

欧盟生物类似药临床使用激励及风险管理措施分析

蒋蓉,董心月,邵蓉* (中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198)

摘要:目的 欧盟对生物类似药的监管秉承科学合理原则,其不仅在上市审批方面出台了大量法律法规和政策指南,也在临床使用和风险监测方面做出了巨大努力,笔者希望借鉴欧盟经验为我国生物类似药的监督和管理提供参考。方法 通过资料汇总及制度比较对欧盟各国生物类似药的临床使用激励措施及上市后风险监测与控制政策进行详细描述与分析。结果 发现欧盟各国在完善监管制度和政策的背景之下,一方面鼓励生物类似药产业的蓬勃发展、另一方面严控药物的安全有效和临床风险。结论 我国可借鉴欧盟经验,通过完善定价报销、临床替代等政策鼓励生物类似药的研发与上市,同时也应当关注生物类似药的特殊性,保证风险可控和药品安全有效。

关键词: 欧盟;生物类似药;使用激励;风险控制;药物警戒

doi:10.11669/cpj.2019.22.015 中图分类号:R951 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)22-1895-06

Analysis on the Policy Measures of Clinical Use Incentives and Risk Control for Biosimilars in the European Union

JIANG Rong, DONG Xin-yue, SHAO Rong* (*The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE The supervision of biosimilars in EU is based on scientific and reasonable principles. It not only had lots of laws, regulations and policy guidelines on marketing approval, but also made great efforts in clinical use and risk monitoring. To provide reference for the supervision and management of biosimilars in China. **METHODS** Through the data summary and system comparison, the article described and analyzed the clinical use incentives and post-marketing risk control policies of biosimilars in EU countries. **RESULTS** It is found that under the background of perfecting the regulatory systems and policies, EU countries encourage the vigorous development of the biosimilar industry and strictly control the drugs' safety, effectiveness and clinical risks. **CONCLUSION** China could learn from the EU experience, encourage the development of biosimilars by improving pricing, reimbursement, clinical substitution and other policies. At the same time, we should also pay attention to the specificity of biosimilars, ensure that clinical risks are controllable and drugs are safe and effective.

KEY WORDS: European Union; biosimilars; clinical use incentives; riskcontrol; pharmacovigilance

生物类似药是指与已批准的参比生物治疗药在质量、安全性和有效性方面均相似的生物治疗产品^[1]。生物药相对分子质量大、结构具有高度复杂性,尤其是抗体类生物药,由于具有各种异质性,结构表征、翻译后的修饰、生产工艺、质量标准的微小区别都可能使其类似药与原研药间产生差异。同时,也正因为存在如上特点,生物类似药无法与其原研药达到完全一致,只能实现结构的高度相似或相近^[2]。因此,各国对生物类似药的临床应用管控较为严格,以防止出现由于与原研药的差异而发生不可预知风险。但同时,生物类似药的价格优势及其研发生产过程中有可能促成的

风险效益优化,又使得监管部门在严格监管的同时激励其应用和发展。

欧盟是最早批准生物类似药的地区,随着其注册审评领域政策的日趋完善,各成员国逐渐重视并完善上市后临床使用与监管要求。很多国家为鼓励生物类似药的临床使用、节约医疗卫生费用,出台了一系列的生物类似药临床使用激励措施,如医保报销激励政策、医师和患者教育、纳入配额限制范畴等等。此外,考虑到生物类似药的特殊性,部分成员国出台政策指南对其临床应用风险、真实世界研究、药物警戒等问题进行规定和管理。

基金项目: 国家社会科学基金重大项目资助(15ZDB167);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目资助(CPU2018GY39);中国药科大学基本科研业务费项目资助(2632019PY08)

作者简介: 蒋蓉,女,讲师,博士研究生 研究方向:医药政策与法规
Tel: (025)86185287 E-mail: shaorong118@163.com

* **通讯作者:** 邵蓉,女,教授,博士生导师 研究方向:医药政策与法规

1 欧盟生物类似药上市情况

1.1 审评要求

欧盟从2003年开始对生物类似药注册审评进行立法,至今分别针对药物质量、临床和非临床研究、不同类别产品开发原则、生产技术、可比性研究等细分领域出台了系列指令、指南和报告(表1)。依据2001/83/EC指令 Article 10(4),生物类似药必须执行比较性研究(comparability studies)来证实与参比原研药的相似性。对于临床前与临床资料可依个案适度减免。但若所提交的信息不能够完全展示两种生物药产品在性质上的相似性,则应提供额外补充数据,尤其是在毒理学及临床使用方面的数据。命名方面,欧盟对生物类似药授予了与原研药完全相同的通用名。

