

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

罗沙司他的合成研究进展

张其伟，周嘉第，陈永健，李坚军

非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展

林国锁，罗华菲



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

11

2019年11月

第50卷

Vol.50 No.11

ISSN 1001-8255

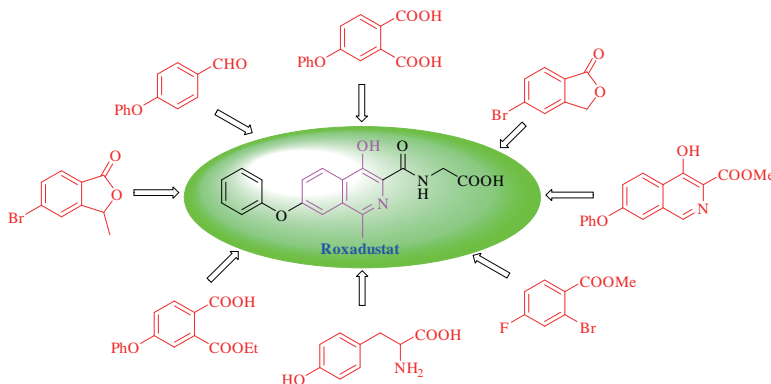


9 771001 825190

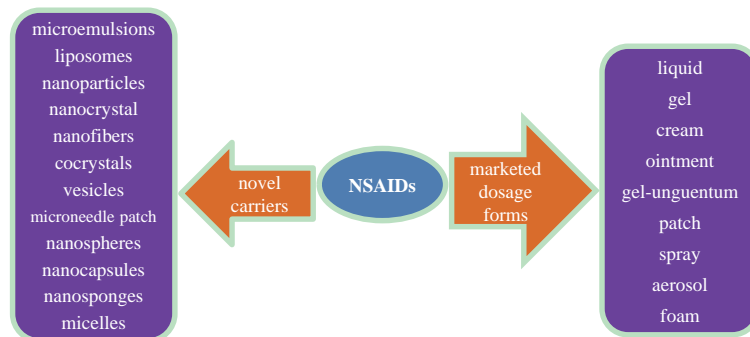
1.1>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

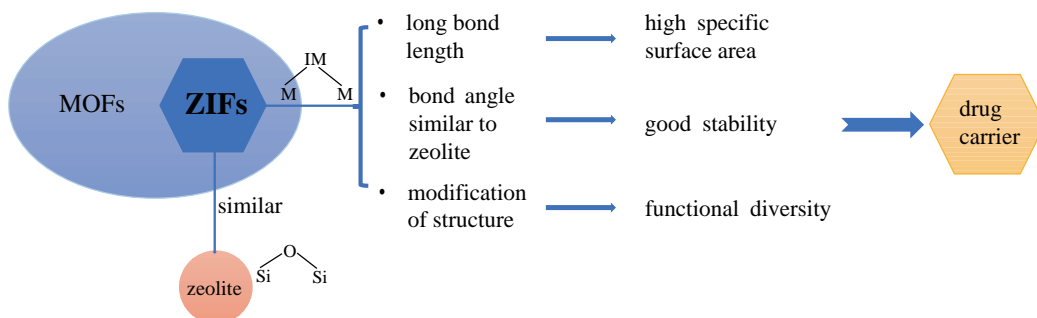
- 1237** 罗沙司他的合成研究进展.....张其伟, 周嘉第, 陈永健, 李坚军*
Progress in the Synthesis of Roxadustat.....ZHANG Q W, ZHOU J D, CHEN Y J, LI J J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.001



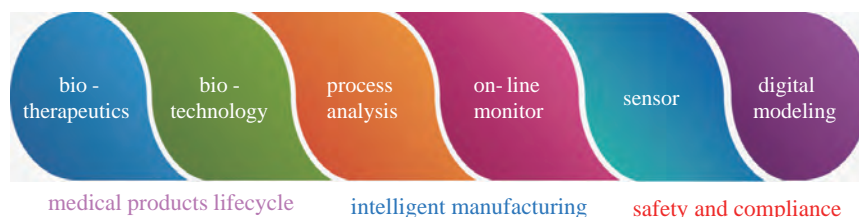
- 1246** 非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展.....林国钊, 罗华菲*
Progress of Approval Topical Dosage Forms of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and
Their Novel Carriers.....LIN G B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.002



- 1256** 类沸石咪唑酯骨架(ZIFs)及其复合物在药物递送系统中的应用.....
.....赵悦竹, 张薇薇, 付庆辉, 杨亚妮, 何 军*
Application of Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIFs) and Their Complexes in Drug Delivery
Systems.....ZHAO Y Z, ZHANG W W, FU Q H, YANG Y N, HE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.003

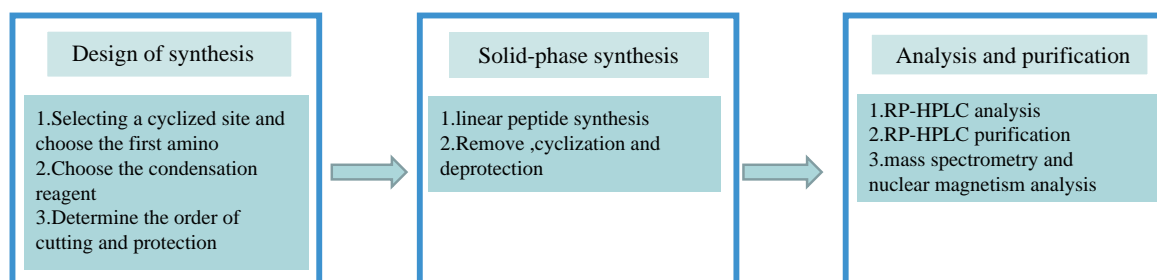


- 1262** 信息技术在生物制药工业中的应用.....董正龙, 曹 萌*
Application of Information Technology in Biopharmaceutical Industry.....DONG Z L, CAO M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.004



