

中、美、日、欧等国家/地区生物类似药监管措施的比较研究

刘聿砚^{1,2*}, 张相林^{2#}(1. 北京大学药学院药事管理和临床药理学系, 北京 100191; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)24-2961-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.24.03

摘要 目的:为我国生物类似药的药政监管提供参考。方法:查阅我国国家药品监督管理局、美国FDA、欧洲药品管理局以及日本药品医疗器械管理局等药政相关监管部门官方网站公布的权威文件,比较其关于生物类似药的定义、有效性、安全性和临床应用等药政监管措施,并对我国生物类似药监管措施的完善提出建议。结果与结论:各国/地区对生物类似药的定义虽然表述形式不同,但均要求生物类似药应与其对应的参照药具有相同的药品质量、安全性和有效性。美国、欧盟和日本均要求企业提供生物类似药和参照药具有前期药学相似性的研究、药理学和毒理学等非临床研究,以及免疫原性、药动学、药效学等临床研究数据;而我国尚未要求生物类似药和参照药在前期药学研究中具有相似性。各国/地区均对生物类似药的适应证外推持支持态度,其中美国和欧盟要求生产企业提供详尽的数据资料;日本只是提到了生物类似药适应证外推的相关概念,但未提及具体的数据要求,我国对生物类似药适应证外推条件的相关表述也不够清晰,其在我国的应用还面临着巨大的挑战。在药物互换性方面,美国虽允许在州法律许可的条件下以具有可互换性的生物类似药替代参照药,但目前尚无相关生物类似药获得批准;欧洲各国对生物类似药的可互换性规定各不相同;而我国和日本在生物类似药的可互换性方面尚无文件明确提及。建议我国在保障生物类似药的有效性和安全性方面应进一步完善比对原则,适当从严要求;在适应证外推领域,应当提出更详尽的数据要求,并需科学评估外推后可能存在的风险;在生物类似药的可互换性方面,建议尝试推行生物类似药的转换原则,但需经医师、药师和患者共同协商后使用,并实时监测用药安全,同时建立完善的可追溯体系来保障患者的用药安全。

关键词 生物类似药;有效性;安全性;适应证外推;可互换性;美国;日本;欧洲

Comparative Study on Regulatory Measures of Biosimilars in China, the United States, Japan and Europe
LIU Yuyan^{1, 2}, ZHANG Xianglin² (1. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

- 业大学,2019.
- [7] 山立威,甘犁,郑涛.公司捐款与经济动机:汶川地震后中国上市公司捐款的实证研究[J].经济研究,2008,43(11):51-61.
- [8] ORACE J. Corporate philanthropy: an analysis of corporate contributions[J]. *J Bus*, 1966, 39(4): 489-489.
- [9] 石磊.企业灾难捐赠的决策模型与效果评估研究[D].合肥:中国科学技术大学,2010.
- [10] 魏学强,云霄,于洋.公司治理结构与企业捐赠:基于2008年度中国A股上市公司数据的实证研究[J].中南财经政法大学研究生学报,2010(4):52-58.
- [11] 霍文健.企业的政府政策了解企业慈善捐赠的影响[D].湘潭:湘潭大学,2019.
- [12] 王秀红,沈世玲.农民工健康信息获取影响因素研究[J].图书情报工作,2020,64(8):103-110.
- [13] 全国人民代表大会.中华人民共和国慈善法[EB/OL]. (2016-03-19) [2020-11-09]. http://www.npc.gov.cn/zgrdw/npc/dbdhhy/12_4/2016-03/21/content_1985714.htm.
- [14] 林润辉,谢宗晓,王兴起,等.制度压力、信息安全合法化与组织绩效:基于中国企业的实证研究[J].管理世界,2016(2):112-127,188.
- [15] 李泽昀.中国情境下奢侈品母品牌价值感知对延伸品购买意愿的影响研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2019.
- [16] PENG DX, LAI F. Using partial least squares in operations management research: a practical guideline and summary of past research[J]. *JOM*, 2012, 30(6): 467-480.
- [17] 张敬文,江晓珊,周海燕.战略性新兴产业技术创新联盟合作伙伴选择研究:基于PLS-SEM模型的实证分析[J].宏观经济研究,2016(5):79-86,159.
- [18] 朱金凤,黄丹丹,张坦.税收优惠政策对企业慈善捐赠的激励效应研究[J].会计之友,2020(15):55-60.
- [19] 蒋蓉,孙圆圆,邵蓉.我国药品患者援助项目实施现状与监管制度分析[J].中国药学杂志,2019,54(19):1626-1630.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 13609897275@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: zryhyzxl@126.com