1.2 审评情况

欧盟第一批生物类似药于2006年获得批准和许可。至2018年年底,欧盟共批准51个生物类似药(图1)。其中,单抗药物类似药最多,包括利妥昔单抗、阿达木单抗、贝伐单抗、曲妥珠单抗共17个类似药。这与近年来单抗药物在抗肿瘤治疗中突出表

现有密切联系。

2 欧盟生物类似药临床使用激励措施

2.1 处方建议

Pawel Kawalec 等^[3]学者认为,生物类似药的引入增加了可用治疗方案的数量,扩大了医师与患者的选择范围。但是,如何规范临床使用,确保患者用药安全,不同成员国采取了不同措施。例如,捷克、爱沙尼亚、拉脱维亚、波兰、塞尔维亚和土耳其在内的成员国(近50%)在法律层面出台生物类似药替代使用的官方指南,明确替代使用的要求及注意事项,如是否可以在药房层面进行替代使用、是否能够为已经使用过一段时间原研生物药的患者替代适用类似药、是否能够不经医师与患者的协商程序自动将原研药替换为类似药等。其余很多国家的指南则由医师协会、第三方公共卫生管理机构制定。

从处方管理的角度,约一半成员国制定了针对医生开具生物类似药处方的建议措施。意大利药品管理局(Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)在其公开文件中指出,如果生物类似药具有经济优势,

表1 欧盟生物类似药注册审评指南体系

类型	生效时间	名称
总体指南	2014年12月1日	《含有生物技术衍生蛋白为活性成分的生物类似药:质量部分(修订版)》
	2015年4月30日	《生物类似物指南(修订版)》
	2015年7月1日	《含有生物技术衍生蛋白为活性成分的生物类似药:非临床和临床部分(修订版)》
特定产品指南	2006年6月1日	《含有重组粒细胞集落刺激因子的生物类似药指南(含有生物技术衍生蛋白作为活性物质的生物类似药:非临床和临床问题的附件)》
	2012年12月1日	《含单克隆抗体的生物类似药:非临床和临床相关问题》
	2013年9月1日	《含有重组干扰素 β 的生物类似药的非临床和临床开发指南》
	2013年9月1日	《含有重组尿促卵泡素的生物类似药指南》
	2015年9月1日	《含有重组人胰岛素和胰岛素类似物的生物类似药非临床和临床开发指南(修订版)》
	2017年6月1日	《含低相对分子质量肝素的生物类似药非临床和临床指南(修订版)》
	2019年1月1日	《含有生长激素的生物类似药(含有生物技术衍生蛋白作为活性物质的生物类似药指南的附件:非临床和临床问题)》
其他相关指南	2019年1月1日	《含有重组促红细胞生成素的类似医药产品指南(修订版)》
	2007年11月1日	《生产技术衍生的医药产品在制造过程发生变化后的可比性:非临床和临床问题》
	2005年6月1日	《ICH Q5E——生物技术/生物药品在制造过程中可能发生变化的可比性研究》
	2017年12月1日	《生物技术衍生的治疗蛋白的免疫原性评估(修订版)》
	2012年12月1日	《用于体内临床应用的单克隆抗体的免疫原性评估》

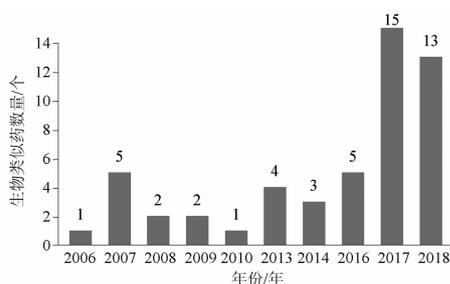


图1 欧盟各年生物类似药上市数量

应作为诊疗用药的首选,医师应建议患者特别是未接受过治疗的患者使用类似药^[4]。英国和德国则通过制定协议的方式鼓励临床医师向患者开出生物类似药处方,并且会对采用最有价值药物(包括生物类似药)的医生给予绩效或荣誉等奖励^[5-6]。挪威要求医生除临床特殊原因外,必须根据药品招标价格排序选用最便宜的药品,生物类似药一般被要求优先选用^[7]。比利时为门诊治疗医师设定了处

