·新药述评与论坛·

生物类似药临床用药互换的思考与建议

徐子悦[1],韩　晟[2],管晓东[1,2],史录文[1,2]
(1 北京大学药学院,北京 100191;2 北京大学医药管理国际研究中心,北京 100191)

[摘要] 本文旨在为中国生物类似药上市后临床用药互换监管政策与实践提出建议。查阅文献和相关政策,简述中国生物类似药发展现状,梳理欧美生物类似药可互换性监管经验和临床用药互换研究进展。中国生物类似药发展迅速,但相关制度建设仍需完善。欧美国家已初步建立生物类似药临床用药互换监管制度,但目前实践经验和研究证据有限,专家共识尚未建立。生物类似药与原研生物药在临床可互换性上仍存在争议,监管机构需重视生物类似药临床用药互换安全性问题,应建立并完善临床数据公开、可互换性评价、药品命名溯源、互换激励制度等相关政策。

[关键词] 生物类似药;原研生物药;临床用药互换;可互换性
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)17-1554-05

Consideration and suggestion on clinical drug switching of biosimilars in China

XU Zi-yue[1], HAN Sheng[2], GUAN Xiao-dong[1,2], SHI Lu-wen[1,2]
(1 *School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing* 100191, *China*; 2 *International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] The aim of this article is to make some suggestions for the regulations on interchangeability and clinical drug switching of biosimilar in China. Literature and relevant policies were reviewed. The development status of biosimilars in China was summarized, the regulatory experiences on the interchangeability of biosimilars in the United State and European Union were combed, and research findings on clinical drug switching were analyzed as well. Biosimilars have developed rapidly in China, but the related regulatory system has not been completely established. The United States and European Union have already initially established the management of biosimilar interchangeability, while the practical experience and clinical evidence are limited, and expert consensus has not been reached. There are still potential risks and concerns on switching from an originator biologic to a biosimilar or from one biosimilar to another. Drug regulatory authority should pay more attention to drug safety, clinical data information transparency, and technical guidelines on interchangeability, drug traceability, and incentive system.

[**Key words**] biosimilar; reference product; clinical drug switching; interchangeability

近年来生物药凭借在疾病治疗方面明显的临床优势占领了巨大市场,2018 年全球销售额排名前 10 的药物中,有 9 个是生物药,总销售额达 770 亿美元[1]。生物技术的成熟以及原研生物药专利到期,以原研生物药质量、安全性和有效性为基础的生物类似药的研发,有助于提高生物药的可及性,降低药品价格,进一步满足群众的用药需求。

国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)2015 年公布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》中对生物类似药定义为“在质量、安全性和有效性方面与已获准上市的参照药具有相似性的治疗性生物制品”,其中参照药通常为原研产品。不同于传统化学药和化学仿制药,生物制品的特殊性

[作者简介] 徐子悦,女,硕士研究生,主要从事药物政策研究。E-mail:xuziyue96@163.com。
[通讯作者] 史录文,男,教授,博士生导师,主要从事宏观药物政策、药品价格政策和药物经济学研究。联系电话:(010)82805019,E-mail:shilu@bjmu.edu.cn。

导致生物类似药与原研生物药很难做到结构、安全和有效性完全一致,生物类似药与原研生物药的临床用药互换为用药安全和有效性带来了不确定[2-4]。本文通过查阅文献和相关政策,简述中国生物类似药发展现状,梳理欧美生物类似药可互换性监管经验和临床用药互换研究进展,并结合国内发展现状和政策环境,对生物类似药上市后临床用药互换监管政策提出建议。

1 中国生物类似药发展现状

1.1 起步虽晚但发展迅速 2006 年 12 月欧洲药品管理局(EMA)批准了世界范围内首个生物类似药重组人生长激素(somatropin,山德士公司),2015 年 3 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准美国首个生物类似药非格司亭(filgrastim-sndz,山德士公司),2019 年 2 月中国国家药品监督管理局(NMPA)批准中国首个生物利妥昔单抗注射液(复宏汉霖公司),截至 2020 年 8 月已有 5 家企业的 6 种生物类似药在中国获批(详见表 1),中国拥有的研发管线内生物类似药数量处于全球领先地位[1]。