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-11-11)
(编辑:孙冰)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for drug administration supervision of biosimilars in China. METHODS: Referring to the authoritative documents of the official websites of National Medical Products Administration of China, FDA of the United States, European Drug Administration and Japan's Drug and Medical Devices Agency, and comparing their regulatory measures on the definition, effectiveness, safety and clinical application of biosimilars, the suggestions were put forward for the improvement of regulatory measures of biosimilars in China. RESULTS & CONCLUSIONS: Although the definitions biosimilars in different countries/regions were different, they all required that biosimilars should have the same drug quality, safety and effectiveness as their corresponding reference drugs. The United States, the European Union and Japan enterprises to provide studies on the similarity of early pharmacy, non-clinical studies such as pharmacology and toxicology, and clinical studies on immunogenicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics of biosimilars and reference drugs. However, the similarity between biosimilars and reference drugs had not been required in China. All countries/regions supported the extrapolation of indications of biosimilars. Among which the United States and the European Union required manufacturers to provide detailed data; Japan only mentioned the relevant concepts of indications extrapolation of biosimilars, but did not mention the specific data requirements. The relevant description of the conditions for the extrapolation of biosimilars in China was not clear enough, and its application in China was still facing great challenges. In terms of drug interchangeability, although the United States allowed the use of interchangeable biosimilars to replace reference drugs under the conditions permitted by state laws, no relevant biosimilars had been approved; European countries had different regulations on the interchangeability of biosimilars; but there was no document explicitly mentioned in China and Japan on the interchangeability of biosimilars. It is suggested that the principle of comparison should be further improved and strict requirements should be appropriately enforced in ensuring the effectiveness and safety of biosimilars; in the field of indication extrapolation, more detailed data requirements should be put forward, and the possible risks after extrapolation should be evaluated scientifically; in terms of the interchangeability of biosimilars, it is suggested to try to implement the principle of conversion of biosimilars, but it should be used after consultation among doctors, pharmacists and patients, and drug use safety should be monitored timely. Meanwhile, a sound traceability system should be established to ensure drug safety of patients.

KEYWORDS Biosimilars; Effectiveness; Safety; Indication extrapolation; Interchangeability; The United States; Japan; Europe

自1986年世界上第一个生物治疗性单细胞克隆抗体药物上市以来,生物制剂发展势头迅猛^[1]。与小分子化学药品不同,生物制剂在本质上是由活的有机体所产生的一种复杂大分子产品。随着现代医学科技的发展和临床疾病谱的不断改变,生物制剂已在自身免疫功能性疾病、生长功能障碍、癌症、心血管系统疾病以及遗传疾病等多个领域发挥了重要的治疗作用。但目前大部分生物制剂价格较高,导致相关疾病的医疗成本居高不下,已影响到各国医疗保险的费用控制及卫生财政支出的可持续性^[2]。因此,生物类似药(Biosimilars)便应运而生。生物类似药是生物制剂的类似品,其开发目的主要在于以较低的价格为患者提供与原研生物药或其他参考生物制品无差异性的治疗效果^[3]。随着原研生物药发明专利和知识产权到期,越来越多的企业开始致力于价格相对低廉的生物类似药的研发,以期使得医疗费用支付者及患者等能够从更多的治疗选择中获益。2006年,欧盟批准了第一个生物类似药,标志着生物类似药正式进入市场发展阶段^[4]。2009年,美国国会根据《生物制品价格竞争和创新法案》(*The Biologics Price Competition and Innovation Act*)为生物制品创建了一个简化的审批许可途径,以节省审批成本,方便生物类似药的快速上市,为患者提供更多的治疗选择^[5]。我国国家食品药品监督管理总局在2015年发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[6],并于2019年2月批准了我国自