方目标,即尽量开具低成本药物——如果报销价格相对于参考品价格降低 15%,则被认为是低成本药物,而生物类似药在欧盟地区的定价一般可以达到要求^[8-10]。

同时,几乎所有欧盟国家均针对生物类似药的使用和激励向临床医师开展培训和教育,其主要目的为在尝试新治疗产品、推动类似药产业发展的同时,最大限度地提高药品可及性、节省政府基金支出。

2.2 医保报销

在报销准入方面,部分成员国对生物类似药开辟了“绿色通道”,如匈牙利规定生物类似药的医保准入程序可以适当简化,在标准程序下通常需要 90 d 才能作出报销决定,而简化程序只需要 60 d;斯洛伐克、立陶宛、波兰、捷克等国家则规定原研生物药已在报销目录中时,生物类似药无需再提供完整的卫生技术评估(HTA)文件。

报销比例方面,爱沙尼亚、克罗地亚、波兰、斯洛伐克等国的生物类似药报销比例均在 75%~100% 之间,部分品种如非格司亭、依那西普、甘精胰岛素等生物类似药的报销比例甚至可以达到 100%。

2.3 配额限制

配额限制是通过限定医生处方中仿制药的比例或限制处方的平均费用来控制医疗费用和不必要的基金支出,是欧盟成员国普遍采取的控费措施^[11]。在丹麦、拉脱维亚和立陶宛,强制实施配额限制;在德国、塞浦路斯、希腊和意大利则以建议为主。虽然生物类似药与化学仿制药存在差异,但一样被纳入配额限制政策管理。甚至在丹麦,配额限制的重点就是鼓励生物类似药的使用。

配额限制要求中,多数成员国将仿制药(包括生物类似药)处方比例确定在 20%。以法国为例,其在此基础上对部分生物类似药作出了明确说明。2016 年在提供基于实现公共卫生目标的特定补充报酬的公约范围内(公共卫生对象再保险公约,ROSP),鼓励医师在门诊护理中至少开出 20% 甘精胰岛素生物类似药^[12]。比利时也制定了类似的要求,在制药行业与患者的“未来契约(2017)”^[13]中鼓励医生为未经治疗的患者开具至少 20% 的生物类似药。

3 欧盟生物类似药的风险管理措施

3.1 药物警戒

由于生物类似药的特殊性,欧盟药物警戒立法

规定(EU No 1235/2010)和指南(2010/84/EU)中提出了针对其的单独说明^[14],即对免疫原性、可追溯性、信号管理等内容提出了更高要求,所有欧盟成员国都必须确保能够识别和追踪生物药的上市后使用情况,部分国家的个体法律和行政命令中也对生物类似药的上市后再评价有特殊规定。

同时,欧洲药品管理局(EMA)于 2016 年发布了一个针对生物药的新 GVP 模块(EMA/168402/2014)^[15],对生物类似药进行了明确界定,表示其应当在质量特征、生物活性、安全性和功效方面与参比原研药具有相似性。各部分包括第一部分 P. II. A、第二部分 P. II. B 和第三部分 P. II. C 除对生物药的一般规定外,还有对生物类似药的特殊规定,生物类似药企业均应当遵循,如类似药的追溯与评估要贯穿全生命周期、分阶段持续进行;要充分调查怀疑具有免疫原性的任何新临床风险并确定风险最小化或消除可能性;上报参考品与类似药间的任何重要差异并由专家做出评估等(表 2)。

此外,与大多数以前批准的生物制剂一样,生物类似药需要进行有计划的、持续进行的比较试验和深入研究。从药物警戒相关的一系列规定及要求中可以看出,欧盟在鼓励生物类似药研发与使用的同时,对其临床安全性、有效性和潜在风险都进行了良好监测与管理。

3.2 真实世界研究

在欧盟,很多生物类似药真实世界研究正在同时开展,希望获得其是否可以转换使用、替代使用,是否存在风险的证据,以便为临床使用提供科学依据。欧洲各国也相继出台政策文件以呼吁和指导生物类似药真实世界临床应用研究的开展(表 3)。

Anna La Noce 等^[16]研究者对欧盟地区的观察性研究进行总结发现,截至 2017 年 6 月,保守估计总共至少有 50 项研究(27 项观察性研究)发布了生物类似药替代使用情况与结论(表 4)。总的来说,虽然未报告严重不良反应和安全性问题,但生物类似药与原研药之间仍存在差异,有的体现在功效上、有的体现在药品体内保留率上,也有患者中途退出、返回使用原研生物药的例子。