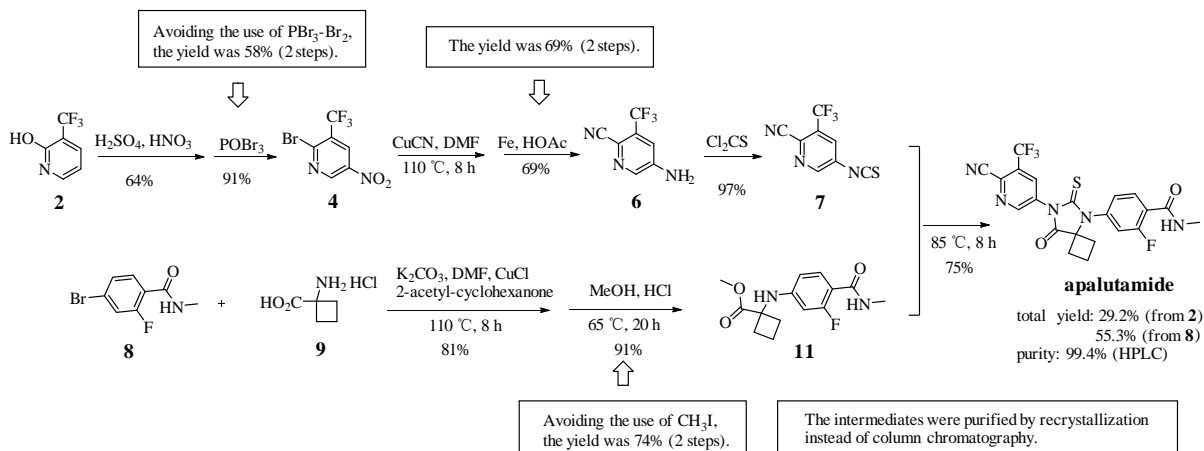
· 研究论文(Paper) ·

- 1268** 抗肿瘤环八肽 Reniochalistatin E 的固相合成....刘泰容, 莫金秋, 李长兵, 姜 和, 廖洪利*
Solid-phase Synthesis of Antitumor Cyclic Octapeptide Reniochalistatin E.....
.....LIU T R, MO J Q, LI C B, JIANG H, LIAO H L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.005

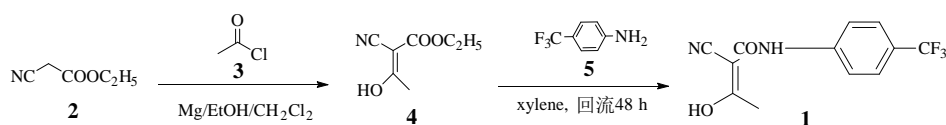


This process technology has several advantages such as cheap material and high yield in the industrial production.

- 1273** 阿帕鲁胺的合成方法改进.....林 楠, 马骥驰, 范松华
Improved Synthesis of Apalutamide.....LIN N, MA J C, FAN S H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.006



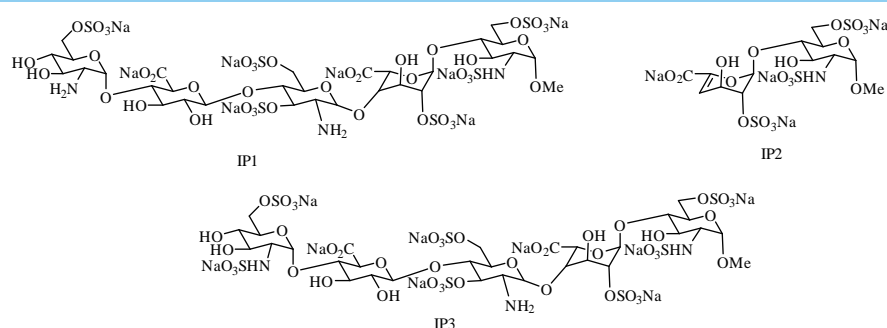
- 1278** 特立氟胺的新合成方法.....邱 月
A New Method for the Synthesis of Teriflunomide.....QIU Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.007



A new synthetic route of trifluoromide was reported, and the total yield was 63.9%.

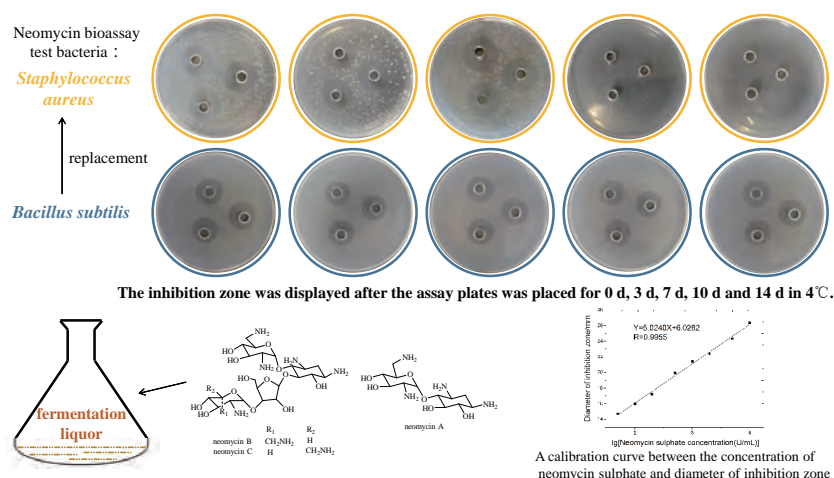
It provided a better choice for industrial production.

