·指南与共识·

中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)Δ

宋再伟[1,2,3],胡　杨[1,2,3],余玲玲[1,2,3],朱　军[4,5],张伶俐[6,7,8],张　玉[9,10],缪丽燕[11,12],翟所迪[1,2,3],赵荣生[1,2,3,13]
(1.北京大学第三医院药学部,北京　100191;2.北京大学医学部药物评价中心,北京　100191;3.北京大学治疗药物监测和临床毒理学中心,北京　100191;4.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴肿瘤内科,北京　100142;5.中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会;6.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心,成都　610044;7.中国药学会循证药学专业委员会;8.海峡两岸医药卫生交流协会医院药学专业委员会;9.华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部,武汉　430022;10.中国药学会医院药学专业委员会;11.苏州大学附属第一医院药学部,江苏 苏州　215006;12.中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会;13.中国医院协会医院药学联合体)

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)16-1933-13
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.01

摘　要　目的　为生物类似药临床应用与管理提供规范化指导,促进其广泛、合理地用于临床治疗。**方法**　遵循《WHO指南制订手册(第2版)》等指南研究方法学规范进行《中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)》的设计、规划、制订流程和全文报告,并充分考虑当前最佳循证医学证据、多学科专家经验和患者意愿及价值观,采用推荐意见分级的评估、制订与评价(GRADE)方法评价证据质量并确定推荐意见强度。**结果与结论**　《中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)》共形成10条推荐意见,其中强推荐7条、弱推荐3条。推荐意见涵盖生物类似药临床应用管理全流程,医疗机构及相关卫生监管部门可参考本指南科学管理生物类似药未获批适应证的外推应用,医务人员可参考本指南进行用药前评估、患者教育、用药前预处理、用药方案调整,多学科治疗团队可参考本指南提供涵盖治疗前、中、后全流程的药物警戒与患者管理。

关键词　生物类似药;临床应用;指南;循证医学;患者意愿

Evidence-based guideline for the management of clinical application of biosimilars in China (2024 **edition**)

SONG Zaiwei[1,2,3], HU Yang[1,2,3], YU Lingling[1,2,3], ZHU Jun[4,5], ZHANG Lingli[6,7,8], ZHANG Yu[9,10], MIAO Liyan[11,12], ZHAI Suodi[1,2,3], ZHAO Rongsheng[1,2,3,13] (1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Center, Peking University, Beijing 100191, China; 4. Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China; 5. Expert Committee on Lymphoma, Chinese Society of Clinical Oncology; 6. Department of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China; 7. Evidence-based Pharmacy Professional Committee, Chinese Pharmaceutical Association; 8. Hospital Pharmacy Professional Committee, Cross-Straits Medicine Exchange Association; 9. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 10. Hospital Pharmacy Professional Committee, Chinese Pharmaceutical Association; 11. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 12. Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society; 13. Hospital Pharmacy Consortium of Medical Consortium Work Committee, Chinese Hospital Association)

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目(No.72304007,No.720740-05);北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(No.BHTPP-2022079)

作者简介　宋再伟:主管药师,硕士;研究方向:循证药学与实施科学、个体化用药;E-mail:songzw445@126.com。胡杨:博士研究生;研究方向:循证药学、临床药物治疗评价;E-mail:huyang97@bjmu.edu.cn

通信作者　赵荣生:教授,主任药师,博士生导师;研究方向:循证药学、临床药物治疗评价、治疗药物监测和个体化治疗等;E-mail:zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide standardized guidance for the clinical application and management of biosimilars, and promote their widespread and rational use in clinical treatment. **METHODS** The design, planning, and drafting process as well as the full report of *Evidence-based Guideline for the Management of Clinical Application of Biosimilars in China* (*2024 Edition*) followed the *WHO Handbook for Guideline Development* (*2nd edition*), which fully considered the best current evidence from evidence-based medicine, multidisciplinary expert experience, and patient preferences and values. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach was adopted to evaluate the quality of evidence and determine the strength of recommendations. **RESULTS & CONCLUSIONS** *Evidence-based Guideline for the Management of Clinical Application of Biosimilars in China* (*2024 Edition*) presented 10 recommendations including 7 strong recommendations and 3 weak recommendations. The recommendations covered the entire process of clinical application and management of biosimilars. Medical institutions and relevant health regulatory departments can refer to this guideline for the scientific management of the extrapolation of unapproved indications of biosimilars. Healthcare providers can refer to this guideline for pre-treatment assessments, patient education, pre-treatment regimen before administration, and dosage regimen adjustments. Multidisciplinary medical teams can refer to this guideline to provide pharmacovigilance and patient management throughout the treatment process.

KEYWORDS biosimilars; clinical application; guideline; evidence-based medicine; patient willingness

生物类似药是在质量、安全性和有效性方面与已获注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品[1]。自2019年我国首个生物类似药利妥昔单抗注射液获批上市以来，截至2023年9月，已有涉及利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、阿达木单抗、英夫利西单抗、地舒单抗、托珠单抗共7种单抗类药物的31个生物类似药相继获批上市，用于恶性肿瘤、免疫系统疾病、内分泌与代谢疾病、消化系统疾病等的临床治疗[2]。同时，另有百余种生物类似药处于临床试验阶段[3]。与参照药相比，生物类似药因其突出的经济性优势而广受关注，有望改善生物制剂治疗的可及性与连续性，并降低患者的治疗费用与医疗保险支出。

作为大分子生物制剂，生物类似药具有结构复杂、修饰类型和变异体多样化、生物活性对空间结构依赖性强等固有特性，难以在结构与生物活性等方面与参照药完全一致[4]，进而造成其临床有效性、安全性与免疫原性存在一定程度的不确定性，可能影响临床及患者对其的治疗选择。为推动生物类似药广泛、合理地用于临床治疗，最大限度保证其临床应用的有效性、安全性与经济性，对生物类似药的临床应用进行规范化管理十分必要。

当前，国内外对于生物类似药的研发与临床应用管理进行了卓有成效的探索：(1)上市前研发与审评方面，自2005年欧洲药品管理局(European Medicines Agency，EMA)率先制定并颁布了《生物类似药指南》(*Guideline on Similar Biological Medicinal Products*)以来[5]，多个国家或组织相继制定了生物类似药相关的研发技术指南[6]，包括我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration，NMPA)药品审评中心的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》[1]、《生物类似药相似性评价和适应证外推技术指导原则》[7]等，生物类似药的审评管理框架与体系不断趋于完善。(2)临床应用管理方面，国内外也发布了多部专家共识或立场声明等临床指导文件[8－18]，一定程度上为生物类似药的临床应用与管理提供了参考。然而，现有临床指导文件并未涵盖生物类似药临床应用的全流程，如生物类似药未获批适应证的临床应用、用药前评估以及全流程多学科协作等环节仍面临挑战；多数未严格采用基于循证的指南制订方法学，未考虑患者偏好与价值观(患者意愿预期会影响对生物类似药的临床治疗选择)；且随着生物类似药在我国上市的种类和数量逐渐增多，其临床应用预期将进一步增加，当前生物类似药临床应用管理的规范化仍有待提高。

鉴于此，中国药学会循证药学专业委员会、中国药学会医院药学专业委员会、中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会、中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、海峡两岸医药卫生交流协会医院药学专业委员会、中国医院协会医院药学联合体共同发起，组织多学科专家团队共同制定了《中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)》(以下简称“本指南”)，从生物类似药临床应用的全流程监测与管理的角度出发，遵从严谨的循证指南制订方法学，形成了基于证据、多学科专家经验与患者意愿及价值观的循证推荐意见，以期为生物类似药的临床应用与管理提供规范化指导，促进其广泛、合理地用于临床治疗。

1 指南制订

1.1 指南制订目的

规范和指导生物类似药的临床应用及管理，促进生物类似药广泛、合理地应用，改善生物制剂治疗的可及性与可负担性。

1.2 指南制订方法

本指南由中国药学会循证药学专业委员会、中国药学会医院药学专业委员会、中国临床肿瘤学会淋巴瘤专

家委员会、中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、海峡两岸医药卫生交流协会医院药学专业委员会、中国医院协会医院药学联合体共同发起，北京大学医学部药物评价中心、北京大学第三医院药学部为证据评价组/秘书组单位，兰州大学健康数据科学研究院、兰州大学GRADE（推荐意见分级的评估、制订与评价，Grading of Recommendations Assessment，Development and Evaluation）中心、兰州大学Cochrane中心提供方法学支持。指南制订工作的启动时间为2020年5月，定稿时间为2023年7月。