表 1 中国已获批生物类似药(截至 2020 年 8 月)

通用名	原研企业(商品名)	原研药中国获批时间/年	原研药全球获批时间/年	生物类似药生产企业	生物类似药商品名	生物类似药中国获批时间/年.月	生物类似药中国获批适应证
利妥昔单抗注射液	罗氏公司(美罗华)	2000	1997	复宏汉霖	汉利康	2019.2	淋巴瘤
阿达木单抗注射液	艾伯维公司(修美乐)	2010	2002	百奥泰生物	格乐立	2019.11	类风湿关节炎、强直性脊柱炎和银屑病
				海正药业	安健宁	2019.12	
贝伐珠单抗注射液	罗氏公司(安维汀)	2010	2004	齐鲁制药	安可达	2019.12	晚期非小细胞肺癌、转移性结直肠癌
				信达生物	达攸同	2020.6	
曲妥珠单抗注射液	罗氏公司(赫赛汀)	2002	1998	复宏汉霖	汉曲优	2020.8	乳腺癌

数据来源:NMPA 药品数据库[5]

1.2 相关制度建设仍需完善 由于中国制药行业整体起步较晚,虽然生物类似药研发管线内产品丰富,但大多处于早期临床或临床前阶段[1]。与欧美相比,我国在药学研究、药品审评监管、上市后药物临床应用经验积累等方面仍存在差距。从药学研究来看,我国生物类似药物工艺稳定性和质量可控性较弱,现阶段我国自主研发的生物类似药与进口品种间存在显著差距[6]。从药品审评监管来看,生物类似药的审评技术指导原则等尚未明确,审评审批体系尚未完备[7]。从临床应用来看,我国生物类似药上市较晚,临床安全性和有效性证据有限[8]。任何薄弱环节最终都有可能导致用药安全和临床有效性的不确定。

2 国际上对生物类似药可互换性的管制要求

2.1 生物类似药临床用药互换的意义及风险 生物类似药上市后,将为医生和患者提供更多的选择,也有助于缓解患者和医保系统的经济压力,有研究表明非医学原因的药物临床用药互换大多由于经济原因[8]。但是在生物药临床用药互换过程中可能会增加免疫原性的风险,在中国人群进行的胰岛素替代研究中发现,不同胰岛素替换后,可能由于免疫原性等原因造成疗效差异,带来安全性风险[9]。

2.2 FDA 对生物类似药可互换性的管制要求 目前全球的监管机构中,仅美国对生物类似药可互换性提出明确的技术监管要求,其他国家的监管机构尚未建立生物类似药可互换性的技术标准。美国《公共健康服务法》(Public Health Service Act, PHS Act)第 351(i)和(k)条款定义的可互换或可互换性(interchangeable or interchangeability)为一种监管机构认证的资质,需要满足可互换的生物类似药和原研生物药作用于任何患者都应该产生相同的效果,即安全性风险没有增加,有效性没有减少[10]。

在与原研生物药临床疗效一致的条件下,生物类似药的可互换性需要通过相关的试验证明,进行至少 2 次临床用药互换后,和原研生物药(参照药)在 PK/PD、免疫原性和安全性、有效性指标上没有差异[11]。一旦被 FDA 批准为可互换的产品,药师即可凭处方,依照各州法规自行替换[12-13]。但截至