- 1280** 磺达肝癸钠注射液有关物质的合成.....干 浩, 徐珊珊, 周喜泽, 李振重
 Synthesis of the Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection.....
GAN H, XU S S, ZHOU X Z, LI Z Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.008

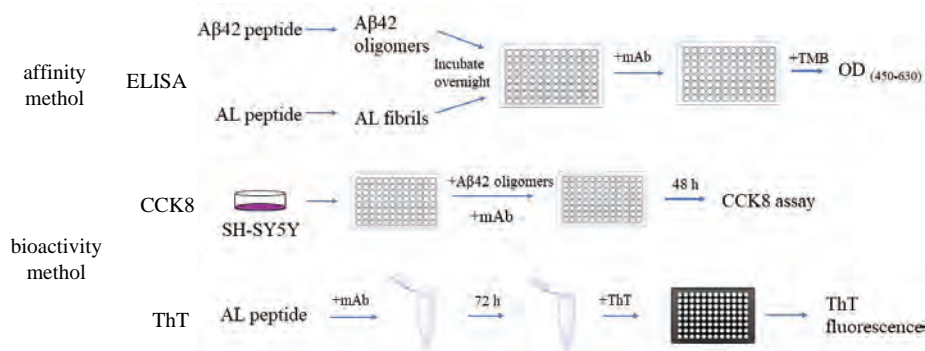


Chemical Structures of the Related Substances of Fondaparinux Sodium

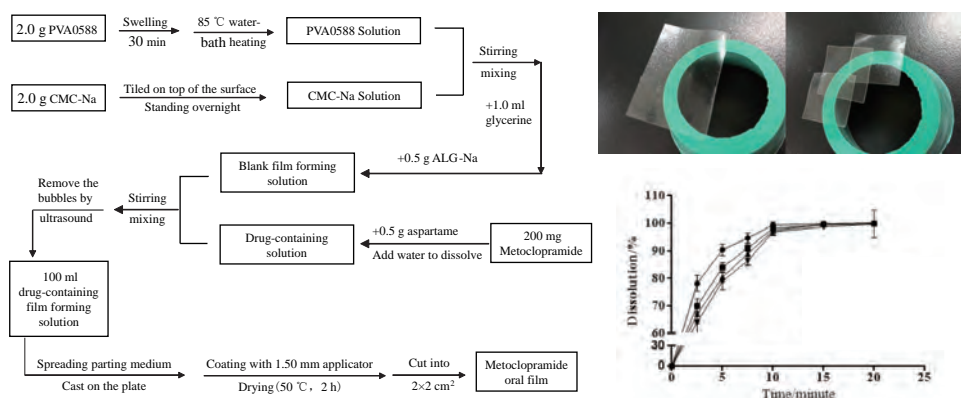
- 1285** 新霉素微生物检定法的改进.....张 晶, 岳 荣, 关 莹, 程绍国, 张会图*
 Improved Microbial Assay of Neomycin.....
ZHANG J, YUE R, GUAN Y, CHENG S G, ZHANG H T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.009



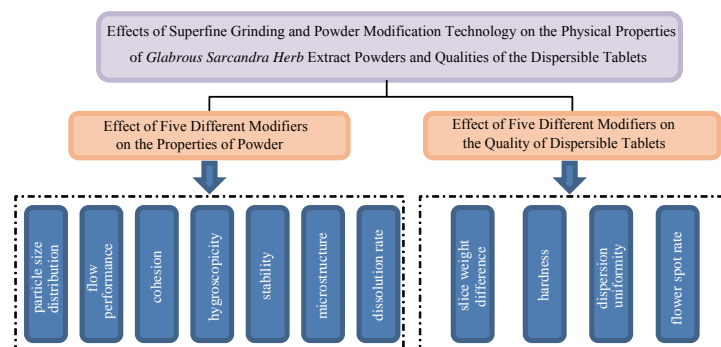
- 1290** 抗 A β 和 AL 双抗原的单克隆抗体亲和力与活性检测方法的建立.....
白婧怡, 边延林, 马步勇, 张宝红, 朱建伟*
 Establishment of Affinity and Bioactivity Analysis Methods for Monoclonal Antibody Targeting A β and AL.....
BAI J Y, BIAN Y L, MA B Y, ZHANG B H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.010



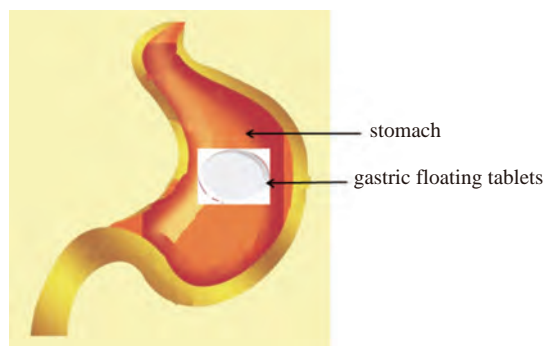
- 1296** 甲氧氯普胺口腔速溶膜剂的制备与体外评价···尚 悦, 赵 炯, 李昊天, 周建平*, 丁 杨
Preparation and *in vitro* Evaluation of Metoclopramide Oral Fast Dissolving Films·····
·····SHANG Y, ZHAO J, LI H T, ZHOU J P*, DING Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.011



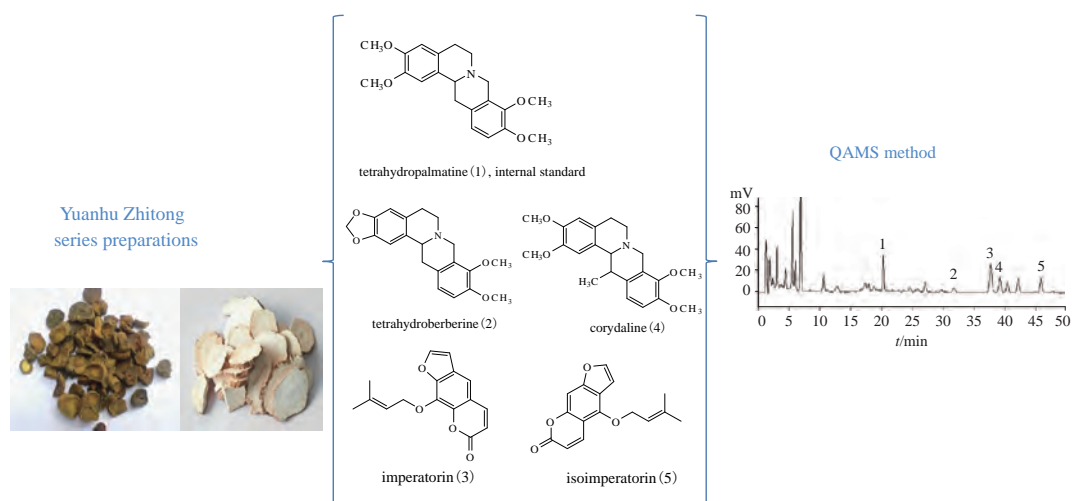
- 1304** 超微粉碎粉体改性技术对肿节风浸膏粉物性及其分散片质量的影响·····李 菁, 钟 钰, 胡鹏翼*, 戴德雄, 杨 明
Effects of Ultrafine Grinding and Powder Modification Technology on the Physical Properties of
Glabrous Sarcandra Herb Extract Powders and Qualities of the Dispersible Tablets·····
·····LI J, ZHONG Y, HU P Y*, DAI D X, YANG M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.012