本指南的设计、规划与制订流程遵循《WHO指南制订手册（第2版）》[19]和中华医学会《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）》[20]；同时，具体的制订和撰写参考加拿大医学会提出的《指南制订清单2.0版》（*Guidelines 2.0：Systematic Development of a Comprehensive Checklist for a Successful Guideline Enterprise*）[21]以及指南研究与评估工具2.0（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Ⅱ，AGREE Ⅱ）[22]，并遵循国际实践指南报告规范《卫生保健实践指南报告清单》（*Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare*，RIGHT）[23]。

1.3 指南制订工作组及利益冲突管理

本指南制订工作组由肿瘤学、血液病学、风湿免疫病学、消化病学、检验医学、护理学、医院药学、临床药学、医疗保险、药物经济学、药品审评、循证医学/药学等多学科专家组成。根据主要职能，工作组被划分为项目负责人（1人）、指导委员会（5人）、共识专家组（29人）、证据评价组/秘书组（11人）和外审专家组（50人）。指南制订工作组成员均填写了利益冲突声明表，均声明不存在与本指南相关的经济利益冲突或非经济利益冲突。

1.4 指南注册

根据相关方法学要求，工作组在本指南启动初期撰写了计划书，并在国际实践指南注册平台完成中英文双语注册（http://www. guidelines-registry. cn/，注册号：IPGRP-2020CN172）。指南计划书已于2021年11月发表[24]。

1.5 指南的使用者与目标获益人群

本指南的使用人群为临床医师、药师、护士等临床医务人员，以及药品审评、医疗保险相关卫生监管部门。目标获益人群为接受生物类似药治疗的患者，包括但不限于恶性肿瘤、风湿免疫、消化系统疾病患者。

1.6 临床问题调研与遴选

本指南的临床问题遴选分为3步：（1）证据评价组对国内外已发表的生物类似药相关指南、共识等指导文件以及系统评价进行全面回顾，初步拟定了26个临床问题。（2）2020年6月29日，证据评价组对肿瘤科、血液科、风湿免疫科相关临床医师、药师、护士进行焦点小组访谈，将26个临床问题进行合并去重，整合为10个临床问题。（3）在前2个步骤的基础上，2020年11月10日指南临床问题形成会议召开，共识专家组通过三轮德尔菲法进行讨论、修订及增补，并经指导委员会审定，最终确定了本指南纳入的13个临床问题，其中10个问题为生物类似药的临床应用管理通则，3个问题聚焦于生物类似药互换用药与治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）的具体细则。本文着重讨论临床应用管理通则部分，细则部分将另文发表。

1.7 证据检索与筛选

按照循证医学的PICO原则，即人群（population）、干预（intervention）、对照（comparison）、结局（outcome），由证据评价组对指南纳入的10个临床问题进行解构，进一步制定包含主题词和自由词的检索策略，并进行系统检索。证据检索涉及3个方面：（1）检索PubMed、Embase、Cochrane Library等英文数据库，中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统，以及Clinical Trials.gov中有结果的研究。纳入指南/共识等指导文件、系统评价（或Meta分析）、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列及病例报告等；（2）检索WHO、国际指南协作网（Guidelines International Network，GIN）、苏格兰校际指南网络（Scottish Intercollegiate Guidelines Network，SIGN）、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）及医脉通指南数据库（https://guide.medlive.cn/）等专业机构网站中生物类似药相关的指南/共识等指导文件；（3）补充检索美国FDA、EMA、NMPA等官方网站。同时，追溯纳入文献的参考文献，并咨询相关领域的专家。检索时限均为建库至2022年12月1日。

方法学专家与证据评价组拟定纳入与排除标准后，对证据评价组全体成员进行培训。明确和统一文献的纳入与排除标准后，证据评价组成员根据题目、摘要、全文的顺序逐级独立进行文献筛选，并根据预先设计的资料提取表对纳入文献进行信息提取。文献筛选和数据提取均由2人独立完成，若存在分歧，则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

1.8 证据质量评价

针对不同类型的研究证据，采用不同的质量评价工具进行方法学质量评价。采用AGREE Ⅱ评价纳入指南/共识的方法学质量；采用系统评价的方法学质量评价工具2（A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2，AMSTAR 2）评价系统评价或Meta分析的方法学质量[25]；采用Cochrane协作网推荐的偏倚风险评价工具（risk of bias，ROB）[26]、纽卡斯尔-渥太华量表

（Newcastle-Ottawa，NOS）[27]、加拿大卫生经济研究所（Institute of Health Economics，IHE）量表[28]、2022年版卫生经济学评价报告标准共识（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022，CHEERS 2022）[29]分别评价随机对照试验、队列研究及病例对照研究、病例系列及病例报告、药物经济学研究的方法学质量。评价过程由证据评价组2位成员独立完成，若存在分歧，则通过讨论或咨询第三方协商解决。

1.9 证据质量分级

采用GRADE以及定性研究证据的质量评价与分级（Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research，CERQual）方法评价证据质量[30-32]。GRADE或CERQual方法均将证据质量分为高、中、低、极低4个等级。对于仅有国内外说明书或相关指导文件作为参考，但未追溯到高质量研究证据作为支持的临床问题，进一步结合本指南指导委员会与共识专家组的临床经验，形成基于专家共识的推荐意见，即良好实践主张（good practice statement，GPS）[32]。证据评价组负责对收集到的证据进行GRADE、CERQual分级，并起草证据概要表。

1.10 患者意愿调查

《WHO指南制订手册（第2版）》强调，指南制订必须考虑患者偏好与价值观，而目前我国尚无患者对生物类似药临床应用意愿与偏好的调查研究。北京大学第三医院团队基于知-信-行理论模型，于2021年11月至2021年12月通过多中心横断面调查法调研了90例恶性肿瘤（含血液恶性肿瘤）、类风湿关节炎、中轴型脊柱炎、炎症性肠病等患者对生物类似药临床应用的认知、意愿与用药经历，并初步探究影响其认知与意愿的可能因素，为本指南推荐意见的形成提供支撑。该患者意愿调查获得了北京大学第三医院医学科学研究伦理委员会的审查批准（批件号M2021443），研究成果已于2022年6月发表[33]。

该调研收集到的90份有效患者答卷中，39份答卷者表示“未听说过生物类似药”，故将其余51份纳入知-信-行模型分析。50.98%（26/51）的患者对生物类似药的定义具有正确认知，认为“生物类似药是参照药（原研药）的仿制品，二者在结构、安全性与疗效方面相似但不完全相同”。58.82%（30/51）的患者愿意使用生物类似药以节省医疗费用；64.71%（33/51）的患者愿意在病情稳定时将原研药换为生物类似药进行序贯治疗；78.43%（40/51）的患者愿意在医保能够报销的情况下优先选用生物类似药。总体来讲，半数以上的患者对生物类似药临床治疗、互换用药及未获批适应证外推应用的有效性与安全性仍持保守态度[33]。

1.11 推荐意见的形成

对于每个临床问题，证据评价组均逐一制作证据概要表与证据总结表（证据决策表），以提供国内外现有证据情况、患者意愿调查结果以及推荐意见（草案），经临床专家与方法学专家审议后用于形成推荐意见。2023年3月17日，在本指南工作组召开的指南推荐意见共识会议上，共识专家组参考GRADE推荐强度分级框架（强推荐或弱推荐），充分权衡了推荐意见利弊、证据质量、患者价值观与偏好、资源影响与可及性，基于德尔菲法进行讨论、修订和完善，10条推荐意见均在第一轮达成共识（共识度＞80%则认为达成共识），其中强推荐7条、弱推荐3条。详细推荐意见见表1～表3。