以挪威政府支持的 NOR-SWITCH^[16-17]研究为例,2014 年 10 月 24 日至 2015 年 7 月 8 日,该研究纳入了近 500 名患有炎症性疾病的患者,分为使用原研 Remicade 和生物类似药 Remsima 两组,结果证明在 1 年后控制疾病恶化方面类似药不劣于参照品,且未出现任何显著的安全性问题。同样

表2 欧盟生物类似药药物警戒模块内容

模块	内容	具体规定
P. II A 介绍	P. II A. 1 生物药物警戒特殊规定	P. II A. 1. 1 免疫原性 P. II A. 1. 2 生产制造过程的变更 P. II A. 1. 3 稳定性和冷链管理 P. II A. 1. 4 产品可追溯性
P. II B 监测框架和生产过程	P. II B. 1 风险管理系统 P. II B. 1. 1 风险管理计划内容:除非另有说明,类似药的安全性信息应保证与参考品相同 P. II B. 1. 2 生产过程变更致风险管理计划更新 P. II B. 2 上市后管理和报告不良反应 P. II B. 3 定期安全更新报告(PSUR);P. II B. 3. 1 PSUR 部分“预计使用和使用模式”;P. II B. 3. 2 PSUR 部分“信号概述:新的、持续的或已关闭的”、“信号和风险评估” P. II B. 4 信号管理 P. II B. 5 额外监测 P. II B. 6 安全沟通	生物类似药批准后须分阶段持续密切监测其临床安全性,包括持续效益风险评估 评估生物类似药整个生命周期,有时可追溯到使用地点和具体患者 P. II B. 1. 1 RMP 第一部分“产品概述” P. II B. 1. 1. 2 RMP 第二部分“安全规范”;P. II B. 1. 1. 2. 1 RMP 模块 SVII“已识别和潜在风险”、RMP 模块 SVIII“安全问题摘要”;P. II B. 1. 1. 2. 2 RMP 模块 SVI“欧盟安全规范额外要求” P. II B. 1. 1. 3 RMP 第三部分“药物警戒计划”;P. II B. 1. 1. 3. 1 RMP 第三部分“常规药物警戒活动”;P. II B. 1. 1. 3. 2 RMP 第三部分“额外的药物警戒活动” P. II B. 1. 1. 4 冷链管理第五部分“风险最小化措施” P. II B. 1. 2. 1 生产过程变更的潜在影响 P. II B. 1. 2. 2 风险分析 P. II B. 1. 2. 3 生产过程变更风险管理计划 与参考品相比,生物类似药不良反应的严重性、频率及可比性研究中发现的不确定性风险或缺失信息应包括在 RMP 中,并评估是否需额外药物警戒*或风险最小化措施;充分调查怀疑具有免疫原性的任何新临床风险,确定风险是否产生于特定产品或批次,并评估其根本原因,以确定风险最小化或消除可能性
P. II C 欧盟药物警戒网络的运作	P. II C. 1 角色和责任 P. II C. 1. 1 欧盟的营销授权持有人和申请人 P. II C. 1. 1. 1 风险管理计划(RMP) P. II C. 1. 1. 2 报告不良反应和风险信号管理 P. II C. 1. 1. 3 定期安全性更新报告(PSUR) P. II C. 1. 1. 4 额外监测 P. II C. 1. 1. 5 安全沟通 P. II C. 1. 2 成员国当局 P. II C. 1. 2. 1 RMP P. II C. 1. 2. 2 报告不良反应 P. II C. 1. 2. 3 PSUR P. II C. 1. 3 欧洲药品管理局 P. II C. 1. 3. 1 药物警戒风险评估委员会 P. II C. 2 关于欧盟生物制品的安全性沟通	生物类似药:上报参考品与类似药间的任何重要差异;根据成员国关于生物类似药可互换性和可替代性的不同规定,安全性沟通中的操作细节允许有所不同,但同时也要保持欧盟成员国科学利益-风险信息整体一致性

注:对于额外监测的生物类似药,欧盟要求在其包装小册子上标注倒三角符号(黑色),以表明此生物类似药纳入额外监测范畴,应当引起特殊注意和警戒。同时,药剂师应明确黑色倒三角“▼”的含义,知晓这是生物药风险管理计划中的一部分,并且明晰保证可追溯性是强制性要求。额外监测的生物类似药会定期公布在额外监测药品清单中,清单会实时更新并挂在官网上

是该药物的研究,2016年在丹麦,超过800名患有炎性关节炎并接受英夫利昔单抗稳定治疗的患者从原研药转为生物类似药,结果发现1年后对疾病活动的应答情况原研药较优,效用保留率类似药略低于 Remicade,分别为 83.4% 和 86.8% ($P = 0.03$),此外约有一半患者选择了退出,原因是药品效果不佳。

上述发现表明,在由原研药转向生物类似药进行治疗后,容易出现更高的停药率。这一现象需进一步确认和研究可能的原因。很多学者表

示,由于观察到的大多数患者是由于缺乏疗效或主观抱怨其不良反应而停止使用类似药(并未表现出疾病恶化或特定安全性问题),因此其认为这种现象属于 Nocebo 效应,即当患者对治疗持有负面情绪时,易导致治疗结果失败或出现无法解释的恶化情况。

4 对我国生物类似药管理的启示与建议

2019年2月,复宏汉霖(全称:上海复宏汉霖生物技术股份有限公司)的利妥昔单抗生物类似药

表3 欧洲各国生物类似药真实世界临床应用研究的政策举例

国家	政策文件	具体规定
欧盟	《Guideline on Similar Biological Medicinal Products》	鼓励生物类似药的真正世界临床研究和应用,做好药物警戒工作
荷兰	《Biosimilar Medicinal Product》	在真正世界临床应用中,对生物类似药进行充分监测且患者了解情况的前提下,可将一种生物类似药替代原研生物药
法国	《2014 Social Security Financing Law》	基于真实世界的证据决定生物类似药的转换立场,且对生物类似药的临床治疗进行持续的密切监控
英国	NHS England (2015):《What is a biosimilar medicine?》;EMA (2017):《Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals》;PrescQIPP (2015):《Bulletin 111: An introduction to biosimilars》	前期临床试验具有局限性,无法真实反映真实世界应用情况,应当对生物类似药进行上市后的追踪和真实世界研究

表4 欧盟生物类似药观察性研究数据^[16](部分)

发生地	患者情况	研究结论	患者退出情况	其他
瑞典	使用依那西普类似药 Benepali 治疗的 >5 000 名风湿病患者	患者病情无整体恶化	11% 患者转回原研药 Enbrel 使用;后期仍有患者中断治疗,并在某些情况下返回使用原研药	结果统计节点为中位时间 55 d 后
丹麦	>800 名患者列入类似药治疗组	1 年后效用保持率类似药略低于 Remicade	约有一半患者退出,原因是药品效果不佳	随访 >1 年
挪威	500 名患者(16 名银屑病关节炎患者和 77 名克罗恩病患者)	1 年后疾病恶化方面类似药不劣于参照品,且未出现显著安全性问题	两组停药率均为 4%,主要原因是不良事件	随机分配,持续 52 周
英国	260 名 Remicade 治疗患者转为 Remsima	随访 34 周,未发现安全性参数显著变化	18% 患者由于缺乏疗效停止使用 Remsima	前瞻性观察性研究
荷兰	192 例 Remicade 使用患者转为使用类似药	6 个月内,疗效、安全性和免疫原性方面无显著性差异	24% 患者停止治疗,主要由于主观不良事件(关节痛、疲劳、瘙痒、肌痛等)	观察性研究
英国	92 名患有风湿病患者从 Enbrel 转为类似药 Benepali 治疗	99% 患者接受转换,与转换前 6 个月停药率相比,停药率较低	6 个月内观察发现 8 例患者停止治疗,7 例因缺乏疗效,1 例因不良事件	南安普顿大学医院实施

正式获得国家药品监督管理局批准,是我国首个正式获批的生物类似药^[18]。但我国在生物类似药临床应用、报销管理和风险控制等方面的监管仍处于起步阶段。从欧盟经验来看,在鼓励临床使用的同时,也应积极关注生物类似药上市后的不良反应与应用风险,其经验对我国完善管理方式有一定启示与借鉴意义。

4.1 规范临床替代指南,保障生物类似药的安全有效应用

临床替代度反映了医生或药师在临床使用阶段将生物类似药替代原研药的意愿程度,也从侧面反映了对生物类似药的认可程度,同时还能够为生物类似药的临床应用提供安全和规范保障。生物类似药获批上市后,生物类似药替代原研药不仅可以减轻患者负担,还可以节约医保支出。因此,为了充分提高生物类似药的临床替代意愿度、减少医生和患者的疑虑、规范生物类似药的使用条件及注意事项,建议我国药监部门及卫健委明确相关职责,对生物类似药对参比原研药的临床替代进行明确,并出台相关政策或指导原则,给予临床医师和执业药师一定的选择权,明晰替代路径,在保证生物类似药安全性和有效性的前提下,促进生物类似药的使用和发展。

4.2 关注生物类似药药物警戒管理

我国药品上市后评价与管理制度的目前较为薄

弱,而针对生物类似药的药物警戒准则更是少之又少。鉴于生物类似药的特殊性(无法做到与原研生物药完全一致所导致的安全有效风险),我国应当加强对生物类似药药物警戒体系完善的关注与重视。一方面,加强对医生处方、药师队伍建设和患者教育的管理,使其了解和明确生物类似药的替换要求、使用注意事项和风险控制方法;另一方面,完善药物警戒追溯系统建设,我国目前的自愿 ADR(不良反应)报告系统有各种限制,未来主要的替代方案应当是与大规模、计算机化数据相关的主动监控系统,尤其是对生物类似药的监测与风险控制更应当信息化、主动化:一旦大规模、严重性、导向性强的不良反应信号指向了获批甚至进入医保的生物类似药,应当考虑将其暂时移除报销目录甚至是撤市。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) [R]. Geneva: WHO, 2009.
- [2] LUO J H, WEI W, XIANG J Z, et al. Comments and suggestions on development and evaluation of biosimilars [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2015, 50(6):473-476.
- [3] KAWALEC P, STAWOWCZYK E, TESAR T, et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in central and eastern European countries [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 288(8):1-14.
- [4] GA B I. Biosimilars policies in Italy [EB/OL]. <http://gabionline.net/Reports/Biosimilars-policies-in-Italy>. 2012-06-18/

- 2019-05-14.
- [5] EY. Global biosimilar policy comparison[EB/OL]. [2019-05-01]. https://www.eyadvisory.co.jp/services/documents/pdf/global-biosimilar-policy-comparison-report_final.pdf.
- [6] MOORKENS E, VULTO A G, HUYS I, *et al.* Policies for biosimilar uptake in Europe: an overview[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0190147(1-17).
- [7] KELLY DAVIO. Learning From the Norwegian Experience With Biosimilars[EB/OL]. [2017-11-15] [2019-05-14]. <https://www.centerforbiosimilars.com/conferences/smi-2017/learning-from-the-norwegian-experience-with-biosimilars>.
- [8] SWARTENBROEKX N, FARFAN-PORTET, ESPÍN J, *et al.* Incentives for market penetration of biosimilars in Belgium and in five European countries[J]. *J Pharm Belg*, 2014, 12(4):36-46.
- [9] Convenant Doorstart voor biosimilaire geneesmiddelen in België (Covenant on the re-launch of biosimilar medicines in Belgium) [EB/OL]. [2017-08-06]. http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convenant_biosimilaire_geneesmiddelen_belgie.pdf.
- [10] CADTH. International Policies on the Appropriate Use of Biosimilar Drugs [EB/OL]. [2018-10]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0333_international-policies-on-use-of-biosimilar-drugs.pdf.
- [11] REILAND J B, FREISCHEM B, ROEDIGER A. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals in Europe? —results from the second EBE biological medicines policy survey[J]. *Ga BI J*, 2017, 6(2):61-78.
- [12] Convention 2016—Nouvelle ROSP: 1' Assurance Maladie[EB/OL]. [2017-11-20]. <http://convention2016.ameli.fr/valoriser-lactivite/nouvelle-rosp/>.
- [13] Toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie (Pact of the future for the patient with the pharmaceutical industry) [EB/OL]. [2017-08-06]. <http://www.deblock.belgium.be/sites/default/files/articles/20150727%20toekomstpact.pdf>.
- [14] CLAUS B O M, LUNDDAHL B, GELDER T V. Pharmacovigilance, traceability and building trust in biosimilar medicines[J]. *Ga BI Journal*, 2017, 6(3):135-140.
- [15] HMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products[EB/OL]. [2016-08-04] [2019-01-16]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf.
- [16] NOCE A L, ERNST M. Switching from reference to biosimilar products: an overview of the European approach and real-world experience so far[J]. *EMJ*, 2018, 3(3):74-81.
- [17] GOLL G L, JØRGENSEN K K, SEXTON J, *et al.* Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(6):653-669.
- [18] NMPA. The first domestic biosimilars“rituximab” was approved for marketing [EB/OL]. [2019-02-25]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2094/335194.html>.
(收稿日期:2019-06-04)