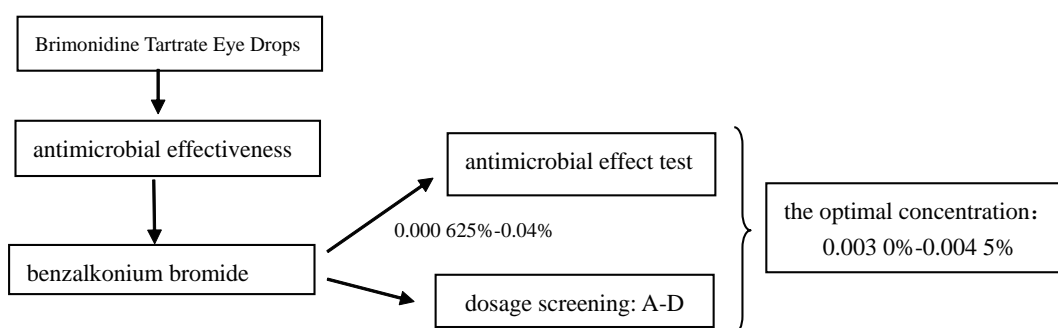
- 1312** 桦褐孔菌三萜胃滞留片的研制·····李 鑫, 陈 旭, 李钰璐, 汤茗瑞, 王柳婷
Preparation of Gastric Floating Tablets Loaded with Triterpenoids from *Inonotus obliquus*
·····LI X, CHEN X, LI Y L, TANG M R, WANG L T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.013



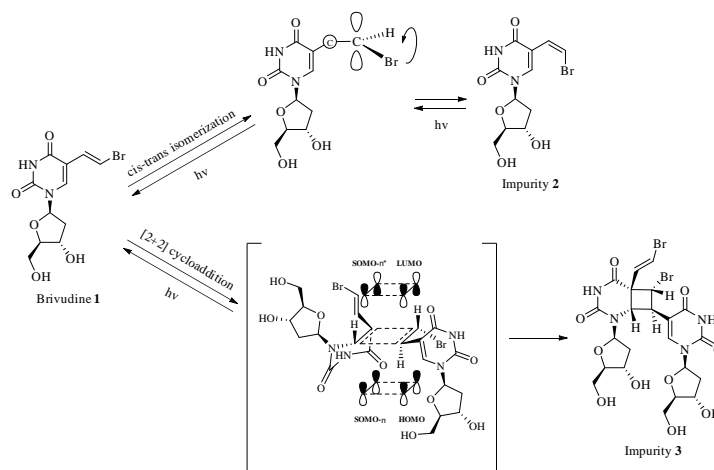
- 1318** 一测多评法测定元胡止痛系列制剂中5种成分的含量·····刘瑞洁, 张 雪, 叶晓霞, 乐 健*
Simultaneous Determination of Five Components in *Yuanhu Zhitong* Series Preparations by QAMS
·····LIU R J, ZHANG X, YE X X, LE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.014



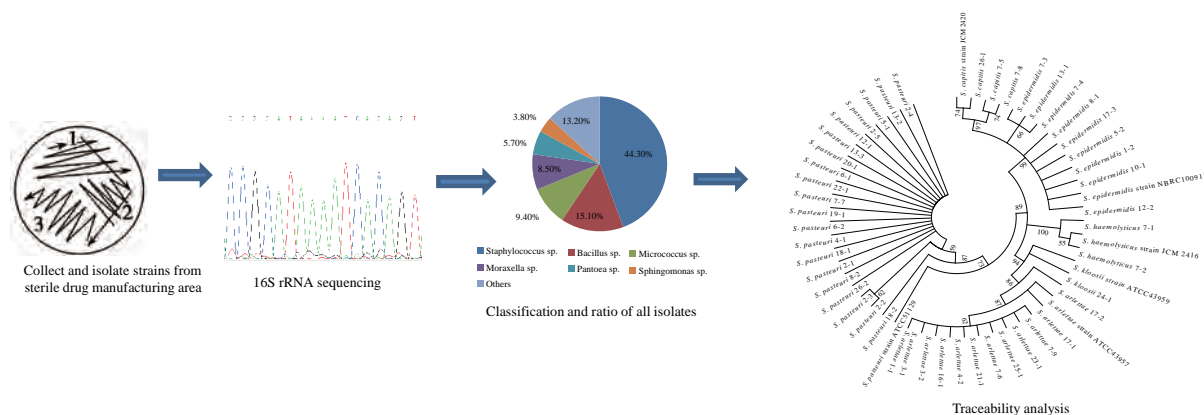
- 1324** 酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂苯扎溴铵剂量筛选研究·····李伟栋, 苑艳飞, 王维欣, 王兰兰
Dosage Screening of Benzalkonium Bromide in Brimonidine Tartrate Eye Drops·····
·····LI W D, YUAN Y F, WANG W X, WANG L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.015



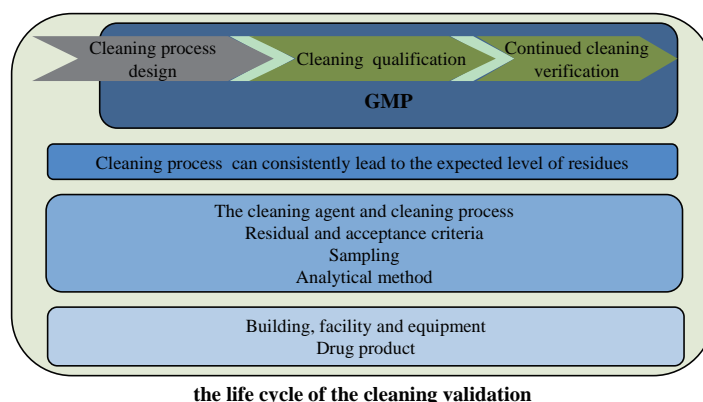
- 1329** 溴夫定光降解杂质的结构鉴定与机理分析·····吴旭锋, 钱秀萍*, 刘 涿
Structure Identification and Mechanism Analysis of Photodegradation Impurities from Brivudine
·····WU X F, QIAN X P*, LIU L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.016