表1 中国生物类似药临床应用循证管理指南推荐意见汇总表

序号	推荐意见	推荐强度	证据质量
1	临床用药中，若生物类似药应用于未获批适应证的作用机制、药代动力学、药效学、有效性、安全性及免疫原性与已获批适应证不存在差异，经医疗机构药事管理与药物治疗委员会批准后可进行应用，并应加强临床监测	1	GPS
2	生物类似药可参考参照药进行用药前检测与评估。用药前建议常规评估患者疾病史、既往治疗史、不良反应史及基线用药情况，并根据具体用药完善相关实验室检查、影像学检查、脏器功能检查以及伴随疾病评估。不同单抗类生物类似药及其参照药用药前需重点评估的内容见表2	1	C
3	处方生物类似药时，建议综合考虑患者的人群特征（如教育背景、家庭收入情况等）及其对生物类似药的认知程度，从概念、有效性、安全性及经济性等方面对患者进行解释，并结合患者意愿进行临床用药决策	1	D
4	针对具体应用的生物类似药，建议对患者进行的用药教育内容包括药品名称（通用名与商品名）、用药目的、药品保存方式、单次剂量、用药频次、常见不良反应及主要临床表现、不良反应的程度判断、基本处理常识、需定期监测的相关指标等。对于阿达木单抗等可自行注射的生物类似药，需对患者进行注射指导	1	GPS
5	生物类似药可参考参照药进行相应预处理。为预防输液反应的发生，建议所有患者应用利妥昔单抗前进行常规预处理。存在利妥昔单抗、曲妥珠单抗、英夫利西单抗及阿达木单抗相关特殊不良事件高危因素的患者，建议在用药前进行相应预处理。不同单抗类生物类似药及其参照药的预处理方案见表3	1	GPS
6	生物类似药临床治疗未达到预期效果时，可参考参照药进行生物类似药用药方案调整。对于TDM临床获益证据充分的生物类似药，建议结合血药浓度、抗药抗体滴度与目标治疗窗进行个体化剂量调整，或考虑换用其他药物；对于TDM临床获益证据不足或无法实施TDM的生物类似药，建议考虑经验性调整药物剂量或换用其他药物	2	GPS
7	生物类似药用药后发生不良事件时，可参考参照药不良事件处置方案，根据严重程度给予支持治疗、中断治疗及停药等对症处理。中断治疗后若考虑重新启用生物类似药，建议结合现有证据、相关专科经验与患者意愿进行综合评估	2	GPS
8	建议医师、药师、护士组建医-药-护多学科治疗团队，对生物类似药临床应用进行全流程管理：（1）治疗前，建议医师结合患者病情与意愿制订用药方案，药师加强对处方（医嘱）中适应证、用药禁忌、预处理、配置方式等内容的审核，护士或药师配置药物前需记录通用名、商品名、产品批号等，确保相关信息可追溯；（2）治疗过程中，建议医-药-护加强有效性与安全性的监测与评价（必要时，药师可开展TDM），及早识别药物不良反应并合理处置；（3）治疗后，建议医-药-护对患者进行定期随访，必要时为患者提供用药咨询等居家医疗服务	2	GPS
9	在缺乏必要证据时，建议积极开展临床试验、真实世界研究、药物经济学研究以及临床综合评价，对生物类似药临床治疗的有效性、安全性与经济性进行评价，以积累生物类似药临床应用相关证据	1	GPS
10	现有药物经济学证据表明，在疗效与安全性不具有显著差异的基础上，与参照药相比，生物类似药的临床应用通常具有药物经济学优势。为降低医疗成本，建议在综合考虑现有最佳证据、临床经验与患者意愿的前提下，合理选用生物类似药	1	/

推荐强度分级：1，强推荐；2，弱推荐。证据质量分级：C，低质量证据；D，极低质量证据；/，证据质量分级不适用。

表2　单抗类生物类似药及其参照药用药前需重点评估的内容

序号	药物	重点评估内容
1	利妥昔单抗	(1)活动性感染筛查,特别是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染筛查; (2)对存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部影像学检查
2	贝伐珠单抗	(1)基线血压测量; (2)凝血功能及血栓风险评估; (3)尿蛋白定性与定量检测; (4)胃肠道穿孔及内脏瘘形成风险评估
3	曲妥珠单抗	心脏功能评估,包括体格检查、影像学检查及心功能生物标志物检测
4	阿达木单抗	(1)活动性感染筛查,特别是结核分枝杆菌感染及HBV感染筛查; (2)机会性感染筛查,如巨细胞病毒感染、EB病毒感染、艰难梭状芽孢杆菌感染筛查等; (3)肿瘤筛查
5	英夫利西单抗	评估内容同阿达木单抗
6	地舒单抗	(1)骨转换标志物检测; (2)基于双能X线吸收检测法的骨密度检测; (3)血钙水平检测及低钙血症风险评估; (4)肾功能评估; (5)对于伴有牙科相关疾病患者,需完善口腔专科评估
7	托珠单抗	活动性感染筛查,特别是结核分枝杆菌感染及HBV感染筛查

表3　单抗类生物类似药及其参照药的预处理方案

预处理目的	预处理方案	涉及药物
预防输液反应	用药前预先使用解热镇痛药、抗组胺药和/或糖皮质激素,必要时(特别是首次输注时)可考虑进行心电监护	利妥昔单抗(常规预处理);英夫利西单抗、曲妥珠单抗(若既往发生相关输液反应,可考虑预处理)
预防低血压发生	对于使用降压药的患者,应考虑在用药前12 h停用降压药	利妥昔单抗
预防HBV再激活	对于HBV表面抗原(HBsAg)阳性或HBV核心抗体(HBcAb)阳性的患者,应预防性进行抗病毒治疗	利妥昔单抗
	对于HBsAg阳性,或HBsAg阴性但HBcAb及HBV DNA阳性的患者,应预防性进行抗病毒治疗	英夫利西单抗、阿达木单抗
预防结核病再激活	对于潜伏性结核感染的患者,应预防性进行抗结核治疗	英夫利西单抗、阿达木单抗、托珠单抗

1.12　指南的撰写与外审

推荐意见达成共识后,证据评价组参考RIGHT[23]撰写指南初稿,撰写完成后交由外审专家组成员(未直接参与该指南的制订过程)对指南全文进行审阅,提出反馈意见。50名外审专家组成员来自我国各地的9家三级甲等医院(含2家肿瘤专科医院)及1所高校,包括28名临床医师(19名具有高级职称、9名具有中级职称)、9名药师(3名具有高级职称、6名具有中级职称)、9名护士(4名具有高级职称、5名具有中级职称),3例具有医药学相关背景的患者(或患者家属)代表以及1名药物经济学专家。证据评价组根据收集到的42条外审意见对指南全文进行了拟修订,指导委员会进一步对指南全文进行了讨论、修订和完善,最终确定了推荐意见并形成指南终稿。

2　推荐意见及其证据总结与推荐理由

2.1　临床问题:临床用药中,如何考虑生物类似药未获批适应证的外推应用?

推荐意见1:临床用药中,若生物类似药应用于未获批适应证的作用机制、药代动力学、药效学、有效性、安全性及免疫原性与已获批适应证不存在差异,经医疗机构药事管理与药物治疗委员会批准后可进行应用,并应加强临床监测(强推荐,GPS)。

证据总结及推荐理由:本指南中"未获批适应证的外推应用"仅限为将生物类似药用于参照药在我国获批但生物类似药未获批的适应证。鉴于尚无临床研究证据支持该问题,本条推荐意见参考国内外药品监管机构的相关规定(表2),并重点基于我国相关指导原则及专家共识提出初稿[1,7-9,11],最终经由本指南专家组达成共识并修订形成。2021年NMPA药品审评中心颁布的《生物类似药相似性评价与适应证外推技术指导原则》规定,在药品审批层面,生物类似药不能自动外推参照药的全部适应证,需根据药物作用机制特点,已研究适应证与拟外推适应证之间的发病机制、病理生理等方面的异同,以及相似性比对研究数据的充分性进行个案化考虑[7];该指导原则还对适应证外推需满足的条件进行了详细说明(表4)。此外,我国《生物类似药临床应用管理专家共识(第一版)》也推荐,生物类似药未获批适应证的外推应用需经医疗机构药事管理与药物治疗委员会审批[9]。

表4　FDA、EMA及NMPA对生物类似药适应证外推的规定

药品监管机构	规定内容	参考文献
FDA	适应证外推时需考虑以下因素:(1)拟外推适应证必须为参照药在本国获批的适应证;(2)药物拟外推适应证与已获批适应证作用机制相同;(3)药物在不同适应证人群中的药代动力学特征、免疫原性、预期毒性相似	[34]
EMA	适应证外推时需考虑以下因素:(1)拟外推适应证与已获批适应证作用机制相同,均由同一受体介导。若药物作用机制复杂,涉及多个受体或结合位点,则需额外的临床或非临床研究证明生物类似药与参照药用于拟外推适应证的相似性。(2)已获批适应证的比对研究已在能够体现潜在差异的敏感人群中进行,且未检测出生物类似药与参照药的临床差异。(3)已对生物类似药的安全性和免疫原性进行了充分评估,且拟外推的适应证没有特殊或额外的安全性问题	[5]
NMPA	适应证外推需同时满足以下条件:(1)完成的比对研究已使用敏感的临床试验模型,且未检测出临床差异;(2)生物类似药已获批适应证与未获批适应证的临床相关作用机制和/或相关受体相同;(3)已对该生物类似药的安全性和免疫原性进行了充分评估,并且拟外推的适应证没有特殊或额外的安全性问题	[7]

2.2　临床问题:应用生物类似药前,是否应对患者进行检测与评估?若需要,应进行哪些检测与评估?