2020 年 7 月,FDA 仍未授予任何生物类似药可互换性资质[14]。

2.3 EMA 对生物类似药可互换性的管制要求

EMA 在 2005 年率先提出了生物类似药的监管要求[15],但对可互换性没有明确的技术要求。EMA 认为生物类似药的可互换性指在预期 2 种药物为相同的临床疗效的前提下,进行临床用药互换的可能性,生物类似药和原研生物药间、多个生物类似药间都可以进行临床用药互换,分为 2 种形式[16]:① 转换(switching):即临床医生决定将某种具有相同治疗目的的药物转换为另一种。EMA 的人用医药产品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)公开所有获批生物类似药的审评报告,其中包括临床数据、专家观点和审评结论等,以便医生进行决策[17]。目前医生处方层面的转换是生物类似药和原研生物药临床用药互换的主要形式。② 替换(substitution):即不咨询医生的情况下,处方调配时使用某种等效药物替换另一种。大部分的欧盟成员国明确禁止药房层面的替换[18],也有部分欧盟国家允许在限定条件下进行自动替换,如法国要求药剂师在处方生物类似药替换原研生物药的过程中,需标注替换产品的名称,并告知医生[19]。

为节省医疗开支,增加生物类似药使用,德国在 2019 年年中开始允许药房层面的自动替换,医生有权在处方中勾选禁止替换[20]。但德国法案推出后即引起较大争议:如医生层面担忧允许药师自动替换后,无法及时跟进患者用药信息,出现不良反应时也无法及时监测记录;生产企业担忧这将影响上市产品的安全性和有效性的监管,影响生物类似药质量提升;行业内担心允许自动替换后,药价大幅下降,影响德国生物类似药市场资金流入,阻碍生物类似药发展,从而影响后续患者用药[21]。

3 生物类似药临床用药互换研究进展

3.1 单次临床用药互换安全性和有效性研究进展

现有少量研究表明临床用药互换后安全性有效性无显著差异,但研究设计存在缺陷。单次临床用药互换主要有 3 种情形,分别是由原研生物药互换为生物类似药、由一种生物类似药互换为另一种生物类似药,或由生物类似药互换为原研生物药。目前对原研生物药互换为生物类似药的研究较多,生物类似药向原研生物药和生物类似药之间临床用药互换研究数据积累较少。McKinnon 等[4]对原研生物药和生物类似药之间的临床用药互换进行了系统评价,共纳入 57 项研究,其中绝大多数为原研生物药转换为生物类似药的情形,发现互换前后主要有效性和安全性指标没有显著性差异。Cohen 等[2]对 14 种疾病的原研生物药转换为生物类似药的研究进行了文献综述,共纳入了 90 个研究,涉及 14 225 例患者,结果显示绝大多数由原研生物要转换为生物类似药后患者的安全性和有效性指标未发生明显改变。

但也发现目前关于生物类似药临床用药互换的随机对照试验(RCT)或真实世界研究设计并不完善,存在入组患者人数较少、随访时间短、缺乏合适的对照组、结局指标选取不合理、缺乏免疫原性评价指标等问题[2,4,22]。目前大部分研究针对的是成人患者,相比于成年人,儿童的吸收代谢更快,对儿童患者进行药效学和药动学研究更为重要,潜在的免疫原性风险对其影响更大[23],尚无充分证据证明儿童患者临床用药互换的安全性和有效性。另外,现有支持临床用药互换的证据大多集中于自身免疫性疾病、糖尿病、肿瘤辅助等治疗领域。对于肿瘤治疗领域的单克隆抗体,虽已证实了生物类药与原研生物药的安全性有效性无显著性差别[24],但针对临床用药互换的研究不足[25]。

3.2 多次临床用药互换安全性和有效性研究进展

由于现有研究不足,不建议进行多次临床用药互换。多次临床用药互换是指 2 次及以上的原研生物药和生物类似药或生物类似药之间的转换。但是相关研究证据很有限,仅有少数 RCT 研究了多次药物转换的情形[26-28],结果显示干预组与对照组在临床有效性、安全性等方面无显著区别,但有学者提出这类临床试验均为企业发起的研究,可能对结果造成部分偏移。欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organization,ECCO)、欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism,EULAR)、欧洲儿科胃肠道疾病肝病和营养协会(European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition,ESPGHAN)和美国风湿协会(American College of Rheumatology,ACR)等多个协会组织,都明确表示多次转换的临床研究证据不足[29-30]。