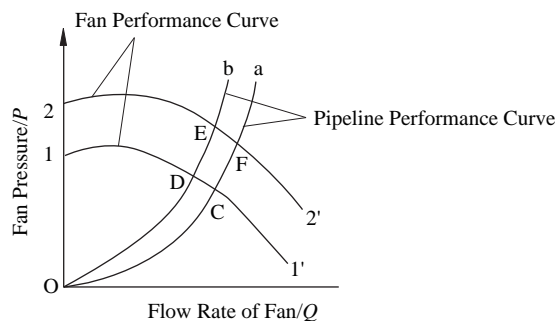
- 1335** 无菌药品生产洁净车间环境菌鉴定与溯源分析.....刘卫德, 刘绪平*, 熊 骏, 李彦霖, 章 瑛
Identification and Traceability Analysis of Environmental Bacteria in Clean Room of Sterile Drug Manufacturing.....LIU W D, LIU X P*, XIONG J, LI Y L, ZHANG Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.017



- 1341** 药品生产中清洁验证的生命周期探讨.....翟铁伟
Comment to the Life Cycle of Cleaning Validation.....ZHAI T W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.018



- 1348** 抖袋过程对流化床稳定运行影响的研究与分析.....马少栋, 孙 健, 方 策, 吴国桥
Research and Analysis on Effect of Shaking Bag System on Stable Operation of Fluid BedMA S D, SUN J, FANG C, WU G Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.019



- 1352** 无菌药品包装完整性研究.....封二飞
Research of Sterile Products Packaging Integrity.....FENG E F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.020

- 1358** 关于推动互联网+药品监管的思考.....袁 林
Perspective on Facilitating Internet + Drug Post-marketing Regulation.....YUAN L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.021

- 1361** 欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究.....
.....里扎·阿德列提别克, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Interchangeability Policy and Management Practice of Biosimilars in the EU.....
.....LIZHA A, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.022

- 1367** 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策.....徐芳萍, 黄慧媛, 褚淑贞*
Development Status and Problems of IVD Reagent Industry in China.....
.....XU F P, HUANG H Y, CHU S Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.023

- 1374** 2019 年上半年我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to June 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.024

· 其他 ·

广告索引(1284)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.11 November 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*146*zh*P*20.00* *24*2019-11

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究

Interchangeability Policy and Management Practice of Biosimilars in the EU

里扎·阿德列提别克, 蒋 蓉, 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, 江苏南京 200236)

LIZHA Adelietibieke, JIANG Rong, SHAO Rong*

(Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing)

摘要: 生物类似药是全球生物药市场增长的新引擎, 然而生物类似药的真正潜力只有达到可互换性状态才能得以体现。欧盟是生物类似药发展的先驱, 各成员国通过制定不同层级的生物类似药可互换性政策, 合理引导生物类似药的临床应用。其中荷兰和丹麦确立以患者为中心的价值定位, 通过信息和教育的形式提高医疗保健人员和患者对生物类似药互换性的接受程度和使用意愿。本文通过对欧盟地区各成员国可互换性以及可替代性政策归纳和综述, 以及对荷兰和丹麦的具体实践经验的分析, 为我国生物类似药市场准入提供政策借鉴。

关键词: 生物类似药; 欧盟; 可互换性; 可替代性; 可转换性

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2019)11-1361-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.022

生物类似药(biosimilar)是指在质量、安全性和有效性方面与已批准生物原研药具有相似性的治疗用生物制品。生物类似药不是单纯仿制药, 可以与参照原研药完全一致, 它们是由重组DNA在生物活体细胞内表达产生的大分子蛋白质, 其生物合成过程极易受到内在的生物可变性和不可避免的生产环境因素的影响。它们也不是模仿创新(me-too)药, 可以通过传统的临床开发计划评估安全性和有效性。与此相反, 生物类似药的研发核心是通过头对头研究证实其与所参照的生物药具有高度的科学相似性。一旦相似性被建立, 那么科学推理就是, 这个生物类似药与原研药具有相同的安全性和有效性。由此而言, 评估相似性是生物类似药上市准入的关键。

欧盟有着国际上最早也最为成熟的生物类似药

监管体系。自2006年批准第一个生物类似药以来, 目前已批准60多个生物类似药。对于生物类似药的审评, 欧盟秉承专门化、科学性以及灵活性的监管原则。首先, 针对生物类似药的特殊性, 欧洲药品管理局(EMA)通过增修2001/83/EC指令, 建立了专门化的审批标准、提出了可简化的申报资料要求^[1]。其次, 基于科学监管的理念, EMA下属人用药品委员会(Committee for Human Medicinal Products, CHMP)依据2004/27/EC颁布了一套综合科学指南以指导生物类似药的开发和技术审评。第一种为通用指南, 重点针对质量控制; 第二种为具体类别指南, 如针对重组人胰岛素和胰岛素类似药的指南^[2]。最后监管具有灵活性, 欧盟允许申请人在有充分科学证据的前提下, 可以偏离指南开发生物类似药。

欧盟上市准入不包括生物类似药与其参考药品的互换性, 可互换性政策由各个成员国制定。从社会经济角度来看, 生物类似药的使用可以降低成本, 提高患者对生物药物的可及性。长远来看, 相对于以价格为主导的供应方政策, 以可互换性为主导的需求方政策对生物类似药的准入具有积极的影响^[3]。因此, 患者能否从参比药转换为相应的生物类

收稿日期: 2019-05-17

作者简介: 里扎·阿德列提别克(1993—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 医药政策与法规。