推荐意见2:生物类似药可参考参照药进行用药前检测与评估。用药前建议常规评估患者疾病史、既往治疗史、不良反应史及基线用药情况,并根据具体用药完善相关实验室检查、影像学检查、脏器功能检查以及伴随疾病评估。不同单抗类生物类似药及其参照药用药前需重点评估的内容见表2(强推荐,低质量证据)。

证据总结及推荐理由:一项系统评价和Meta分析结果提示,与参照药相比,利妥昔单抗生物类似药治疗滤泡性淋巴瘤[相对危险度(relative risk,RR)=1.04,95%置信区间(confidence interval,CI)(1.00,1.08)]、弥漫大B细胞淋巴瘤[RR=1.01,95%CI(0.96,1.05)]和慢性淋

巴细胞白血病[RR＝0.99，95%CI（0.81，1.22）]的总缓解率无显著差异；贝伐珠单抗生物类似药治疗非小细胞肺癌[RR＝1.02，95%CI（0.94，1.10）]和转移性结直肠癌[RR＝0.95，95%CI（0.72，1.24）]的总缓解率无显著差异，治疗转移性结直肠癌[RR＝0.91，95%CI（0.80，1.04）]的无进展生存期无显著差异；曲妥珠单抗生物类似药治疗乳腺癌的病理学完全缓解率[RR＝1.08，95%CI（0.95，1.24）]和总缓解率[RR＝1.01，95%CI（0.94，1.08）]均无显著差异（$P>0.05$）[35]。多项系统评价结果均显示生物类似药与参照药在临床治疗层面的安全性、有效性和免疫原性等方面未见统计学差异[36-37]。可见，现有药学与临床比对研究提示，生物类似药与参照药在结构上存在的微小差异不具有临床意义，因此生物类似药用药前检测与评估可参考参照药进行。

生物类似药用药前评估对制定治疗与监护方案、减少相关药物不良反应风险、改善患者治疗结局具有重要意义。本指南参考药品说明书及国内外相关共识，将不同生物类似药及参照药用药前需重点评估的内容进行了总结（表2）。

2.3　临床问题：处方生物类似药时，应考虑哪些影响患者意愿的因素，并对患者进行用药教育？

推荐意见3：处方生物类似药时，建议综合考虑患者的人群特征（如教育背景、家庭收入情况等）及其对生物类似药的认知程度，从概念、有效性、安全性及经济性等方面对患者进行解释，并结合患者意愿进行临床用药决策（强推荐，极低质量证据）。

证据总结及推荐理由：证据评价组牵头开展的全国性横断面研究发现，与本科以下学历患者相比，具有本科及以上学历的患者对生物类似药态度更保守，接受生物类似药治疗的意愿更差（$P=0.03$）；尽管不具有统计学差异，但与家庭月收入≥1万元的患者相比，家庭月收入＜1万元的患者对生物类似药的接受意愿更高[33]。一项新西兰的单中心横断面调查研究提示，与男性患者相比，女性患者对生物类似药的安全性更为担忧（$P<0.01$），对转换用药的接受意愿更差（$P=0.04$）[38]。一项在法国开展的全国性横断面研究提示，自认为对生物类似药认知程度较高的患者，具有更好的生物类似药接受意愿（$P=0.01$）[39]。同时，多项研究结果均提示，大部分患者对生物类似药的有效性与安全性感到担忧[40-43]。

指南工作组对国内外已发表的横断面调查研究、质性研究等各类证据进行整合发现，患者对生物类似药接受意愿的影响因素包括人口学特征（学历、性别、家庭收入等）、对生物类似药的认知程度、对生物类似药有效性与安全性的担忧程度等。故临床在使用生物类似药时，建议综合考虑可能影响患者意愿的相关因素，对患者进行有针对性的教育，尽量减轻患者对生物类似药的担忧程度，最终结合患者意愿进行用药决策。

2.4　临床问题：临床用药前，对患者进行的用药教育应包括哪些内容？

推荐意见4：针对具体应用的生物类似药，建议对患者进行的用药教育内容包括药品名称（通用名与商品名）、用药目的、药品保存方式、单次剂量、用药频次、常见不良反应及主要临床表现、不良反应的程度判断、基本处理常识、需定期监测的相关指标等。对于阿达木单抗等可自行注射的生物类似药，需对患者进行注射指导（强推荐，GPS）。

证据总结及推荐理由：为提高生物类似药临床治疗的有效性与安全性，对患者进行用药教育十分必要[44-45]。鉴于尚无临床研究证据支持该问题，本推荐意见重点参考相关指导文件提出初稿，经由本指南专家组达成共识并修订形成。根据我国药典委员会于2018年颁布的《生物制品通用名称命名指南》，生物类似药与参照药使用相同通用名，且可申请商品名与同类产品进行区分。为确保生物类似药临床治疗的可追溯性，建议同时告知患者所用生物类似药的通用名与商品名。我国《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引（2020年版）》[10]、《抗体类抗肿瘤药物药学服务指南》[46]等建议：对于使用抗体类治疗用生物制品（含生物类似药）的患者，用药教育的内容应包括用药目的、药品保存方式、药品剂量、用药频次、可能发生的不良反应及其主要临床表现、不良反应的程度判断、基本处理常识、需要定期监测的相关指标等。对于阿达木单抗等需皮下注射给药的生物类似药，若经医师评估后认为患者可自行注射用药，需对患者进行正确的注射培训与指导。

2.5　临床问题：为避免发生用药不良事件，是否应针对不同生物类似药进行相应预处理？

推荐意见5：生物类似药可参考参照药进行相应预处理。为预防输液反应的发生，建议所有患者应用利妥昔单抗前进行常规预处理。存在利妥昔单抗、曲妥珠单抗、英夫利西单抗及阿达木单抗相关特殊不良事件高危因素的患者，建议在用药前进行相应预处理。不同单抗类生物类似药及其参照药的预处理方案见表3（强推荐，GPS）。

证据总结及推荐理由：现有循证医学证据提示，生物类似药与参照药在临床治疗中的安全性不具有统计学差异，故生物类似药可参考参照药进行相应预处理。利妥昔单抗生物类似药最常见的不良反应之一是输液反应，尤其多见于首次输注时[10]。因此，所有患者用药前均应预先使用解热镇痛药、抗组胺药和/或糖皮质激素（特别是所用治疗方案中不包括糖皮质激素时），必要时（特别是首次输注时）可考虑进行心电监护。此外，利妥昔单抗可能导致低血压及HBV再激活，对于存在上述不良反应高危因素的患者（如服用降压药、HBsAg阳性或HBcAb阳性等），均推荐采取相应的预防措施。曲妥

珠单抗生物类似药的输液反应发生率低于利妥昔单抗（含参照药、生物类似药）[47]，若患者既往发生过曲妥珠单抗相关输液反应，再次用药前可考虑预防性使用抗组胺药和/或糖皮质激素。对于肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）抑制剂类生物类似药（英夫利西单抗、阿达木单抗等），我国相关指南及共识均建议在抗TNF-α治疗前需完善活动性感染筛查（特别是结核分枝杆菌和HBV感染），潜伏性结核感染或存在HBV再激活高危因素的患者需给予预防性抗结核或抗HBV治疗[48－50]。此外，英夫利西单抗生物类似药也可导致输液反应（发生率为3%～10%），既往发生过英夫利西单抗输液反应的患者给药前可考虑给予相应预处理。对于托珠单抗生物类似药，其药品说明书提示潜伏性结核感染者应在治疗前进行抗结核治疗。