3.3 临床用药互换不良事件发生研究进展

有研究报道了患者在进行药物互换,尤其是原研生物药互换为生物类似药后患者停药比例增加[31-36],部分研究将其归因于反安慰剂效应(nocebo effect)[37]。反安慰剂效应指由于患者对新治疗方案期望降低而导致疾病恶化或新的不良事件发生,但这只能部分

解释临床药物互换后出现的不良事件。Fleischmann等[38]对类风湿和胃肠道疾病患者用药转换后的停药原因进行综述发现,RCT研究中最常见停药原因为不良事件的发生和患者选择退出研究,真实世界研究中最常见的停药原因为药物疗效不佳、不良事件的发生和反安慰剂效应。因此,不能否认临床用药互换后患者停药比例增加是由于更加严重的不良事件或换药后疗效不足。

3.4 医患对生物类似药临床用药互换的态度 由于临床证据有限,临床医生对临床用药互换态度较为保守。研究表明大部分临床医生认可生物类似药的安全性和有效性,但是并不支持药房层面的自动替换和多次用药转换[39-40]。在一项针对美国医生和患者对非医学原因用药转换看法的调查中,84%的医生不支持为治疗稳定中的患者转换药物,超过50%的医生认为非医学原因的用药转换可能会带来有效性、安全性和患者精神上的负面影响[41]。

患者的换药意愿也不大。在一项针对患者的调查中,83%的患者担心改用生物类似药可能会带来更多的不良反应,在当下治疗有效的情况下,85%的患者不愿改用生物类似药,选择改变用药的患者中67%是为了节省药品费用[42]。

3.5 现有研究不足 目前针对生物类似药的临床用药互换研究数据有限,专家共识尚未建立。针对临床用药互换的试验设计应当保证足够的效力,以提供更有效证据供决策参考。中国已批准的生物类似药以肿瘤治疗领域的单克隆抗体居多,仍需更多证据指导临床用药互换决策。

4 政策建议

中国获批的第一个生物类似药利妥昔单抗已按通用名进入医保,并以低于原研生物药的谈判价进行销售。结合欧美对生物类似药可互换性的监管要求和临床用药互换研究进展,针对中国生物类似药上市后监管和使用规范提出以下建议。

4.1 公开临床数据有利于临床用药互换处方决策 建议参考欧盟经验,公开生物类似药以及原研生物药的临床试验数据及审评报告,以便其他监管部门、临床医生以及患者进行相关决策。

4.2 建立生物类似药可互换性评价技术指导原则 建立生物类似药临床用药指导原则和生物类似药可互换性评价技术指导原则,并鼓励生产企业开展临床用药互换研究,强调药品上市后真实世界研究的数据收集及分析,可以借鉴FDA做法,除了可互换性实验数据,鼓励企业报告上市后生物类似药与原研生物药在不同转换场景中患者安全性和免疫原性等数据[11]。

4.3 建立可溯源的生物类似药命名原则 需建立有区分度的溯源体系和生物类似药命名原则,针对生物类似药,我国目前是按照WHO的国际非专利名称(international nonproprietary name,INN)[43]进行命名,同时要求医生统一使用通用名开具处方,有可能导致无法区分处方具体药品,因此建议在医院建立内部溯源手段,以便追溯不良反应、评估医生治疗方案,可参考欧盟"INN + 商品名"或美国"INN + 随机字母后缀"的命名规则进行区分[44]。

4.4 建立激励政策 在生物类似药可互换技术指导原则和上市后监管体系发展完善的基础上,建议对符合资质的产品给予相应政策优惠,如允许优先挂网采购、提高医保支付标准等,以吸引更多企业参与可互换性临床试验研究,鼓励生物类似药的临床替代使用,保证用药安全及市场良性竞争下,最终能以低价为患者提供优质、等效的生物药。

5 结语

生物类似药的研发和应用已进入加速阶段,但中国对应配套政策仍有待完善。鼓励生物类似药的临床使用有助于促进生物制药行业研发创新,适当竞争也将促使药价降低,减轻患者负担,节省医疗费用开支。但不同于化学仿制药,生物类似药和原研生物药在临床可互换性上仍旧存在争议,还需更多研究证据支持。监管机构需加大对生物类似药临床使用的安全性问题的重视,建立并完善临床数据公开、可互换性评价、药品命名溯源、互换激励制度等相关政策。

[参 考 文 献]

[1] 科睿唯安. 全球生物类似物研发报告[EB/OL]. (2019-06)[2020-08-17]. https://p3.smarket.net.cn/tangsenlutou/tangsenlutou-template/7c40b3f13daf425f90822d5151a5bce4/html/articleinfo.html? articleId=432225&configId=1081417.

[2] COHEN HP, BLAUVELT A, RIFKIN RM, *et al*. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes[J]. *Drugs*, 2018,78(4):463-478.

[3] INGRASCIOTTA Y, CUTRONEO PM, MARCIANO I, *et al*. Safety of biologics, including biosimilars: perspectives on current status and future direction[J]. *Drug Saf*,2018,41(11):1013-1022.

[4] MCKINNON RA, COOK M, LIAUW W, *et al*. Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review[J]. *Bio Drugs*, 2018,32(1):27-52.

[5] 国家药品监督管理局药品数据库[EB/OL]. [2020-08-17]. http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/face3/dir.html?type=yp&CbSlDlH0=qAcErAqnWOEnWOEnW7AUkynDRiENFdshD9Vjo.JFOZZqqkE.

[6] 刘伯宁，徐刚领，罗建辉. 关于我国单抗药物上市阶段药学评价的思考[J]. 药学学报，2019,54(11):2126－2134.

[7] 艾星，张杰，夏琳，等. 生物类似药临床研发中常见问题的审评考虑[J]. 中国临床药理学杂志，2019,35(16):1830－1832.

[8] 梅丹，都丽萍，张钰宣. 多维度关注生物类似药的管理与临床应用[J]. 中国药房，2020,31(3):373－378.

[9] HU X, ZHANG L, DONG Y, *et al*. Switching from biosimilar (basalin) to originator (lantus) insulin glargine is effective in chinese patients with diabetes mellitus: a retrospective chart review[J]. *F1000Res*, 2018,7:477.

[10] Regulation of biological products[EB/OL]. [2020－08－17]. https://www.law.cornell.edu/uscode/text/42/262.

[11] FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product, in Guidance for Industry[EB/OL]. (2019－05)[2020－08－17]. https://www.fda.gov/media/124907/download.

[12] FDA. Biosimilar and interchangeable products[EB/OL]. (2017－10－23)[2020－08－17]. https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products.

[13] FDA. Prescribing biosimilar and interchangeable products[EB/OL]. (2017－10－23)[2020－08－17]. https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/prescribing-biosimilar-and-interchangeable-products.

[14] FDA. Purple book database of licensed biological products[EB/OL]. [2020－08－17]. https://purplebooksearch.fda.gov/.

[15] CHAUDHARI PS, NATH R, GUPTA SK. Opportunities and challenges in biosimilar development[EB/OL]. (2017－05－19)[2020－08－17]. https://bioprocessintl.com/manufacturing/biosimilars/opportunities-challenges-biosimilar-development/.

[16] EMA. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals[EB/OL]. (2019－10－02)[2020－08－17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.

[17] EMA. Medicines under evaluation[EB/OL]. [2020－08－17]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation

[18] 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.

[19] MOORKENS E, VULTO AG, HUYS I, *et al*. Policies for biosimilar uptake in europe: an overview[J]. *PLoS One*, 2017,12(12):e0190147.

[20] Generics and Biosimilars Initiative. Automatic pharmacist substitution of biosimilars in germany[EB/OL]. (2019－05－10)[2020－08－17]. http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/Automatic-pharmacist-substitution-of-biosimilars-in-Germany.

[21] JULIA T. Biosimilars law in germany draws legitimate criticism[EB/OL]. (2019－07－10)[2020－08－17]. https://www.pinsentmasons.com/out-law/analysis/biosimilars-law-in-germany-draws-legitimate-criticism.

[22] NUMAN S, FACCIN F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: Systematic review of randomized controlled trials and real-world studies[J]. *Adv Ther*, 2018,35(9):1295－1332.

[23] BRIDGES SL, JR., WHITE DW, WORTHING AB, *et al*. The science behind biosimilars: entering a new era of biologic therapy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018,70(3):334－344.

[24] YANG J, YU S, YANG Z, *et al*. Efficacy and safety of anticancer biosimilars compared to reference biologics in oncology: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Bio Drugs*, 2019,33(4):357－371.

[25] DECLERCK P, BAKALOS G, ZINTZARAS E, *et al*. Monoclonal antibody biosimilars in oncology: critical appraisal of available data on switching[J]. *Clin Ther*, 2018,40(5):798－809.

[26] BLAUVELT A, LACOUR JP, FOWLER JF, JR., *et al*. Phase iii randomized study of the proposed adalimumab biosimilar gp2017 in psoriasis: impact of multiple switches[J]. *Br J Dermatol*, 2018,179(3):623－631.

[27] BLACKWELL K, SEMIGLAZOV V, KRASNOZHON D, *et al*. Comparison of ep2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase iii, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2015,26(9):1948－1953.

[28] GRIFFITHS CEM, THACI D, GERDES S, *et al*. The egality study: A confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of gp2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. The originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2017,176(4):928－938.

[29] American college of rheumatology. Biosimilar position statement[EB/OL]. (2018－04－04)[2020－08－17]. https://www.the-rheumatologist.org/article/the-acr-updates-its-position-on-the-use-of-biosimilars/.

[30] EU members positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines[EB/OL]. (2019)[2020－08－17]. https://www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf.

[31] YAZICI Y, XIE L, OGBOMO A, *et al*. Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab[J]. *Biologics*, 2018,12:127－134.

[32] EBBERS HC, SCHELLEKENS H. Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars?[J]. *Drug Discov Today*, 2019,24(10):1963－1967.

[33] CHAPARRO M, GARRE A, GUERRA VELOZ MF, *et al*. Effectiveness and safety of the switch from remicade(r) to ct-p13 in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2019,13(11):1380－1386.

[34] GLINTBORG B, SORENSEN IJ, LOFT AG, *et al*. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar ct-p13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the danbio registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(8):1426－1431.

[35] TWEEHUYSEN L, HUISKES VJB, VAN DEN BEMT BJF, *et al*. Open-label, non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar sb4: Six-month results from a controlled cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018,70(9):1408－1418.

[36] TWEEHUYSEN L, VAN DEN BEMT BART JF, VAN INGEN IRIS L, *et al*. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018,70(1):60－68.

[37] BOONE NW, LIU L, ROMBERG-CAMPS MJ, *et al*. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018,74(5):655－661.

[38] FLEISCHMANN R, JAIRATH V, MYSLER E, *et al*. Nonmedical switching from originators to biosimilars: Does the nocebo effect explain treatment failures and adverse events in rheumatology and gastroenterology?[J]. *Rheumatol Ther*, 2020,7(1):35－64.

[39] ALADUL MI, FITZPATRICK RW, CHAPMAN SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in uk: a qualitative study[J]. *BMJ Open*, 2018,8(11):e023603.

[40] HEMMINGTON A, DALBETH N, JARRETT P, *et al*. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017,26(5):570－577.

[41] TEEPLE A, ELLIS LA, HUFF L, *et al*. Physician attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online physician survey in the united states[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019,35(4):611－617.

[42] TEEPLE A, GINSBURG S, HOWARD L, *et al*. Patient attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online patient survey in the united states[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019,35(4):603－609.

[43] 郭中平，徐莉. 我国生物制品通用名命名原则的修订[J]. 中国生物工程杂志,2017,37(8):110－118.

[44] 王冲，周耘，杨建红，等. 各国生物类似药命名原则的比对研究及完善我国生物类似药命名原则的建议[J]. 现代药物与临床,2019,34(4):911－915.

编辑：王宇梅/接受日期：2021－02－01