Tel: 15651881262

E-mail: 980415492@qq.com

通信联系人: 邵 蓉(1962—), 女, 教授, 博士生导师, 从事医药政策与法规研究。

Tel: 025-86185287

E-mail: shaorong118@163.com

似药是刺激生物类似药临床需求的关键。可互换性问题是目前全球没有达到一致性认识的问题,生物类似药不能适用于仿制药的互换政策,必须要有特殊性,因此制定规范化的法律或指南文件显得尤为重要。生物类似药的可互换性反映了医疗保健人员和患者对于生物类似药的接受程度和使用意愿,从这一方面来看,显然需要对医疗保健人员和患者建立有效的沟通教育机制。本文旨在解读欧盟地区各成员对于生物类似药可互换性的立场情况和相关政策,以期对我国相关政策制定有所启示。

1 生物类似药可互换性相关定义

欧盟在 2017 年指南中定义了生物类似药互换性作为医学或临床术语,并让各成员国自行决策。与生物类似药互换性相关的 3 个术语包括:可互换性(interchangeability)、可转换性(switching)和可替代性(substitution)。实现生物类似药可互换,通常有转换和替代 2 种形式^[5]。

1.1 可互换性

可互换性是指将一种药物替换成预期具有相同临床效果的另一种药物的可能性。这意味着可用生物类似药替换参比药(反之亦然)或用某种生物类似药替换另一种生物类似药。可互换性是基于治疗等效性的科学概念,与药物内在属性有关。因此,一些利益相关者对生物类似药临床用药的安全性提出了担忧,认为互换为生物类似药可能增加不同的免疫原性反应和不良反应,影响患者用药安全。然而,也有越来越多的证据表明生物类似药不良反应是由于药物配方之间的差异以及不适当的贮存和运输条件造成的,互换性不会增加免疫原性反应^[4]。欧盟更是在指南中指出,通过 10 年的临床证据表明,EMA 批准的生物类似药可以作为其他生物制剂在其所有批准的适应证中安全有效地使用。

1.2 可转换性

可转换性指的是处方医生决定用某种具有相同治疗目的的一种药物替换另一种药物。可转换性涉及医疗转换和非医疗转换^[6]。医疗转换包括单项转换(single switches,从参比药转换为生物类似药)、交叉转换(cross-switching,在 2 个生物类似

药之间转换)、反向转换(reverse-switching,从生物类似药转换为参比药)以及多重转换(multiples or repeated switches)。目前来看,生物类似药真实数据大多来自单次转换研究,还没有研究证实交叉转换、反向转换或多重转换的安全性、有效性和免疫原性^[8]。非医疗转换(non-medical switching)是由于集中采购等付款人的绑定政策或临床供应可用性等客观原因,对临床医生的处方自由构成管理限制,从而发生的转换。

1.3 可替代性

可替代性指的是在不咨询处方医生的情况下,在药房层面分配一种药物而不是另一种等效和可互换的药物的可能性。自动替代在化学仿制药是常见的,但生物类似药只能与其参考药品达到“高度相似”,目前没有足够的证据支持生物类似药的替代。因此,大多数欧洲国家已经采取措施防止生物类似药的替代。但是也有一些国家出于经济性考虑,使得生物类似药的自动替代成为可能。

2 欧盟生物类似药可转换性和可替代性立法情况

2.1 可转换性立场情况

关于可转换性,目前欧盟地区不同成员国的立场情况并不一致。根据调查研究,目前有 18 个成员国发布官方立场有条件允许生物类似药的可转换性。2015 年,芬兰和荷兰成为首批采用在参比药和生物类似药之间转换的欧盟国家。芬兰药品管理局认为,只要在卫生保健专业人员的监督下,伴随有可追溯性文件记录(包括品牌名称和批号),那么经 EMA 批准的生物类似药可以与其参比药相互替换。此外,奥地利药品和医疗器械管理局于 2017 年首次发布声明称目前的临床研究以及安全监测数据对于生物类似药的可互换性具有积极影响,因此在处方监督下,支持生物类似药的可转换性。

匈牙利国家药学与营养研究所规定,只有在前 1 种生物疗法终止 1 年以上之后,患者才可使用生物类似药进行治疗,不建议强制转换^[7]。挪威药物管理局支持转换的同时还提出所有接受生物药治疗的患者必须接受必要的随访以追溯患者用药安全。

其他机构例如葡萄牙处方药物委员会

(Comissão Nacional de Farmácias Terapêuticas, CNFT), 是卫生部和财政部支持的葡萄牙监管机构的咨询机构, 明确指出生物类似药的转换应以促进所有患者临床稳定为目标, 在少于 6 个月的治疗期内, 药物不能转换。

欧盟地区医师协会也积极参与了生物类似药可互换性方面的讨论, 例如, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织 ECCO 于 2016 年发出声明^[8], 称针对炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者, 从参比药转为生物类似药是可以接受的, 但是生物类似药的反向转换、多次转换以及交叉转换都缺乏科学和临床证据, 目前还有待更多的证据支撑。ECCO 还强调了药师在传达生物类似药信息中的关键作用。

也有极个别国家不支持生物类似药的转换。例如希腊药品管理局 (National Organization for Medicines, Ethnikos Organismos Farmakon, EOF) 认为目前关于生物类似药的可互换性经验不充足, 建议禁止参比药及其生物类似药的自动替代/互换性。中东欧国家中普遍没有官方立场声明, 大多数是因为发生非医疗转换的因素, 在可替代部分会详细讨论。

总体而言, 所有国家在官方立场上肯定了处方医生作为生物类似药与参比药转换的发起者和监督者的作用^[9], 同时强调了患者知情权、临床监视以及可追溯性的记录在生物类似药转换中的重要作用。具体见表 1。

