 反应	轻中度:一般无需调整用药剂量	3	3	3
	重度:需要调整剂量	2		
	禁忌:禁止在同一时段使用	1		
其他 (可多选)	不良反应均为可逆性	1	0.5	0.5
	无致畸、致癌	1	0.5	0.5
	无特别用药警示	1	0	0
安全性评分合计		12	12	12

表6 利妥昔单抗治疗RA、GPA/MPA、ITP的周期费用
Table 6 Cycle costs of rituximab in treatment of RA, GPA/MPA, and ITP

药品	单价/元(规格)	周期费用/元		
		RA	ITP	AAV
利妥昔单抗(美罗华®)	2 294.44(10 mL:100 mg)	45 888.80	55 066.56	55 066.56
利妥昔单抗(汉利康®)	1 398.00(10 mL:100 mg)	27 960.00	33 552.00	33 552.00
利妥昔单抗(达伯华®)	1 030.00(10 mL:100 mg)	20 600.00	24 720.00	24 720.00

表7 3个厂家利妥昔单抗经济性评价评分
Table 7 Economic evaluation scores of rituximab from three manufacturers

评价维度	RA			ITP			AAV		
	美罗华®	汉利康®	达伯华®	美罗华®	汉利康®	达伯华®	美罗华®	汉利康®	达伯华®
周期治疗费用最低(20分)			20			20			20
周期治疗费用低于中位数(17分)									
周期治疗费用居中(14分)		14			14			14	
周期治疗费用高于中位数(11分)									
周期治疗费用最高(8分)	8			8			8		
总分	8	14	20	8	14	20	8	14	20

保险和生育保险药品目录》(2022年),利妥昔单抗(美罗华®)、利妥昔单抗(汉利康®)、利妥昔单抗(达伯华®)均为乙类医保,国谈药品,有支付限制条件,赋2分。

2.2.2 基本药物 3个来源药物均不在国家基本药物目录中,赋1分。

2.3 药品附加属性

2.3.1 贮藏条件 3个来源药物贮藏条件均为瓶装制剂保存在2~8℃。未稀释的瓶装制剂应避光保存。配制好的本品注射液在室温下保持稳定12h。如配制好的溶液不能立即应用,在未受室温影响的条件下,在冰箱中(2~8℃)可保存24h,3个来源药物均赋1分。

2.3.2 药品有效期 利妥昔单抗(美罗华®)及利妥昔单抗(汉利康®)有效期均为30个月,利妥昔单抗(达伯华®)为36个月,均赋2分。

2.3.3 全球使用情况 利妥昔单抗(美罗华®)在全球150多个国家上市,赋3分;利妥昔单抗(汉利康®)在中国及欧洲上市,赋2分;利妥昔单抗(达伯华®)仅在中国境内上市,赋1分。

2.3.4 生产企业状况 利妥昔单抗(美罗华®)为世界销量前50制药企业(美国制药经理人),赋3分;利妥昔单抗(汉利康®)及利妥昔单抗(达伯华®)均为其他企业,赋1分。

2.4 小结

3个来源利妥昔单抗均可进入医院用药目录,3种利妥昔单抗治疗RA中,汉利康®得分最高为72分,RA可优选汉利康®;3种利妥昔单抗治疗ITP及GPA/MPA中,达伯华®得分最高分别为68分及71分,治疗ITP及GPA/MPA可优选达伯华®,具体得分见表8。

表8 3个厂家利妥昔单抗超说明书用药遴选评价得分
Table 8 Evaluation scores for selection of rituximab beyond instructions for use from three manufacturers

评价维度	RA			ITP			GPA/MPA		
	美罗华®	汉利康®	达伯华®	美罗华®	汉利康®	达伯华®	美罗华®	汉利康®	达伯华®
药学特性	19	17	17	17	15	15	20	18	18
有效性	13	20	13	13	13	13	13	13	13
安全性	12	12	12	12	12	12	12	12	12
经济性	8	14	20	8	14	20	8	14	20
其他属性	12	9	8	12	9	8	12	9	8
总分	64	72	70	62	63	68	65	66	71

3 讨论

利妥昔单抗于2006年在我国正式批准上市,作为一类药物,其除用于说明书批准的淋巴瘤适应症,在临床已广泛用于治疗多种其他疾病^[24];由于生物类似药具有更高的可及性,近年来,生物类似药品类日趋变多,目前我国共有2种利妥昔单抗生物类似药(汉利康[®]、达伯华[®]),因此本研究针对本院利妥昔单抗超说明书用药使用最多的3种疾病RA、ITP、GPA/MPA,进行生物类似药遴选评价。

评估结果显示,根据《中国医疗机构药品遴选指南》,利妥昔单抗(美罗华[®])为原研药品,因此药学特性评分比其余2种生物类似药多2分,而利妥昔单抗(汉利康[®])已批准RA适应症,因此有效性评分中得分最高,3药具有相同的安全性评分,利妥昔单抗(达伯华[®])在经济性评分中得分最高,利妥昔单抗(汉利康[®])次之,利妥昔单抗(美罗华[®])费用最高,得分最低;其他属性中,由于利妥昔单抗(美罗华[®])在全球多个国家上市,生产企业为世界销量前50制药企业,因此得分比国内生物类似药厂家均高,其余得分均相同,综合评价最后得分RA可优选汉利康[®],治疗ITP及GPA/MPA可优选达伯华[®]。

近年市场上可选择的同类药品种越来越多,因此本研究通过快速遴选和评价,为医院用药监管提供依据和方法,然而各医院还需要根据新的临床指南及循证依据的出现,及时更新评价内容。另外,本研究尚存在一定的局限性,2种利妥昔单抗生物类似药(汉利康[®]、达伯华[®])缺乏在RA及GPA/MPA中的体内代谢过程,安全性研究数据较少,然而1项纳入11例RCT研究Meta分析显示利妥昔单抗生物类似药与原研药在RA中具有相似的安全性、有效性及药动学数据^[25];由于其在GPA/MPA中用量为 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,与其在淋巴瘤中用量相同,药理机制均为与B细胞结合发生作用,因此本研究根据其在淋巴瘤中的代谢过程简单外推至RA及GPA/MPA;3种利妥昔单抗在ITP中的药动学及安全性数据及研究尚比较少,未来还需获得更多生物类似药在3种疾病中安全性及药动学数据。经济性评价方面,由于国内利妥昔单抗经济学评价文献多研究其在淋巴瘤中的应用,未能收集到在RA、ITP、GPA/MPA中的评价,因此本研究仅进行药品周期性费用经济学评价,较为简单,未来还需收集更多在此3种疾病中的经济学评价文献,以探讨更合理的评分机制。

本研究对利妥昔单抗原研药及2种生物类似药

进行了遴选量化评估,可作为医院药品目录调整及合理用药的决策依据,同时为未来生物类似药遴选评估提供了参考方法。然而,由于临床指南及循证证据的更新,上述评价结果可能发生变化,需要及时更新,未来还需要探讨合理优化各项评价指标分数,以更加准确地评价药物,为医院药品决策提供更便捷公正有效的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Weiner G J. Rituximab: Mechanism of action [J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 115-123.
- [2] Pescovitz M D. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(5): 859-866.
- [3] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 [J]. *医药导报*, 2020, 39(11):1457-1465
Zhao Z G, Dong Z J, Liu J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions [J]. *Her Med*, 2020, 39(11):1457-1465.
- [4] Fraenkel L, Bathon J M, England B R, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(7): 924-939.
- [5] Neunert C, Terrell D R, Arnold D M, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [6] Chung S A, Langford C A, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1366-1383.
- [7] Shi Y K, Zhang Q Y, Han X H, et al. Phase 1 studies comparing safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of HLX01 (a rituximab biosimilar) to reference rituximab in Chinese patients with CD20-positive B-cell lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(3): 405-416.
- [8] Jiang B, Ke X Y, Zhang Q Y, et al. Pharmacokinetics and safety of IBI₅01 versus rituximab in patients with CD20+ B-cell lymphoma: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 11676.
- [9] Song Y Q, Zhou H, Zhang H L, et al. Efficacy and safety of the biosimilar IBI₅01 plus standard CHOP (I-CHOP) in comparison with rituximab plus CHOP (R-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell

- lymphoma (DLBCL): A randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(4): 1889-1903.
- [10] Isaacs J D, Cohen S B, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A Meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(3): 329-336.
- [11] Wang Z, Bao H W, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Medicine*, 2020, 99(8): e19193.
- [12] Mease P J, Cohen S, Gaylis N B, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: Results from the SUNRISE trial [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(5): 917-927.
- [13] Qu M, Zhou J, Yang S J, et al. Efficacy and safety of rituximab for minors with immune thrombocytopenia: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 300060520962348.
- [14] Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: Results from a prospective phase 2b trial [J]. *Haematologica*, 2020, 106(9): 2449-2457.
- [15] Dong Y, Yue M, Hu M J. The efficacy and safety of different dosages of rituximab for adults with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1-13.
- [16] Wang J, Li Y, Wang C, et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): A Meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-12.
- [17] Lee Y H, Song G G. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, and cyclophosphamide in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 59(10): 645-653.
- [18] 曾玲玲, 胡章学. 利妥昔单抗治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的Meta分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 971-976
- Zeng L L, Hu Z X. Meta-analysis of rituximab in the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2016, 33(6): 971-976.
- [19] Stone J H, Merkel P A, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221-232.
- [20] Pierre Charles, Élodie Perrodeau, Maxime Samson, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): 179-187.
- [21] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients [J]. *Blood*, 2014, 124(22): 3228-3236.
- [22] Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(12): 1314-1324.
- [23] Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2001, 98(4): 952-957.
- [24] 邢进远, 卢晓静, 张旭锋, 等. 某院利妥昔单抗超说明书用药现状及合理性分析 [J]. *中南药学*, 2021, 19(11): 2415-2419
- Xing J Y, Lu X J, Zhang X F, et al. Current situation and rationality of the off-label use of rituximab [J]. *Central South Pharm*, 2021, 19(11): 2415-2419.
- [25] Lee S, Lee H, Kim E. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in rheumatoid arthritis and non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review and Meta-analysis [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(5): 469-483.

[责任编辑 刘东博]