2.6　临床问题：在治疗过程中未达到预期治疗效果或发生不良事件时，应如何调整生物类似药用药方案？

推荐意见6：生物类似药临床治疗未达到预期效果时，可参考参照药进行生物类似药用药方案调整。对于TDM临床获益证据充分的生物类似药，建议结合血药浓度、抗药抗体滴度与目标治疗窗进行个体化剂量调整，或考虑换用其他药物；对于TDM临床获益证据不足或无法实施TDM的生物类似药，建议考虑经验性调整药物剂量或换用其他药物（弱推荐，GPS）。

推荐意见7：生物类似药用药后发生不良事件时，可参考参照药的不良事件处置方案，根据严重程度给予支持治疗、中断治疗及停药等对症处理。中断治疗后若考虑重新启用生物类似药，建议结合现有证据、相关专科经验与患者意愿进行综合评估（弱推荐，GPS）。

证据总结及推荐理由：未达到预期治疗效果时，可遵循个体化治疗原则对生物类似药用药方案进行调整。对于TDM临床获益证据充分的生物类似药，可结合TDM结果与目标治疗窗进行剂量调整。如对于接受TNF-α抑制剂类生物类似药治疗的炎症性肠病患者，可结合TDM结果增加给药剂量和/或缩短给药间隔，以达到药物的有效稳态谷浓度（英夫利西单抗谷浓度为3～7 μg/mL、阿达木单抗谷浓度为4～8 μg/mL，不同患者、不同病情和不同治疗目标所需的谷浓度可能不同）[48,51－52]；若调整后仍未达到目标治疗效果，可考虑换用其他药物。对于TDM临床获益证据不足、无法或无条件实施TDM的生物类似药，可考虑经验性调整药物剂量，或换用其他药物。

在生物类似药治疗过程中，应定期对某些检验指标和脏器功能进行监测，以评估用药安全性、及时识别不良反应[10]。单抗类生物类似药及其参照药需重点关注的不良事件总结见表5。当出现不良事件时，可参考药品说明书提及的不良事件处置方案进行分级干预及处理。

表5　单抗类生物类似药及其参照药需重点关注的不良事件

序号	药物	需重点关注的不良事件
1	利妥昔单抗	输液反应、超敏反应/速发过敏反应、HBV再激活、活动性感染、中毒性表皮坏死松解症/Stevens-Johnson综合征、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、心血管事件、进行性多灶性白质脑病
2	贝伐珠单抗	出血、高血压、蛋白尿、血栓栓塞、胃肠道穿孔及内脏瘘形成
3	曲妥珠单抗	心功能不全、输液反应
4	阿达木单抗	药物性红斑狼疮、感染、皮肤反应（如湿疹、银屑病反应等）、神经系统受损、血液系统异常
5	英夫利西单抗	输液反应、药物性红斑狼疮、感染、皮肤反应（如湿疹、银屑病反应等）、神经系统受损、血液系统异常
6	地舒单抗	低钙血症、颌骨坏死、非典型股骨骨折
7	托珠单抗	脱髓鞘疾病、感染、超敏反应/速发过敏反应、中毒性表皮坏死松解症/Stevens-Johnson综合征、肝毒性、中性粒细胞减少、血小板减少

2.7　临床问题：如何在生物类似药临床应用全流程管理中体现医-药-护协同作用？

推荐意见8：建议医师、药师、护士组建医-药-护多学科治疗团队，对生物类似药临床应用进行全流程管理：（1）治疗前，建议医师结合患者病情与意愿制订用药方案，药师加强对处方（医嘱）中适应证、用药禁忌、预处理、配置方式等内容的审核，护士或药师配置药物前需记录通用名、商品名、产品批号等，确保相关信息可追溯；（2）治疗过程中，建议医-药-护加强有效性与安全性的监测与评价（必要时，药师可开展TDM），及早识别药物不良反应并合理处置；（3）治疗后，建议医-药-护对患者进行定期随访，必要时为患者提供用药咨询等居家医疗服务（弱推荐，GPS）。

证据总结及推荐理由：一项系统评价提示，由医师、药师、护士组建的多学科治疗团队可显著改善慢病患者的临床治疗结局[53]。在生物类似药的临床应用全流程管理中，医师、药师、护士组建多学科治疗团队有助于充分发挥多学科专业特长，最大限度保障生物类似药临床治疗的安全性与有效性[45]。证据评价组前期对我国医务人员开展的全国性横断面调研结果提示，在生物类似药的临床应用中，仅有少数医务人员（39.03%）所在科室制定了生物类似药的药物警戒方案[33]。由于生物类似药的发展在我国起步较晚，其长期应用的安全性与有效性仍有待在临床实践中进行长期监测。同时，当前生物类似药种类不断增多，药物剂型与规格逐渐多样化，且配置方式可能与参照药存在差异（如曲妥珠单抗生物类似药与其参照药的配置方式不同）[54]。基于上述特点，医-药-护多学科团队在治疗前制定药物警戒方案、加强处方（医嘱）审核、详细记录药品信息、加强患者教育，治疗过程中进行安全性及有效性的监测与评价，治疗后对患者进行长期随访与居家医疗服务，对改善患者治疗结局具有重要意义。

2.8 临床问题：在缺乏必要证据的情况下，应开展哪些工作评价生物类似药的有效性、安全性与经济性？

推荐意见9：在缺乏必要证据时，建议积极开展临床试验、真实世界研究、药物经济学研究以及临床综合评价，对生物类似药临床治疗的有效性、安全性与经济性进行评价，以积累生物类似药临床应用相关证据（强推荐，GPS）。

证据总结及推荐理由：目前，围绕生物类似药开展的临床研究主要包括其长期治疗或转换用药的有效性与安全性评价[55-60]、药物经济学研究[61-62]、药物利用研究[63-64]等，但部分生物类似药的临床应用仍存在证据缺口。同时，我国生物类似药的发展起步较晚，现有相关临床疗效评价及药物经济学研究多由国外学者开展。证据评价组前期开展的全国性横断面调查研究结果显示，仅有少数医务人员（27.14%）所在科室开展了生物类似药相关临床研究[33]。因此，在缺乏必要证据的情况下，推荐积极开展临床试验、真实世界研究、药物经济学评价及临床综合评价，以积累生物类似药临床应用相关证据。当前，国外医师、药师、护士开展的临床研究可为我国医务人员开展生物类似药相关临床研究提供参考[55-64]。

2.9 临床问题：生物类似药的临床应用是否具有经济学优势？应如何结合其经济学属性及影响进行综合考虑？

推荐意见10：现有药物经济学证据表明，在疗效与安全性不具有显著差异的基础上，与参照药相比，生物类似药的临床应用通常具有药物经济学优势。为降低医疗成本，建议在综合考虑现有最佳证据、临床经验与患者意愿的前提下，合理选用生物类似药（强推荐，证据质量分级不适用）。

证据总结及推荐理由：国内研究方面，本指南纳入2项在中国开展的生物类似药相关药物经济学研究[61,64]。其中，一项关于曲妥珠单抗治疗乳腺癌的成本-效果分析研究结果显示，与参照药相比，接受生物类似药治疗的患者预期寿命增加了0.138质量调整生命年，而治疗成本降低了421.11美元[65]。另一项关于曲妥珠单抗治疗乳腺癌的最小成本分析研究结果提示，在达到相同临床治疗结局时，与参照药相比，接受生物类似药治疗可为每位患者节省成本24 752美元/年[61]。可见，基于中国药物经济学研究证据的视角，与参照药相比，曲妥珠单抗生物类似药治疗乳腺癌更具经济学优势。

国外研究方面，本指南纳入5项最小成本分析和1项成本-效用分析研究[66-71]。最小成本分析研究结果提示，在疗效无显著差异的情况下，与使用参照药相比，使用生物类似药的直接医疗成本更低，更具经济学优势。成本-效用分析研究结果显示，维持治疗期间，由英夫利西单抗参照药转换为生物类似药后的健康产出略低于参照药（减少了0.13质量调整生命年），但治疗成本更低（节约了46 194美元），提示需要综合考虑增量成本-效果比与决策阈值之间的关系，进行经济学评价与临床决策。同时，8项国外相关预算影响分析结果提示，使用生物类似药或由参照药转换为生物类似药，可极大节省医疗保险预算，提高患者对治疗用生物制品的可及性[72-79]。综上，可认为与参照药相比，生物类似药的临床应用通常具有药物经济学优势。