2.2 可替代性立法情况

对于生物类似药的可替代性, 绝大部分国家都是明确禁止的。其中大致有 20 个国家有明确的法律或指南禁止替代, 例如西班牙 SCO / 2874/2007

号令制定的“药品和医疗器械的保证和合理使用法”(第 29/2006 号) 第 8 条第 4 款明确禁止生物制品的替代。

随着生物类似药真实临床数据的不断验证, 亦有一些国家监管机构持开放的态度, 允许有条件地进行替代。法国是首个通过法律明确授权生物类似药可替代性的欧盟国家, 作为关于社会保障预算的新法律的一部分 (2017 年法国社会保障融资法第 96 条), 并且仅限于特定条件。生物类似药替代条件为: ①处方医师未将处方标记为“不可替代”; ②治疗刚刚开始; ③生物类似药和参考生物药都属于同一“生物组”^[10]。2017 年 9 月国家药品和保健品安全管理局 (ANSM) 在法国生物相似注册清单 (liste de reference des groupes biologiques) 中引入了第一批“类似生物组”。目前, 该清单包含 11 个生物类似组 (已含有 28 个生物类似药), 每个类似的生物组由参比药及其相应的生物类似药按品牌名称列出。但目前仍然没有可替代相关的实践。

由于财政限制, 对于中欧和东欧的一些国家, 更倾向于支持生物类似药的替代, 比如在波兰, 由于没有针对生物制剂的特殊规则, 这使得在没有任何具体法律规定的情况下药房替代成为可能。还有因为非医疗切换发生的自动替代, 比如在保加利亚和塞尔维亚, 招标程序适用于购买生物制剂, 医生没有处方自由, 通过批量招标采购, 患者可能会被接受多次转换^[11]。此外, 在爱沙尼亚和拉脱维亚, 门诊使用的药品必须由 INN 开具处方, 药剂师会告诉患者最便宜的替代品, 患者可以拒绝使用生物类似药替代, 但必须自费支付原研药品与生物相似药之间的差价^[12]。即使医生可以选择不开药, 这一

表 1 欧盟地区对生物类似药可转换性立场情况

Tab.1 Official Position of Interchangeability of Biosimilar in EU Countries

没有官方立场		保加利亚, 克罗地亚, 塞浦路斯, 捷克, 拉脱维亚, 马耳他, 波兰, 塞尔维亚, 斯洛伐克	
有官方立场	监管机构	奥地利, 比利时, 丹麦, 芬兰, 法国, 德国, 希腊, 爱尔兰, 意大利, 卢森堡, 荷兰, 瑞典, 挪威, 匈牙利, 西班牙	
	其他政府机构	葡萄牙, 斯洛文尼亚, 英国	
	医师协会	欧洲医院药剂师协会 (EAHP), 欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO), 欧洲肿瘤医学协会 (ESMO), 欧洲专科护士组织 (ESNO), 欧洲风湿病协会 (EULAR), 欧洲国际糖尿病联合会 (IDF)	
	监管机构	立陶宛, 希腊	
不允许转换		欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学会 (ESPHGAN)	

表 2 欧盟国家生物类似药可替代性立法情况
Tab.2 Legal Status of Substitution of Biosimilar in EU Countries

状态	国家
法律层级禁止	西班牙, 罗马尼亚, 奥地利, 塞浦路斯, 意大利, 卢森堡, 希腊, 比利时
指南层级禁止	英国, 荷兰, 爱尔兰, 马尔他, 罗马尼亚, 斯洛文尼亚, 挪威
有条件禁止	法国, 克罗地亚, 丹麦, 德国, 瑞典, 匈牙利
禁止但未规范	葡萄牙, 斯洛伐克
没有立法规定, 但可发生	捷克共和国, 保加利亚, 爱沙尼亚, 拉脱维亚, 芬兰, 塞尔维亚, 波兰

要求也有利于生物类似药的处方。

3 不同国家生物类似药可互换性管理实践

3.1 荷兰

荷兰是首批允许生物类似药可互换的国家之一。荷兰医学评估委员会 (MEB) 于 2015 年 3 月 31 日发布, 允许在参考生物药和生物类似药之间以及各生物类似药之间 (基于相同的参考生物药) 进行转换。但转换前提是: ①患者必须充分了解并且接受充分的临床监测和明确的指导, 以防止生物药之间不受控制的转换; ②在患者档案中记录药物的详细产品和批次信息, 以确保在出现问题时可以保证产品的可追溯性^[13]。医学评估委员会还允许未接受过生物药治疗的新患者直接接受生物类似药治疗。转换的决策需要由医生提出, 以及药剂师和患者的参与配合, 但不允许自动替代。

MEB 进一步表明当生物类似药发生互换时, 治疗医师和药剂师都必须参与, 以确保能谨慎地做出转换决定。荷兰医疗保健系统还通过以患者为中心的价值定位, 开发生物类似药指导清单^[14]加强生物类似药的教育, 该清单是荷兰医院药剂师协会和医学专家联合会的联合倡议, 包括科学背景材料和立场文件, 有关在新老患者中使用生物类似药的信息, 实施转换的路线图, 过渡政策和患者信息材料。该清单依赖于多个利益相关方, 包括参与转换计划的每个角色, 从提供者到患者再到医院工作人员, 以“一个声音”原则运作, 强调医疗团队所有成员信息的同步性, 提高患者对生物类似药互换性的接受程度和使用意愿。

3.2 丹麦

生物类似药在丹麦需要经过高价医院药物使用委员会 (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedin, RADS) 审议, 以支持药品价格谈判和招标。RADS

提出英夫利昔单抗生物类似药 Remsima® (Celltrion Healthcare Co. Ltd., Incheon, South Korea) 的安全性和有效性与原研药 Remicade® (Janssen Ltd., High Wycombe, UK) 一致且价格更优, 建议用 Remsima 替代 Remicade。各地方政府作为直接采购机构, 开始引进 Remsima 供应所有医院。由此, 所有患有性关节炎并接受英夫利昔单抗稳定治疗的患者从原研药品 (Remicade) 转为英夫利昔单抗生物类似药 CTP-13 (Remsima)。

然而这一转换也引发患者对于生物类似药的困扰。经过观察性数据显示, 在由原研药转向生物类似药进行治疗后, 患者出现更高的停药率。这一现象需要进一步确认和研究可能的原因。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治疗 (没有表现出疾病恶化或特定的安全性问题), 因此研究者们将这种现象归为潜在原因引起的 Nocebo 效应, 即当患者对治疗持有负面情绪时, 容易导致治疗结果出现意外和无法解释的恶化现象, 这种由于价格原因导致的不信任 and 负面情绪, 就是 Nocebo 效应出现的诱因。关于生物类似药的使用, Nocebo 效应可归因于在没有十分明确的医学背景下从低成本生物药转变为新的低成本类似药治疗的负面情绪。因此, 正确的沟通策略、向患者解释替换的原因及益处, 以及坚持治疗成为生物类似药推广使用的重中之重^[11]。