主研发的第一个生物类似药——上海复宏汉霖生物制药有限公司研制的利妥昔单抗注射液(商品名:汉利康)的上市注册申请^[7]。2020年7月29日,上海复宏汉霖生物制药有限公司联合英国 Accord Healthcare 公司宣布,欧洲联盟委员会(EC)已批准上述2家生产的曲妥珠单抗在欧盟上市,成为首个登陆欧洲市场的“中国籍”单抗生物类似药^[8],标志着我国生物类似药正式迈向国际化。为应对我国生物类似药强劲的发展势头,进一步规范管理生物类似药的生产 and 应用,国家药品监督管理局药品审评中心在2020年先后发布了公开征求利妥昔单抗、阿达木单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、地舒单抗等临床试验指导原则的意见通知^[9]。可见,如何有效保障生物类似药的临床应用、监管和发展已成我国国家监管机构密切关注的一个热点。基于此,本研究通过查阅我国国家药品监督管理局、美国FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)以及日本药品医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)等药政相关监管部门官方网站公布的权威文件,比较其关于生物类似药的定义、有效性、安全性和临床应用等药政监管措施,并对我国生物类似药监管措施的完善提出建议,为我国该类药品的药政监管提供参考。

1 不同国家和地区对生物类似药的相关定义比较

根据我国《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[6]的相关规定,“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参照药具有相似性的治疗用生物制品。参照药是指已获批准注册的,在生物类似药研发过程中与之进行比对试验研究用的产品,包括生产用的或由成品中提取的活性成分,通常为原研产品”。美国FDA定义为,生物类似药是一种与FDA批准的现有参照药高度相似且无临床差异性的生物产品^[10]。而欧盟认为,生物类似药是一种与另一种已获批准的生物药品(“参照药”)高度相似的生物药品^[11]。日本发布的《关于生物类似药的有效性、安全性和质量保证指南》(Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics)则认为,生物类似药是由不同企业生产的、与已获批准的参考原研药具有可比性、同质/同效的生物技术药品^[12]。此外,美国、欧盟、日本均无有关参照药的明确定义,但均说明其为已上市的原研生物药品。

我国关于生物类似药的定义明确要求了其产品质量、安全性和有效性应与参照药具有相似性,并应通过相关比对实验予以验证。美国则要求生物类似药应与已获FDA批准的生物药品进行比较,同时两者需要高度相似,且无临床疗效的差异性。其中,“高度相似”是指生物类似药与参照药在结构和功能上均相似;“无临床疗效的差异性”包括生物类似药的安全性、纯度和效力等方面与参照药均没有临床意义上的差异。欧盟关于生物类似药的定义要求与已批准的生物药品高度相似,包括具有相同的药品质量、安全性和有效性;而日本则强调了与参考原研药相比具有可比性,且应同质、同效。由此可见,上述国家和地区对生物类似药的定义虽然表述形式不同,但所表达的内容均相似,均要求生物类似药应与其对应的参照药具有相同的药品质量、安全性和有效性。

2 不同国家和地区对于生物类似药有效性和安全性的要求比较

根据上述定义,生产企业需要保证生物类似药与已经上市的参照药具有高度相似性和临床无差异性,但生物类似药和其他传统的生物药品一样,其自身具有一定的免疫原性,因而容易引发患者不良反应^[13]。因此,各国/地区的相关药品监管部门均要求生物类似药的生产企业需要提供相关试验数据来保障其有效性和安全性。

我国《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[6]指出,为保障生物类似药的有效性和安全性,生物类似药的研发需要进行的研究主要包括非临床研究和临床研究。非临床研究主要包括前期的药学研究以及药效学、药动学、免疫原性的研究,其中前期的药学研究主要包括质量研究、理化性质、生物学活性测定、免疫学特性研究等;而临床研究主要包括临床的药动学、药效学、药理学研究以及对应的有效性和安全性比对试验研究。美国FDA也认为需要进行非临床研究和临床研究,

非临床研究主要包括验证生物类似药与其对应的参照药具有相似性的研究以及药理学研究、毒理学评估等,其中证明两者相似性的研究需要证明两种药物的纯度、化学特性和生物活性均相似;临床研究包括生物类似药用于人体时的免疫原性、药动学、药效学信息,以及保障生物类似药的安全性、效力的临床研究和两者的临床比对试验研究^[10]。欧盟EMA认为,需要进行的研究包括药学质量研究、药理学研究、毒理学评估等非临床研究,以及免疫原性、药动学、药效学、安全性、有效性对比临床研究等;此外,欧盟还特别颁布了针对不同类型的生物类似药的非临床和临床研究指南,以及针对促红细胞生成素、生长激素、干扰素、胰岛素和生长因子等生物类似药的研发指南,旨在为相关研发企业提供指导和参考^[11]。日本PMDA发布的《关于生物类似药的有效性、安全性和质量保证指南》^[12]则认为,研发企业需要提供生物类似药的药学质量研究、药理学研究、毒理学评估等非临床研究,以及药动学、药效学和免疫原性对比的研究等。

由此可见,美国、欧盟和日本均要求企业提供生物类似药和参照药对比的药理学和毒理学等非临床研究,以及免疫原性、药动学、药效学等临床研究数据,而我国尚未要求生物类似药和参照药在前期药学研究中具有相似性。

3 不同国家和地区对于生物类似药适应证外推情况的规定比较

在满足了有效性和安全性的基础上,如果在某种适应证的应用上已有大量的研究数据证实生物类似药与参照药相似,那么则可以考虑将该生物类似药的该适应证外推到对应参照药的其他适应证上,这种情况被称为“适应证外推(Extrapolation)”^[14]。适应证外推对于简化生物类似药的使用许可申报程序来说是有益的,此举不仅能够节约研发成本,而且还能加快药物的审批、扩大用药范围。但适应证外推因没有经过严格的临床资料分析论证,因此各国/地区对于生物类似药适应证外推仍然是较为慎重的,也作了较为详细的规定。

我国《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》指出:(1)如果适应证之间的病理机制和受体(靶点)相同,比对试验研究证实临床相似的,可以考虑将生物类似药的适应证外推至参照药的其他适应证,但需评估药物在外推适应证中应用时的安全性和免疫原性;(2)若临床相关的病理机制和/或有关受体(靶点)不同则不可以进行外推;(3)适应证外推需根据不同产品的特点进行个案化考虑,不同合并疾病人群、不同药物推荐剂量等情况下应慎重进行适应证外推^[6]。美国FDA要求研发企业在提出适应证外推申请时需要提供如下材料:(1)生物类似药的所有临床应用数据;(2)经FDA批准的参照药的其他适应证的安全性和有效性的研究数

据;(3)参照药的每种适应证的作用机制和相关靶点的研究数据;(4)参照药在其每个被批准的适应证中应用的药动学、药效学、安全性和免疫原性的循证医学证据。相关资料提交之后,FDA会对上述所有资料进行评估,以判断生物类似药和参照药之间是否存在差异,如果没有相关差异则批准对其他未经研究的适应证进行外推,否则不予批准^[10]。欧盟EMA则规定:(1)企业需要提供生物类似药的作用机制研究,其作用机制和靶点在原有适应证和外推的适应证中都应该相同;(2)如果生物类似药与参照药的作用机制不同,则需要提供更多的非临床和临床数据以证明生物类似药的有效性和安全性;(3)还需要提交生物类似药与参照药在关键适应证中的临床疗效是否存在潜在差异、同一种药物在不同临床应用领域中是否存在差异、药品适应证外推的安全性和免疫原性等相关数据^[11]。日本PMDA则提出:(1)如果生物类似药的一种适应证已被证实与参照药相似,并且具有相同的药理作用和有效性,则可以考虑将该生物类似药外推到参照药的其他适应证;(2)但外推适应证仅限于参照药的适应证而不适用于其他药物的类似适应证,如果相关的适应证作用机制不同或作用机制尚不清楚则不能进行外推^[12]。

总体来说,各个国家和地区均对生物类似药的适应证外推支持态度,美国FDA要求生物类似药的生产企业需要提供充分、足量的临床数据来保证生物类似药的安全性和有效性,但并没有提到靶点不同时是否可进行适应证外推。欧洲是率先使用生物类似药的地区,对生物类似药适应证外推的要求也最为详尽,除要求企业需要提供常规的临床数据外,欧盟EMA还要求企业提供生物类似药与参照药在关键适应证中的临床疗效是否存在潜在差异、同一种药物在不同临床应用领域中是否存在差异的相关证据;除此之外,EMA还提到在生物类似药的机制/靶点与参照药不同的情况下也存在适应证外推被批准的可能性。而日本只是提到了生物类似药适应证外推的相关概念,但未提及具体的数据要求。我国对生物类似药适应证外推条件的表述还不够清晰,因适应证的外推需要进行非常复杂的相关机制/靶点的研究,并需要谨慎评估外推后所带来的临床风险和社会影响,其在我国的应用还面临着巨大的挑战。

4 不同国家和地区对于生物类似药可互换性情况的规定比较

生物类似药的可互换性(Interchangeability)是指用一种药品替代另一种具有相同临床效果药品的可能性,一般是指生物类似药和参照药或者生物类似药之间的相互转换^[13]。生物类似药替代或转换的关键在于其与参照药之间适应证的相似程度,两者的适应证越相同,两者越有可能替换。生物类似药的转换问题主要在于转换后患者的安全性和临床疗效是否存在差异,因此需

要企业提供相应的试验数据来证明转换后的有效性和安全性。当生物类似药的适应证与参照药几乎完全相同时,则可以在生物类似药和参照药之间相互转换,这种情况叫作“替代(Substitution)”,也包括生物类似药之间的相互转换;生物类似药的适应证与参照药部分相同的时候,则需要在医师监管下进行“转换(Switching)”。生物类似药如果具有可互换性,那么从经济学角度来说可以降低临床的治疗成本,从而提高患者对生物类似药的使用意愿和可及性,一定程度上加快了生物类似药的发展。在欧洲一些国家进行生物类似药的转换需要医师开具处方,并且需要监测药物转换所带来的风险,从而保证用药可追溯,以保障患者的疗效及安全性;而也有一些欧洲国家(如芬兰等)规定,只要有卫生保健专业人员的监督并且具有可追溯性的文件记录就可以进行生物类似药和参照药之间的相互转换,主治医师一般是生物类似药转换的发起者和监督者,药物转换需要患者知情同意并应及时记录用药信息^[14]。在美国,药剂师在州法律允许的条件下可以用具有可互换性的生物类似药替代参照药。但美国目前尚无具有可互换性的生物类似药获得批准,一旦有上述药品被FDA批准,药剂师便可以将两种药物进行替换^[15];同时,美国FDA规定药品可互换性申请应包括转换研究或一种或多种适应证使用条件下的研究数据,以评估产品替代或转换的安全性和效力下降的风险;可互换性所需的数据也应根据产品的复杂性、参考产品的适应证和免疫系统并发症发生的可能性等因素确定^[16]。而我国和日本在生物类似药的可互换性(包括替代和转换)方面尚无文件明确提及。

5 讨论

生物类似药是最近几年发展较快的一类药物,欧美发达国家和地区有关生物类似药研发、生产、临床应用的相关技术、指南和法规等都比较完善;而我国有关生物类似药的研发和监管工作起步稍微较晚,虽然国家食品药品监督管理总局在2015年出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》,但还有一些不完备的地方。

5.1 完善比对原则,保障生物类似药的有效性和安全性

我国《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》虽为开展生物类似药的评价与管理提供了基本原则,但与其他发达国家和地区相比,我国对生物类似药有效性和安全性的要求相对较为宽松。我国规定,如果企业提供的非临床研究结果显示两者无差异或差异很小的,可仅开展药效学、药动学和免疫原性的比对试验研究,在临床研究中如果前期非临床研究结果证明两者无差异或差异很小,且临床药理学比对试验研究结果也相似时,则不必开展进一步的临床安全有效性比对试验研究;而其他国家和地区虽对药品申报注册程序进行了简化,但在保障药品的有效性和安全性等方面并没有降

低要求,对于相关研究的要求仍非常详尽。建议我国可参照发达国家或地区的相关规定,适当从严要求,从而保障我国生物类似药的有效性和安全性,保障患者的健康权益。

5.2 引入适应证外推原则,加强生物类似药的监管

生物类似药的研发过程如果全面依照比对原则,会导致其研发周期过长和成本过高,既不利于调动企业研发的积极性,也不利于提升生物药品的可及性。因此,不少发达国家和地区引入了适应证外推原则,在保障生物类似药有效性和安全性的同时,提高了生物类似药的上市效率,提升了企业研发的积极性和国际竞争力。适应证外推不能仅仅依靠一项研究的适应证数据就可以支持在未研究的适应证中进行外推,企业必须提供充分的研究数据来支持外推,并需要评估外推后所带来的风险。我国可参照相关国家和地区的有益经验,尝试对具备条件的生物类似药进行适应证外推的探索。

5.3 尝试转换原则,完善生物类似药的可追溯体系

目前,我国尚未出台有关生物类似药可互换性的相关规定。在未来,生物类似药的数量和种类会越来越多,建议我国可以尝试推行生物类似药的转换原则,但必须经过医师、药师和患者共同协商后使用,并实时监测用药安全、定期随访,降低药品不良反应和用药风险,保障患者的用药安全。因此,我国药品监管部门应当尽快建立生物类似药的独立管理体系,追溯生物类似药的使用记录,重视生物类似药的不良反应,保障用药的有效性和安全性;同时,应当建立起大规模信息化、计算机化的数据采集和监控系统,从而保障患者的用药安全。

6 结语

生物类似药是最近几年来发展比较快的药物之一,目前我国生物类似药的研发和临床应用都进入了高速发展的阶段。相关部门应尽快出台生物类似药的监管措施,医师和药师等医药工作者在使用生物类似药的同时,需要密切关注生物类似药的安全性,保证生物类似药的有效性,从而保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 赵琳. 欧美生物类似药市场及其竞争状况[N]. 中国医药报, 2019-11-25(004).

[2] FDA. *Biosimilars are safe, effective treatment options*[EB/OL]. (2018-09-06) [2019-08-26]. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>.

[3] CALO-FERNÁNDEZ B, MARTÍNEZ-HURTADO JL. *Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market*[J]. *Pharmaceuticals: Basel*, 2012, 5(12): 1393-1408.

[4] EMA. *Guideline on similar biological medicinal products*[EB/OL]. (2005-10-30) [2019-09-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.

[5] HHS, FDA, CDER, et al. *Biosimilarity biosimilars: additional questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 guidance for industry*[EB/OL]. (2015-05) [2019-09-16]. http://pharma-bio.com/wp-content/uploads/2015/06/FDA_Biosimilars_Q&A.pdf.

[6] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则: 试行[EB/OL]. (2015-02-28) [2019-08-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.

[7] 国家药品监督管理局. 首个国产生物类似药利妥昔单抗获批上市[EB/OL]. (2019-02-25) [2019-08-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/335194.html>.

[8] 陈舒婷. 复星医药拆分子公司上市的动因及效果研究[D]. 厦门: 华侨大学, 2020.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《贝伐珠单抗注射液生物类似药临床试验技术指导原则》的通告[EB/OL]. [2020-08-03]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=d6ea44de804de759>.

[10] FDA. *Biosimilar and interchangeable products*[EB/OL]. (2018-09-06) [2019-08-26]. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>.

[11] EMA. *Biosimilar medicines: overview*[EB/OL]. (2005-10-30) [2019-09-05]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>.

[12] PMDA. *Guideline for the quality, safety, and efficacy assurance of follow-on biologics* [EB/OL]. (2009-03-04) [2013-04-19]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>.

[13] SCHERNTHANER G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins[J]. *Diabetes Care*, 1993, 16(S3): S155-S165.

[14] 里扎·阿德列提别克, 蒋蓉, 邵蓉. 欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1361-1366.

[15] 张彦彦, 王晓东, 沈梦娟, 等. 各国生物类似药沟通交流机制及生物类似药可互换性对比研究及建议[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 916-920.

[16] 刘培英, 黄文慧, 田少雷. 对美国食品和药物管理局生物类似药可互换性概念和要求的解读[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(2): 95-98.

(收稿日期: 2020-03-04 修回日期: 2020-11-19)

(编辑: 孙冰)