3 结语

近年来生物医药技术快速发展，治疗用生物制品已广泛用于恶性肿瘤、风湿免疫、消化系统疾病等多个疾病领域的临床治疗，并显现出独特的临床优势[80]。随着国家层面医保控费与支付方式改革相关工作的深入推进，作为比参照药治疗成本更低的替代产品，生物类似药预期将会有更广泛的临床应用。我国生物类似药的发展起步相对较晚，尽管近年来已有数十个生物类似药相继获批，但生物类似药在未获批适应证的临床应用、用药前评估、全流程多学科协作管理等方面仍缺乏统一规范，相关政策规定还在建立或逐步完善中，因此临床实践中生物类似药的临床应用管理仍存在诸多挑战。本指南对生物类似药相关国内外政策法规、指南/共识等临床指导文件以及临床研究证据进行了系统检索，是国内首部基于循证医学证据、专家经验以及患者意愿制订的生物类似药临床应用管理指南，可为我国生物类似药的合理应用及规范管理提供循证指导。

与国内外生物类似药临床应用相关指导文件相比，本指南有如下优势：（1）本指南设计、规划与制订流程严格遵循国际标准指南制订方法学，针对每条临床问题开展了系统评价，采用GRADE方法与德尔菲法形成推荐意见，并进行外部同行评审，最终遵循RIGHT撰写指南全文；（2）高度重视利益冲突管理，并通过开展患者意愿调查吸纳患者参与指南制订，以增强指南的透明度与患者接受度；（3）本指南对生物类似药临床应用与管理提供了全流程指导，有助于推进我国生物类似药的合理使用与规范化管理，医疗机构及相关卫生监管部门可参考本指南科学管理生物类似药未获批适应证的外推应用，医务人员可参考本指南进行用药前评估、患者教育、用药方案调整，多学科治疗团队可参考本指南提供涵盖治疗前、中、后全流程的药物警戒与患者管理。

同时，本指南的制订尚存在一定局限性，如部分临床问题侧重于管理通则而非临床诊疗具体细则，无法使用临床研究证据进行回答，故推荐意见证据级别总体较低，且部分推荐意见无直接循证医学证据、仅基于专家共识形成GPS。因生物类似药相关政策法规仍处于动态建立或逐步完善之中，本指南使用者应在参考最新政策法规文件的基础上，结合本指南推荐意见，并充分考虑临床实际情况，审慎制订生物类似药的个体化治疗及管理方案。

基于当前各类证据检索及循证分析情况，指南制订工作组对目前生物类似药临床应用及研究领域的证据缺口进行了梳理，提出以下未来需进一步研究的方向：(1)开展基于真实世界的生物类似药在未获批适应证中临床治疗的有效性、安全性、经济性研究；(2)积极探索基于血药浓度及抗药抗体TDM等方法对不同生物类似药及其参照药的优化治疗方案，总结生物制剂个体化治疗的模式与策略；(3)构建多学科患者教育体系，研究多学科协作管理模式对生物类似药临床治疗结局的影响；(4)评估医药卫生体制改革新政策对生物类似药研发与临床应用的影响。

4 附则

4.1 指南的传播与实施

本指南发布后，指南制订工作组将通过多种途径促进其传播与实施，如在学术期刊发表、撰写指南解读和实施意见、在学术会议中推广、召开指南宣贯培训会，以及在微信等多个网络平台上进行宣传。

4.2 指南的更新

指南工作组将持续关注生物类似药的相关研究进展，根据证据更新情况，适时启动指南的更新工作，并在更新过程中遵循相关的更新方法和流程。

4.3 基金资助说明

基金资助主要用于指南制订会议以及证据整合、专家外审相关的劳务支出，指南形成的推荐意见未受到资助的影响。

4.4 利益冲突声明

指南制订工作组所有成员均声明不存在经济、学术等形式的利益冲突，所有成员均填写了利益冲突声明表。本指南的利益冲突声明表、临床问题调研结果、德尔菲法调研结果等相关附件可联系通信作者获取。

《中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)》制订工作组

项目负责人

赵荣生(北京大学第三医院药学部)

指导委员会

朱军(北京大学肿瘤医院淋巴肿瘤内科)、张伶俐(四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部)、缪丽燕(苏州大学附属第一医院药学部)、翟所迪(北京大学第三医院药学部，北京大学医学部药物评价中心)

共识专家组(按姓氏笔画排序)

丁士刚(北京大学第三医院消化内科)、王天有(首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心)、王玉珠(国家药品监督管理局药品审评中心)、卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科)、卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院药事管理科)、孙凤(北京大学公共卫生学院，北京大学循证医学中心)、吕迁洲(复旦大学附属中山医院药剂科)、李国辉(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、李葆华(北京大学第三医院护理部)、冷家骅(北京大学肿瘤医院医疗保险服务处)、吴晶(天津大学药物科学与技术学院)、陈孝(中山大学附属第一医院药学部)、张相林(中日友好医院药学部)、林桐榆(四川省肿瘤医院肿瘤内科)、陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院，兰州大学GRADE中心，兰州大学Cochrane中心)、封卫毅(西安交通大学第一附属医院药学部)、赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院药学部)、胡欣(北京医院药学部)、梅丹(中国医学科学院北京协和医院药剂科)、黄云超(云南省肿瘤医院胸心血管外科)、崔丽艳(北京大学第三医院检验科)、黄萍(浙江省人民医院药学部)、黄慈波(深圳大学附属华南医院内科中心/风湿科)、景红梅(北京大学第三医院血液内科)、董梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部)、詹思延(北京大学公共卫生学院，北京大学循证医学中心)、肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院药学部)、翟青(复旦大学附属肿瘤医院药剂科)、穆荣(北京大学第三医院风湿免疫科)

证据评价组/秘书组

胡杨(北京大学第三医院药学部)、宋再伟(北京大学第三医院药学部)、刘爽(北京大学第三医院药学部)、马毅(北京大学第三医院药学部)、姜丹(北京大学第三医院药学部)、高媛(北京大学第三医院药学部)、冉怡雯(北京大学第三医院药学部)、余玲玲(北京大学第三医院药学部)、吴晶晶(北京大学第三医院药学部)、李宽(深圳市人民医院药学部)、李慧博(北京大学第三医院药学部)

外审专家组(代表)

董菲(北京大学第三医院血液内科)、贺小宁(天津大学药物科学与技术学院)、都丽萍(中国医学科学院北京协和医院药学部)、刘晓东(中国医科大学附属盛京医院药学部)、杨珺(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、陈喆(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、丁肖梁(苏州大学附属第一医院药学部)、林晓彬(中山大学附属第一医院药学部)、李晓宇(复旦大学附属中山医院药剂科)、王春晖(复旦大学附属中山医院药剂科)、李厚丽(西安交通大学第一附属医院药学部)、肖洪涛(四川省肿瘤医院药学部)、刘芷兮(四川省肿瘤医院药学部)、陈雪梅(云南省肿瘤医院国家药物临床试验机构临床研究部)

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 生物类似药研发与评价技术指导原则：试行[EB/OL].(2015-02-28)[2024-02-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150228155701114.html.
National Medical Products Administration. Guideline on

development and evaluation of biosimilars: drafting[EB/OL]. (2015-02-28) [2024-02-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150228155701114.html.

[2] XU G L, WANG J Z. The current status of the biosimilars landscape in China[J]. Biologicals, 2024, 85: 101744.

[3] LIU J W, YANG Y H, WU N, et al. Biosimilar monoclonal antibodies in China: a patent review[J]. Bioengineered, 2022, 13(6): 14503-14518.

[4] 宋丽娜,徐刚领,葛玉梅,等. 生物类似药质量相似性评价和技术要求[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(23): 1954-1961.
SONG L N, XU G L, GE Y M, et al. Quality similarity evaluation and technical requirement of biosimilar products[J]. Chin Pharm J, 2022, 57(23): 1954-1961.

[5] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products[EB/OL]. (2005-10-30) [2024-02-01]. http://www.msk.nclinnovations.org/medregulations/v1/html/Guidance/Guidelines_Similar%20Biological%20Products.pdf.

[6] 王月强. 国内外生物类似药发展的立法比较与启示[J]. 中国卫生资源, 2022, 25(6): 677-681.
WANG Y Q. Legislative comparison and enlightenment of the development of biological similar drugs at home and abroad[J]. Chin Health Resour, 2022, 25(6): 677-681.

[7] 国家药品监督管理局. 生物类似药相似性评价与适应证外推技术指导原则 [EB/OL]. (2021-02-10) [2024-02-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d92c6507a57bee9ccfc5baa1ee87fda9.
National Medical Products Administration. Technical guidelines for similarity evaluation and indications extrapolation of biosimilars[EB/OL]. (2021-02-10) [2024-02-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d92c6507a57bee9ccfc5baa1ee87fda9.

[8] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 生物类似药临床应用专家共识[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(3): 129-136.
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Anti-Lymphoma Alliance. Expert consensus on the clinical application of biosimilars[J]. J Leuk Lymphoma, 2021, 30(3): 129-136.

[9] 中华医学会临床药学分会. 生物类似药临床应用管理专家共识:第一版[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(38): 2982-2989.
Clinical Pharmacy Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the clinical application management of biosimilars: first edition[J]. Chin Med J, 2020, 100(38): 2982-2989.

[10] 广东省药学会. 抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引:2020年版[J]. 今日药学, 2021, 31(9): 641-657.
Guangdong Pharmaceutical Association. Guidelines for comprehensive pharmaceutical services of antitumor biosimilars: 2020 edition[J]. Pharm Today, 2021, 31(9): 641-657.

[11] 杜琼,叶璇,朱林蕙,等. 抗肿瘤生物类似药临床转换应用及管理的专家共识[J]. 中国临床药学杂志, 2024, 33(1): 1-10.
DU Q, YE X, ZHU L H, et al. Expert consensus on clinical application and management of antitumor biosimilar switching[J]. Chin J Clin Pharm, 2024, 33(1): 1-10.

[12] FRAZER M B, BUBALO J, PATEL H, et al. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners global position on the use of biosimilars in cancer treatment and supportive care[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(Suppl. 3): 3-10.

[13] GREGORY G P, CARRINGTON C, CHEAH C Y, et al. A consensus statement on the use of biosimilar medicines in hematology in Australia[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020, 16(4): 211-221.

[14] KOWALSKI S C, BENAVIDES J A, ROA P A B, et al. PANLAR consensus statement on biosimilars[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(5): 1485-1496.

[15] RIDDER L D, ASSA A, BRONSKY J, et al. Use of biosimilars in pediatric inflammatory bowel disease: an updated position statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68(1): 144-153.

[16] FERNANDES G S, STERNBERG C, LOPES G, et al. The use of biosimilar medicines in oncology: position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC)[J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2018, 51(3): e7214.

[17] D'AMICO F, SOLITANO V, MAGRO F, et al. Practical management of biosimilar use in inflammatory bowel disease (IBD): a global survey and an international Delphi consensus[J]. J Clin Med, 2023, 12(19): 6350.

[18] 中国药理学会,中日友好医院.《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识(2020版)》解读[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(5): 513-517, 520.
Chinese Pharmacological Society, China-Japan Friendship Hospital. Interpretation of *Pharmacy Expert Consensus on the Therapeutic Drug Monitoring of Antitumor Biosimilars (2020 Edition)*[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp Chin, 2020, 20(5): 513-517, 520.

[19] World Health Organization. WHO handbook for guideline development: 2nd edition[EB/OL]. (2014-12-18) [2024-02-01]. https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-9241548960.

[20] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则:2022版[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703.
CHEN Y L, YANG K H, WANG X Q, et al. Guiding principles for formulating/revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China: 2022 edition[J]. Natl Med J

China，2022，102(10)：697-703.

[21] MORGANO G P，DAVOLI M，MOJA L，et al. Guidelines 2.0：systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. Recenti Prog Med，2015，106(6)：249-279.

[22] BROUWERS M C，KHO M E，BROWMAN G P，et al. AGREE Ⅱ：advancing guideline development，reporting and evaluation in health care[J]. J Clin Epidemiol，2010，63(12)：1308-1311.

[23] CHEN Y L，YANG K H，MARUŠIC A，et al. A reporting tool for practice guidelines in health care：the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med，2017，166(2)：128-132.

[24] 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.
HU Y，SONG Z W，ZHAO R S. Clinical medication of biosimilars：an evidence-based review and protocol of clinical practice guideline[J]. Chin J Hosp Pharm，2021，41(21)：2157-2163.

[25] SHEA B J，REEVES B C，WELLS G，et al. AMSTAR 2：a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions，or both[J]. BMJ，2017，358：j4008.

[26] 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.

[27] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol，2010，25(9)：603-605.

[28] Institute of Health Economics. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique[EB/OL].(2012-03-07)[2024-02-01]. https://www.ihe.ca/advanced-search/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique.

[29] HUSEREAU D，DRUMMOND M，AUGUSTOVSKI F，et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022(CHEERS 2022) statement：updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Value Health，2022，25(1)：3-9.

[30] GUYATT G H，OXMAN A D，VIST G E，et al. GRADE：an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ，2008，336(7650)：924-926.

[31] LEWIN S，BOOTH A，GLENTON C，et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings：introduction to the series[J]. Implement Sci，2018，13(Suppl. 1)：2.

[32] GUYATT G H，ALONSO-COELLO P，SCHÜNEMANN H J，et al. Guideline panels should seldom make good practice statements：guidance from the GRADE Working Group[J]. J Clin Epidemiol，2016，80：3-7.

[33] HU Y，SONG Z W，JIANG D，et al. Knowledge，attitudes and practice of healthcare providers，healthcare regulatory practitioners and patients toward biosimilars in China：insights from a nationwide survey[J]. Front Pharmacol，2022，13：876503.

[34] Anonymous. Draft guidance for industry from FDA：scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product[J]. Biotechnol Law Rep，2012，31(2)：171-184.

[35] BLOOMFIELD D，D'ANDREA E，NAGAR S，et al. Characteristics of clinical trials evaluating biosimilars in the treatment of cancer：a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol，2022，8(4)：537-545.

[36] MACALUSO F S，CUMMINGS J F，ATREYA R，et al. A systematic review on infliximab biosimilar SB2：from preclinical data to real-world evidence[J]. Expert Opin Biol Ther，2022，22(2)：203-223.

[37] MIRJALILI S Z，SABOURIAN R，SADEGHALVAD M，et al. Therapeutic applications of biosimilar monoclonal antibodies：systematic review of the efficacy，safety，and immunogenicity in autoimmune disorders[J]. Int Immunopharmacol，2021，101(Pt B)：108305.

[38] GASTEIGER C，LOBO M，DALBETH N，et al. Patients' beliefs and behaviours are associated with perceptions of safety and concerns in a hypothetical biosimilar switch[J]. Rheumatol Int，2021，41(1)：163-171.

[39] FRANTZEN L，COHEN J D，TROPÉ S，et al. Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology：a French nation-wide survey[J]. Joint Bone Spine，2019，86(4)：491-496.

[40] SCHERLINGER M，LANGLOIS E，GERMAIN V，et al. Acceptance rate and sociological factors involved in the switch from originator to biosimilar etanercept(SB4)[J]. Semin Arthritis Rheum，2019，48(5)：927-932.

[41] VARMA M，ALMARSDÓTTIR A B，DRUEDAHL L C. "Biosimilar，so it looks alike，but what does it mean?" A qualitative study of Danish patients' perceptions of biosimilars[J]. Basic Clin Pharma Tox，2022，130(5)：581-591.

[42] VANDENPLAS Y，BARBIER L，SIMOENS S，et al. Perceptions about biosimilar medicines among Belgian patients in the ambulatory care[J]. Front Pharmacol，2022，12：789640.

[43] GARCIA K S，FACAS B P，MACHADO M B，et al. Biosimilar knowledge and viewpoints among Brazilian inflammatory bowel disease patients[J]. Therap Adv Gastroenterol，2021，14：17562848211013249.

[44] TERAN E，GOMEZ H，HANNOIS D，et al. Streamlining breast cancer and colorectal cancer biosimilar regulations

to improve treatment access in Latin America: an expert panel perspective[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7): e348-e358.

[45] VANDENPLAS Y, SIMOENS S, VAN WILDER P, et al. Informing patients about biosimilar medicines: the role of European patient associations[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(2): 117.

[46] 国家癌症中心,中国药师协会肿瘤专科药师分会. 抗体类抗肿瘤药物药学服务指南[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(10):1017-1046.
National Cancer Center, Cancer Pharmacists Branch of Chinese Pharmacists Association. China guideline for pharmaceutical care on antitumor antibody-based drugs [J]. Chin J Oncol, 2022, 44(10): 1017-1046.

[47] 宫新江,邵雪,张旻,等. 抗体类药物超敏反应研究进展[J]. 中国新药杂志,2019,28(21):2651-2657.
GONG X J, SHAO X, ZHANG M, et al. Research progress on hypersensitivity reactions induced by monoclonal antibody products[J]. Chin J N Drugs, 2019, 28(21): 2651-2657.

[48] 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病生物制剂治疗专家建议:试行[J/OL]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2021,11(6):244-256(2021-12-01)[2024-02-01]. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx? filename=ZHYE202106002&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002.
Inflammatory Bowel Disease Professional Committee of China Medical Education Association. Consensus on biological agents in treating patients with inflammatory bowel disease in China[J/OL]. Chin J Dig Med Imageol (Electron Ed), 2021, 11(6): 244-256(2021-12-01)[2024-02-01]. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZHYE202106002&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002.

[49] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子α单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识:2017[J]. 协和医学杂志,2017,8(增刊2):239-243.
Inflammatory Bowel Disease Working Group, Chinese Society of Gastroenterology. Expert consensus on the antitumor necrosis factor-α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: 2017[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2017, 8(Suppl. 2): 239-243.

[50] 中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂治疗指南:2021[J]. 中华皮肤科杂志,2021,54(12):1033-1047.
Dermatology and Venereology Branch of the Chinese Medical Association, Dermatology and Venereology Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Dermatology and Venereology Professional Committee of the Chinese Association of Traditional Chinese and Western Medicine. Guidelines for the treatment of psoriasis with biologic agents in China: 2021[J]. Chin J Dermatol, 2021, 54(12): 1033-1047.

[51] OOI C J, HILMI I, BANERJEE R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8): 1296-1315.

[52] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. 中华炎性肠病杂志,2018,2(4):253-259.
Inflammatory Bowel Disease Group, Digestive Disease Branch, Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on therapeutic drug monitoring of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2018, 2(4): 253-259.

[53] BOUTON C, JOURNEAUX M, JOURDAIN M, et al. Interprofessional collaboration in primary care: what effect on patient health? A systematic literature review[J]. BMC Prim Care, 2023, 24(1): 253.

[54] 中国医药教育协会乳腺癌个案管理师分会. 乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识:2022版[J]. 中华医学杂志,2022,102(28):2153-2160.
Breast Cancer Case Manager Branch of China Medical Education Association. Expert consensus on standardized intravenous infusion of targeted drugs for breast cancer: 2022 edition[J]. Natl Med J China, 2022, 102(28): 2153-2160.

[55] CARBALLO N, PÉREZ GARCÍA C, GRAU S, et al. Real-world effectiveness and persistence of reference etanercept versus biosimilar etanercept GP2015 among rheumatoid arthritis patients: a cohort study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 980832.

[56] SOMAN M, NAIR I, SHETH J U, et al. Innovator versus biosimilar ranibizumab in polypoidal choroidal vasculopathy: real-world evidence[J]. Ophthalmol Ther, 2022, 11(3): 1175-1186.

[57] GEIRNAERT M, HOWARTH J, KELLETT C, et al. Off-label infusion of biosimilar bevacizumab: a provincial experience[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(7): 1683-1685.

[58] BELLEUDI V, TROTTA F, ADDIS A, et al. Effectiveness and safety of switching originator and biosimilar epoetins in patients with chronic kidney disease in a large-scale Italian cohort study[J]. Drug Saf, 2019, 42(12): 1437-1447.

[59] LUBER R P, O'NEILL R, SINGH S, et al. An observational study of switching infliximab biosimilar: no adverse impact on inflammatory bowel disease control or drug levels with first or second switch[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(5): 678-688.

[60] FISCHER S, COHNEN S, KLENSKE E, et al. Long-term

effectiveness, safety and immunogenicity of the biosimilar SB_2 in inflammatory bowel disease patients after switching from originator infliximab[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14: 1756284820982802.

[61] LEUNG J H, TAI Y S, WANG S Y, et al. Cost-effectiveness of trastuzumab biosimilar combination therapy and drug wastage as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Breast, 2022, 65: 91-97.

[62] LUO X, LIU Q, ZHOU Z, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab biosimilar LY01008 combined with chemotherapy as first-line treatment for Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 832215.

[63] JENSEN C J, TICHY E M, LEMPKE M B, et al. Implementing and optimizing biosimilar use at Mayo Clinic[J]. Mayo Clin Proc, 2022, 97(6): 1086-1093.

[64] QASIM HUSSAINI S M Q, GUPTA A, ANDERSON K E, et al. Utilization of filgrastim and infliximab biosimilar products in medicare part D, 2015-2019[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e221117.

[65] DENG W S, HU J, LI M T, et al. Trastuzumab biosimilar HLX02 versus reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer: a model-based economic evaluation for China[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2022, 22(7): 1117-1126.

[66] GIULIANI J, BONETTI A. The economic impact of biosimilars in oncology and hematology: the case of trastuzumab and rituximab[J]. Anticancer Res, 2019, 39(7): 3971-3973.

[67] MCBRIDE A, MACDONALD K, FUENTES-ALBURO A, et al. Cost-efficiency and expanded access modeling of conversion to biosimilar trastuzumab-dkst with or without pertuzumab in metastatic breast cancer[J]. J Med Econ, 2021, 24(1): 743-756.

[68] MEHTA D A, HAY J W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3): 677-683.

[69] GISONDI P, GEAT D, ARMENI P, et al. Cost per responder of adalimumab biosimilars MSB11022 and ABP 501 versus the originator and methotrexate in chronic plaque psoriasis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(12): 1579-1584.

[70] PHISALPRAPA P, KOSITAMONGKOL C, LIMSRIVILAI J, et al. Cost-effectiveness and budget impact analysis of infliximab and its biosimilar in patients with refractory moderate-to-severe Crohn's disease using real world evidence in Thailand[J]. J Med Econ, 2020, 23(11): 1302-1310.

[71] HUGHES A, MARSHALL J K, MORETTI M E, et al. A cost-utility analysis of switching from reference to biosimilar infliximab compared to maintaining reference infliximab in adult patients with Crohn's disease[J]. J Can Assoc Gastroenterol, 2021, 4(1): 48.

[72] GULÁCSI L, BRODSZKY V, BAJI P, et al. Erratum to: the rituximab biosimilar CT-P10 in rheumatology and cancer: a budget impact analysis in 28 European countries[J]. Adv Ther, 2017, 34(5): 1234.

[73] CALLEJA M A, ALBANELL J, ARANDA E, et al. Budget impact analysis of bevacizumab biosimilars for cancer treatment in adult patients in Spain[J]. Eur J Hosp Pharm, 2023, 30(e1): e40-e47.

[74] ROGNONI C, BERTOLANI A, JOMMI C. Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives[J]. Glob Reg Health Technol Assess, 2018: 2284240318784289.

[75] LEE S M, JUNG J H, SUH D, et al. Budget impact of switching to biosimilar trastuzumab (CT-P6) for the treatment of breast cancer and gastric cancer in 28 European countries[J]. BioDrugs, 2019, 33(4): 423-436.

[76] CESAREC A, LIKIĆ R. Budget impact analysis of biosimilar trastuzumab for the treatment of breast cancer in Croatia[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2017, 15(2): 277-286.

[77] YANG J Y, LIU R Z, EKTARE V, et al. Does biosimilar bevacizumab offer affordable treatment options for cancer patients in the USA? A budget impact analysis from US commercial and medicare payer perspectives[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2021, 19(4): 605-618.

[78] JHA A, UPTON A, DUNLOP W C, et al. The budget impact of biosimilar infliximab (remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries[J]. Adv Ther, 2015, 32(8): 742-756.

[79] BRODSZKY V, RENCZ F, PÉNTEK M, et al. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(1): 119-125.

[80] 胡杨, 宋再伟, 赵荣生. 生物类似药临床治疗的系统评价再评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(5): 12-19.
HU Y, SONG Z W, ZHAO R S. Overview of systematic reviews of biosimilars in therapies[J]. Clin Med J, 2020, 18(5): 12-19.

（收稿日期：2024-05-06　修回日期：2024-06-27）
（编辑：孙　冰）