为了消除患者使用生物类似药的疑虑, 丹麦药品管理局通过其官方网站的更新、发送传单、影片等方式告知患者生物类似药与原研药的共同点和差异性, 告知生物类似药批间差异及当进行替换时可能产生的预期反应, 最重要的是让患者了解当发生任何不良反应时他们都能够自行通报。通过给医院负责人、地方政府的药品审议委员会以及相关医学

院等发送相关内容的传单(亦包含给病患的传单)以及电子邮件,以告知相关新的法规要求(记录病患治疗所使用的商品名及批号,必要时提供ADR报告),提高医疗人员对于患者因更换治疗方式而产生不确定感的关注。目前尚未得知这些举措的影响效果,仍需各方的回馈意见。然而无论结局如何,保持中立的丹麦药品管理局在各方沟通中起到积极的影响作用。

4 对我国的启示

我国对于生物类似药的监管起步较晚。2015年2月,原CFDA发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》,这是我国目前唯一一部生物类似药相关的指导原则,该指导原则为我国生物类似药提供了良好的起点。直到2019年3月,国家药品监督管理局才批准了国内首个生物类似药汉利康(复宏汉霖的利妥昔单抗注射液)上市。根据汤森路透的数据,我国在研生物类似药很多,在单抗药物CD20、HER2、PD-1/PD-L1、TNF- α 等热门靶点中,均有多家企业进入研发后期,即将迎来生物类似药的收获期。生物类似药纳入我国医保药品目录后,将直接面临临床应用的互换性问题。关于可互换性的问题,无论是药品审评部门或卫生管理部门,均未出台明确规定。同时,除处方医生外,我国医保定点零售药店中的药师是否有权将生物类似药与其原研药进行互换仍然有待考量。因此,从欧盟各成员国管理实践经验结合我国国情来看,可为我国提供如下借鉴。

4.1 完善相关法律法规

EMA通过立法、法规和技术指南相结合来管理生物类似药。技术指南文件涉及每个主要产品类别和生物类似药开发到临床应用过程的每个阶段。有效的监管以及明确的指南能够在减少生物类似药研发过程中的不确定性。因此,建议我国药监部门和卫健委首先应权衡互换性方面的不确定性,明确各自相关职责,一方面进一步出台相关文件规定生物类似药转换指南,明确转换的路径,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。另一方面,在鼓励生物类似药使用的同时,

维护原研生物药的创新价值,建立有效的生物药竞争环境。

4.2 建立沟通教育机制

生物类似药的互换性必须得到医生、药师和患者的认可。首先,应当加强对医生处方的把控。医生的处方应根据患者特征和合并症参考药物类型,并结合患者转换意愿和药剂师的建议进行,医生一旦开出生物类似药的处方,应当在处方中记录药品的详细信息(记录药品的商品名而非通用名)。其次,应当加强对药师队伍的建设和教育。在药房购药或配药时,应当明确告知患者生物类似药的特殊性,并做详细记录。在禁止替换的情况,坚决不能用生物类似药替换参比药。再次,加强对患者的教育。向患者提供相关详细资料和建议是给予处方和使用生物仿制药的必要先决条件,否则可能会导致患者依从性下降,危及治疗。医生、药师应当耐心向患者解释生物类似药的特殊性,由患者自己做出是否使用或替换的决定。

4.3 完善可追溯性体系

随着时间的推移,同一种参考药物的生物类似药会越来越多,鉴于生物类似药不同于仿制药,其免疫原性具有不确定性,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。我国目前的自愿不良反应(ADR)报告系统存在较多限制,未来主要的转换方案应当是与大规模、计算机化数据相关的主动监控系统,尤其是对于生物类似药的监测与风险控制更应当信息化、主动化。

参考文献:

- [1] European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04) [EB/OL]. [2019-03-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
- [2] 徐巍巍,吴晶. 欧洲生物类似药市场准入政策解读与思考[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(11): 16-21.
- [3] RÉMUZAT C, KAPUŚNIAK A, CABAN A, *et al.* Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states [J]. *J Mark Access Health*

- Policy*, 2017, **5**(1): 1307315.
- [4] KURKI P, VAN AERTS L, WOLFF-HOLZ E, *et al.* Interchangeability of biosimilars: a European perspective [J]. *BioDrugs*, 2017, **81**(2): 83-91.
- [5] European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals [EB/OL]. [2019-03-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
- [6] ROSS A, MATTHEW C, WINSTON L. Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review [J]. *BioDrugs*, 2018, **32**(1): 27-52.
- [7] RENCZ F, PÉNTEK M, BORTLIK M, *et al.* Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in central and Eastern Europe [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(6): 1728-1737.
- [8] DANESE S, FIORINO G, RAINE T, *et al.* ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update [J]. *J Crohn's Colitis*, 2017, **11**(1): 26-34.
- [9] Roediger A, Freischem B, Reiland J. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals in Europe? – results from the second EBE biological medicines policy survey [J]. *Generics Biosimilars Initiative J*, 2017, **6**(2): 61-78.
- [10] Ministry of Health France. Administrative instruction on reference biologics and biosimilars [EB/OL]. [2019-02-29]. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/10/cir_42638.pdf.
- [11] LA NOCE A, 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.
- [12] MOORKENS E, VULTO A G, HUYS I, *et al.* Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(12): e0190147.
- [13] Medicines Evaluation Board. Are biosimilar medicinal products interchangeable [EB/OL]. [2019-03-13]. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/humanmedicines/medicinal+products/biosimilars/Are-biosimilar-medicinal-productsinterchangeable/default.htm>.
- [14] Dr BJF(Bart) van den Bemt. NVZA toolbox biosimilars [EB/OL]. [2019-03-13]. https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf.