·临床研究·

治疗类风湿关节炎领域生物类似药与其参照药临床相似性评估的 Meta 分析

陈　瑶[1,2],周庆欣[1,2],曾保起[1,2],杨继春[3],高　乐[4],颜钰淞[1],孙　凤[1,2]

(1 北京大学公共卫生学院,北京 100191;2 北京大学循证医学中心,北京 100191;3 昆明医科大学第二附属医院中心实验室,昆明 650011;4 香港大学李嘉诚医学院药理及药剂学系,香港 999077)

[摘要] **目的:**评价治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)领域阿达木单抗(ADA)、依那西普(ETA)、英夫利昔单抗(INF)和利妥昔单抗(RIT)的生物类似药及其参照药在临床有效性、安全性和免疫性的相似性。**方法:**本文系统检索 PubMed,Embase,Cochrane Library,Web of Science,SinoMed,ClinicalTrial.gov 及中国知网和万方数据库,收集关于治疗 RA 的生物类似药及其参照药比较的随机对照试验(RCTs),检索时限均为建库至 2019 年 12 月 17 日,由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和偏倚风险评价后,使用 STATA 15.0 软件进行数据分析,分别对每一类生物类似药与其参照药进行 Meta 分析,并按照随访观察周期进行亚组分析。**结果:**最终纳入了 27 个 RCTs,共 10 405 例对一线治疗方案效果不理想的 RA 患者;ADA,ETA,INF 和 RIT 分别涉及 10,6,7 和 4 个 RCTs,Meta 分析及其亚组分析结果显示,4 类生物类似药与其参照药在临床有效性和安全性方面均是可比的,在免疫原性方面,除 ETA 外其他 3 组比较差异均未发现有统计学意义,但鉴于免疫原性结局的相关证据的 GRADE 质量评级结果为非常低,因此免疫原性的比较结果还有待后续相关研究的进一步证明。**结论:**本研究证明了 RA 治疗领域的 4 类生物类似药与其参照药具有良好的临床相似性,为生物类似药的临床使用提供了证据支持。

[关键词] 生物类似药;类风湿关节炎;随机对照试验;系统综述;Meta 分析

[中图分类号] R969　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)08-0723-09

Evaluation of the clinical equivalence of biosimilars to their reference drugs in the treatment of rheumatoid arthritis: a Meta-analysis

CHEN Yao[1,2], ZHOU Qing-xin[1,2], ZENG Bao-qi[1,2], YANG Ji-chun[3], GAO Le[4], YAN Yu-song[1], SUN Feng[1,2]

(1 *Institute of Public Health, Peking University, Beijing* 100191, *China*; 2 *Peking University Center for Evidence Based Medical and Clinical Research, Beijing* 100191, *China*; 3 *Key Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming* 650011, *China*; 4 *Centre for Safe Medication Practice and Research, Department of Pharmacology and Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong* 999077, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To demonstrate equivalent clinical efficacy of all biosimilars of adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (INF), and rituximab (RIT) with their reference drugs as well as to evaluate the relative safety and immunogenicity of biosimilars in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods**: Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Sinomed, ClinicalTrial.gov, CNKI and Wanfang database were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) about the comparisons between biosimilars and their reference drugs for the treatments of RA published from inception to December 17, 2019. Two researchers

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(71673003)

[作者简介] 陈瑶,女,硕士研究生,研究方向:循证医学。E-mail:chen_yao@pku.edu.cn。

[通讯作者] 孙凤,女,副教授,硕士生导师,研究方向:循证医学与药物流行病学。联系电话:(010)82801191,E-mail:sunfeng@bjmu.edu.cn。

screened literature, extracted data and assessed risk of bias independently. STATA 15.0 software was used to perform data analysis. To reduce heterogeneity, subgroup analysis in accordance with the drug treatment duration was conducted. **Results**: A total of 27 RCTs were included (ADA: 10, ETA: 6, INF: 7, RIT: 4), involving 10 405 RA patients with inadequate response to the first-line treatment regimen. The clinical efficacy and safety of the four biosimilar drugs were comparable with their reference drugs. In terms of immunogenicity, no statistically significant differences were found between the other three groups except for ETA. It should be noted that the quality rating of the evidence related to the immunogenicity outcome was low, so the results of the immunogenicity need to be further verified by subsequent relevant studies. **Conclusion**: This study supports the similarity of the four biosimilars to their respective reference drugs, which may serve as evidence for related clinical practice, guideline development, and policy making.

[**Key words**] biosimilars; rheumatoid arthritis; randomized controlled trials; systematic review; Meta-analysis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是成年人最常见的自身免疫性关节炎,全球患病率约为0.5%~1%[1-3]。根据国内外风湿病诊疗指南的建议[4-7],坚持规律使用改善病情抗风湿药物(disease-modifying antirheumatic drugs,DMARDs)是缓解关节内外症状、控制病情进展的主要手段,DMARDs一共分为3类,包括传统合成类(conventional synthetic DMARDs,csDMARDs)、生物制剂类(biological DMARDs,bDMARDs)和靶向合成类(targeted synthetic DMARDs,tsDMARDs)。然而,由于前期研发成本巨大,bDMARDs的价格往往较高,药物可及性受到挑战。近几年来,伴随多种bDMARDs专利到期,生物类似药的出现和发展有可能成为降低RA患者治疗费用的有效手段。目前RA治疗领域已有4类生物类似药进入临床阶段或获批上市,对应的参照药(原研产品)分别是阿达木单抗(adalimumab,ADA)、依那西普(etanercept,ETA)、英夫利昔单抗(infliximab,INF)和利妥昔单抗(rituximab,RIT)。然而,由于生物制剂的结构复杂且生产流程难以复制,生物类似药的产品结构无法与其参照药完全相同,这可能导致临床有效性和安全性方面的差异[8]。因此,本研究系统检索并整合了相关的临床试验结果,评价生物类似药及其参照药在临床有效性、安全性及免疫原性方面的相似性。

资料与方法

1 纳入与排除标准

1.1 纳入标准 ① 研究类型:随机对照试验(RCT)。② 研究对象:成年RA患者,同时对一线治疗方案csDMARDs治疗效果不理想。③ 干预措施:干预组为生物类似药,对照组为生物类似药的参照药。④ 结局指标:由美国风湿病学会制定的疾病改善度指标ACR20,代表RA病情获得20%的改善;以28个关节评估的疾病活动性评分(28-joint disease activity score,DAS28);因不良反应撤药率;严重不良反应发生率;抗药抗体阳性发生率。⑤ 随访周期:本研究纳入最短RCT的随访周期下限为12周。选取同一个RCT中随访观察时间最长的、研究质量最高的报告结果进行总的Meta分析,同时,为降低文献的异质性,本研究将文献按照观察周期分为4个分亚组报告结果,每半年为一组。

1.2 排除标准 ① 非RCT类型研究。② 未涉及生物类似药。③ 参与者非RA患者。④ 未报告任何主要研究结局的数据或数据不全、无法获取数据。⑤ 重复发表(观察周期相同且报告结局相同)。

2 文献检索策略

检索中英文主要文献数据库,包括PubMed,Embase,The Cochrane Library,Web of Science及中国知网、万方数据库和SinoMed;检索ClinicalTrial.gov试验注册平台,以补充未经文章发表的试验数据。检索时限为建库至2019年12月17日。中英文检索词为疾病名称、生物类似药以及具体药物通用名或商品名三部分相结合构成。

3 文献筛选和资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取数据并使用Cochrane指南推荐的偏倚风险评价工具(risk of bias, RoB)对纳入文献进行方法学质量评估,过程中如有分歧,通过双方商议判断或咨询第3名评价者。文献筛选时首先阅读标题摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:① 纳入研究的基本信息。② 研究对象的基线特征。③ 干预方案。④ 主

要结局指标和次要结局指标数据。使用 RoB 评估工具对原始研究的方法学偏倚风险进行高风险、低风险和不确定 3 个等级评分。

4 统计分析

使用 STATA 15.0 软件基于随机效应模型进行 Meta 分析，采用相对危险度（risk ratio，RR）作为安全性结局和免疫原性结局效应值，采用率差（risk difference，RD）和均数差（mean difference，MD）作为有效性结局效应值，计算点估计值和 95% 置信区间（confidence interval，CI）。为进一步进行临床相似性判断，本研究参考等效试验对于结果的解读方法，即若两组有效性结局比较的效应值及其 95% CI 在等效性界值范围内，则认为两组具有等效性；而安全性和免疫原性采用一般的 Meta 结果解读方法[9]。纳入研究结果间的异质性采用结合 I^2 定量判断异质性的大小，若 $I^2>50\%$ 表示存在较大异质性。通过亚组分析和 Meta 回归进一步分析异质性来源。采用敏感性分析检验结果的稳健程度。当纳入文献数 >10 篇时，对潜在的发表偏倚采用“漏斗图”进行定性分析，并采用 Egger's 检验加权回归检验进行漏斗图不对称检验，$P<0.1$ 表示发表偏倚对结果影响具有统计学意义。此外，基于 GRADE 评级系统对各结局指标所纳入的证据进行证据质量等级评估。

结　果

1 文献纳入结果及基本特征

本研究中，初检共获得 11 495 篇相关文献，经过 2 轮筛查，最终共纳入 31 篇文献，筛选流程见图 1。ADA，ETA，INF 和 RIT 的参照药及其对应的生物类似药的研究数量分别有 10，6，10 和 5 篇。发表形式方面，4 篇为会议摘要，27 篇为全文文献，均为英文发表；研究发表于 2014—2019 年；57.0% 为国际多中心研究。纳入的研究对象年龄均数为 51.4 岁，女性占比中位数为 82.5%；患病时间中位数为 6.9 年，患者基线疾病活动度较高，DAS28 平均值为 6.2（标准差 0.4）。所有干预措施均以 MTX（7.5 ~ 25.0 mg·周$^{-1}$）作为背景用药。

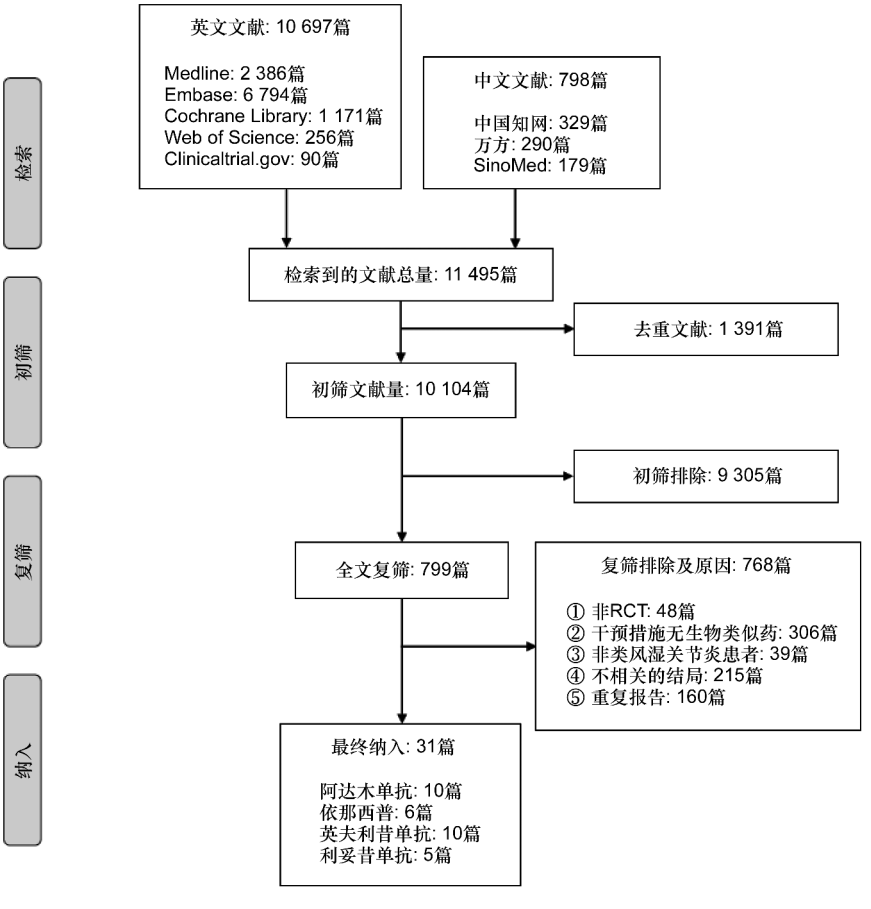


图 1　筛选流程及结果

2 纳入研究偏倚风险评估结果

纳入文献方法学质量评估综合结果见表 1。纳入的 31 篇文献中,24 篇(77%)文献报告了随机分组序列的产生方法,所有文献明确了试验过程中对参与者和研究实施者的双盲,整体而言,本研究纳入文献达到了国内外生物类似药审批政策对于临床效果评估证据的要求(随机、双盲、对照)。此外,18 篇(58%)研究明确对结局评估者进行盲法控制。22 篇(71%)研究明确进行了分配隐藏, 18 篇(58%)研究参与者中途退出试验率低于 20%,另外 8 篇(26%)中途退出试验率超过 40%,判断为具有高风险发生不完整报告偏倚。选择性偏倚方面,纳入文献中仅有 20 篇(65%)研究在研究方案中预先明确了结局指标,通过对比前期研究方案和最终报告结果判断无明显选择性报告偏倚。90% 的 RCT 由制药公司资助,因此条目 7 其他偏倚一项均为高风险。整体评估的结果显示,纳入的研究中 19 篇研究为低风险,9 篇研究为中等风险,3 篇研究为高风险。

表 1 纳入文献基本特征列表

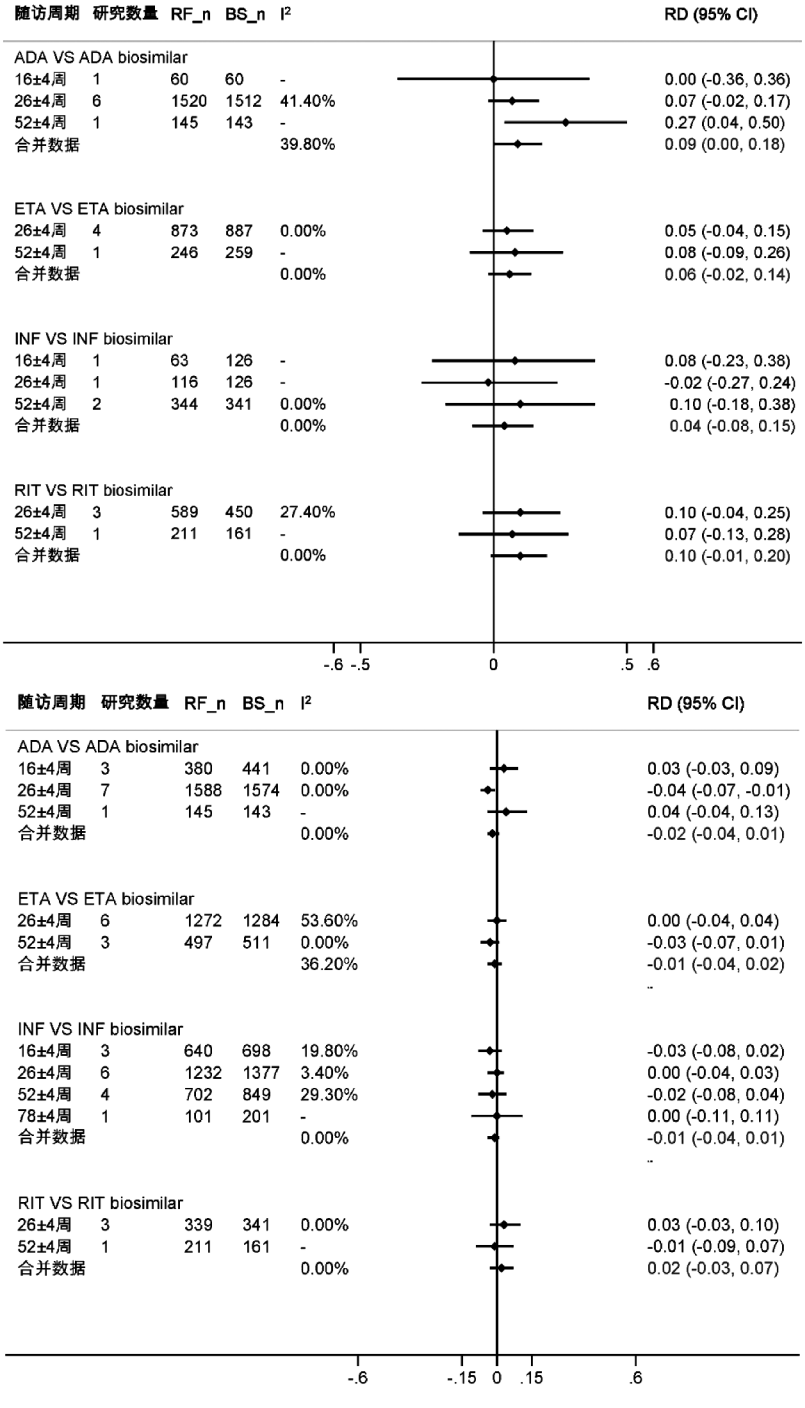
研究名称	治疗周期/周	结局	生物类似药商品名	样本量	患病时间/年	DAS28	HAQ-DI	平均年龄	ROB 综合
ADA									
Genovese 等[10], 2019	24	①②③④⑤	FKB327	728	8.5	6.1	1.8	53.3	L
Cohen 等[11], 2017	24	①②③④⑤	ABP501	526	9.4	5.7	1.5	55.9	L
Cohen 等[12], 2018	24/58	①③④⑤	BI695501	645	7.2	6.6	1.5	53.6	L
Edwards 等[13],2019	24/52	①③④⑤	MSB11022	288	NR	5.6	1.6	53.9	L
Jamshidi 等[14], 2017	24	①③	CinnoRA	136	NR	5.5	1.3	48.0	L
Jani 等[15], 2016	12	①②③④⑤	Exemptia/ZRC-3197	120	3.7	6.9	1.7	45.0	M
Apsangikar 等[16],2018	16	①②④	ADAliRel	106	NR	5.5	1.9	43.4	L
Fleischmann 等[17],2018	12/26	①②③④⑤	PF-06410293	597	6.8	6.0	1.6	52.5	M
NCT02744755[18], 2018	24	①②③⑤	GP2017	353	NR	NR	NR	53.3	M
Weinblatt 等[19], 2018	24	①④④⑤	SB5	254	5.45	6.45	1.35	51.15	L
ETA									
Bae 等[20], 2016	24/48	①③④⑤	HD203	269	7.6	NR	1.1	51.2	M
Emery 等[21], 2017	24/52	①④③④	SB4	596	6.1	6.5	1.5	51.8	L
Yamanaka 等[22]a,2019	24	①⑤	YLB113	528	NR	NR	NR	NR	H
Kivitz 等[23]a, 2016	24	①④	CHS-0214	512	6.9	NR	NR	51	M
Matsuno 等[24], 2017	24/52	①②③④⑤	LBEC0101	372	7.7	6.2	1.2	54.1	L
Matucci-Cerinic 等[25], 2018	24	①②③④	GP2015	376	8.5	5.5	1.4	54.1	L
INF									
Chopra 等[26]a, 2014	16	①②	BOW015	189	NR	NR	NR	44.8	H
Cohen 等[27], 2018	14/30	①③④⑤	PF-06438179/GP1111	650	6.9	6.0	1.6	52.8	M
Takeuchi 等[28], 2015	54	①②③④	CT-P13	101	7.6	6.0	1.1	54.2	M
Choe 等[29],2015 (30 周)	30/54/78	①④③④⑤	SB2	584,	6.5	6.5	1.5	52.1	L
Smolen 等[30], 2017 (54 周)				302					
Smolen 等[31], 2018 (78 周)				(78w)					
Yoo 等[32], 2013 (14/30 周)	14/30/54	①②③④⑤	CT-P13	606	1.8	5.8	1.6	48.0	M
Yoo 等[33],2016 (54 周)									
Matsuno 等[34],2019	30	①②③④⑤	NI-071	242	NR	6.1	NR	53.9	L
Lila 等[35],2019	30/54	①③④⑤	BCD-055	426	4	6.1	NR	53	M
RIT									
Smolen 等[36], 2017	24	①②③④⑤	GP2013	312	10.9	6.7	1.9	54.1	L
Yoo 等[37], 2016	24	①④③④⑤	CT-P10	153	10.8	6.8	1.7	50.3	L
Nasonov 等[38],2016a	24	①④	BCD-020	160	NR	NR	NR	NR	H
Park 等[39],2018 (24 周)	24/48	①②③④⑤	CT-P10	372	9.8	6.7	NR	51.7	L
Suh 等[40],2019 (48 周)									

a:会议摘要(非全文文献);NR:未报告;"结局"序号:①:ACR20, ②:DAS28-ESR/CRP,③:因不良反应撤药率,④:严重不良反应发生率,⑤:抗药抗体阳性发生率; RoB 综合结果:H:高偏倚风险,M:中等偏倚风险,L:低偏倚风险

3 总的 Meta 分析结果与亚组分析

ADA,ETA,INF 和 RIT 的 Meta 分析中分别纳入 10,6,7 和 4 个 RCTs,参与患者数分别为 3 999,2 653,2 798 和 955 例。

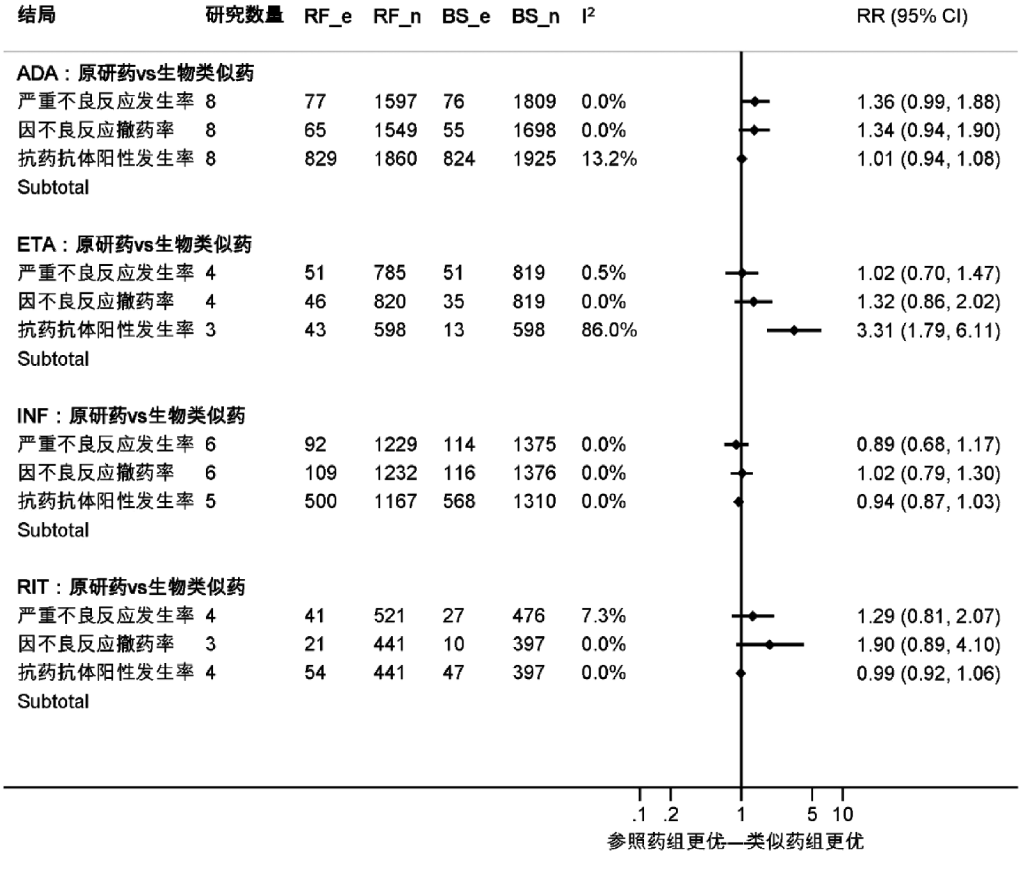
有效性方面,对于 DAS28 和 ACR20 2 个结局,4 类药物的参照药和生物类似药比较所纳入的研究均未发现明显异质性(I^2 < 50%),不同的随访观察周期的合并结果差异较小,生物类似药与其参照药均有等效的临床表现,详见图 2。



A:DAS28, 以 ±0.6 为等效阈值;B:ACR20,以 ±0.15 为等效阈值;RF_e:参照药组发生例数;RF_n:参照药组样本量;BS_e:生物类似药组发生例数;BS_n:生物类似药组样本量;RD:风险差,CI:置信区间

图 2 参照药(原研产品)与生物类似药临床有效性的比较

安全性方面,对于因不良反应撤药率和严重不良反应发生率,总的 Meta 分析结果显示 4 类药物的参照药和生物类似药之间的差异无统计学意义,但亚组分析结果显示,在(52 ±4)周 ADA 参照药因不良反应撤药率明显高于 ADA 生物类似药,RR 为 1.87,95% CI(1.03,3.38),详见图 3。免疫原性方面,ETA 参照药的抗药抗体阳性发生率明显高于其生物类似药(P < 0.05),RR 为 3.31(1.79,6.11)。除此之外,其他类药物的参照药与其生物类似药在免疫原性方面的表现均可比,两组差异无统计学意义,详见图 3。



RF_e:参照药组发生人数;RF_n:参照药组样本量;BS_e:生物类似药组发生人数;BS_n:生物类似药组样本量;RR:风险比;CI:置信区间;黑体且标注下划线:该结局总的 Meta 分析合并结果

图 3 参照药(原研产品)与生物类似药临床安全性和免疫原性结局的比较

4 敏感性分析

依次去除单项研究后,观察整体合并效应量的变化,多数结局未发现明显存在影响结局合并效应量的研究,但对于抗药抗体阳性发生率结局,在剔除 HERA 试验[41]后,ETA 的参照药与生物类似药相比的 RR 值明显上升[剔除后为 RR = 7.7,95% CI:(3.1,19.4)]。ETA,INF 和 RIT 及其仿制药各有 1 篇纳入的研究被评估为高偏倚风险,剔除这 3 篇研究后,各比较对的相对比较结果无明显变化,RR 值的 95% CI 仍然包含无效线(RR = 1)。

5 GRADE 评级结果

有效性结局 ACR20 和 DAS28 的 GRADE 评级均为中高质量,而低质量集中于安全性结局和免疫原性结局,主要导致降级的因素是不精确性和发表偏倚,详见表 2。

表 2 GRADE 证据分级结果

结局指标	RCT 数量	患者例数 /n	证据质量降低因素					证据质量
			局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	
ADA 及其生物类似药								
ACR20	10	3 999	不严重	不严重	不严重	不严重	不严重	高
DAS28	7	3 170	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
因不良反应撤药率	8	3 247	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低
严重不良反应发生率	8	3 406	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
抗药抗体阳性发生率	8	3 785	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
ETA 及其生物类似药								
ACR20	6	2 371	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
DAS28	4	1 669	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
因不良反应撤药率	4	1 604	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低
严重不良反应发生率	4	1 613	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低
抗药抗体阳性发生率	3	1 196	不严重	严重	不严重	严重	有[a]	非常低
INF 及其生物类似药								
ACR20	7	2 632	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
DAS28	4	1 116	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
因不良反应撤药率	6	2 608	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
严重不良反应发生率	6	2 604	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
抗药抗体阳性发生率	5	2 477	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
RIT 及其生物类似药								
ACR20	4	955	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
DAS28	2	667	不严重	不严重	不严重	不严重	有[a]	中等
因不良反应撤药率	3	838	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低
严重不良反应发生率	4	997	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低
抗药抗体阳性发生率	3	838	不严重	不严重	不严重	严重	有[a]	低

a:由于研究数量过少默认为存在发表偏倚

讨　论

本研究纳入了报告同一个 RCT 的不同观察周期结果的文献,最终共纳入了涉及 27 个 RCTs 的 31 篇文献。其中 RIT 相关 RCTs 的参与者的患病时间较长且基线健康评估状况较差,这种人群特征的差异符合指南建议的治疗流程,RIT 往往是在患者使用抗 TNF-α 类药物治疗效果不佳后才开始考虑使用,因此使用 RIT 的患者患病时间较长,病情往往较为严重。

本研究对有效性结局的解读参考等效试验设置等效性界值的结果解读方法。等效性界值的选择不仅影响最终对结果的解读,而且会在设计阶段影响样本量的计算。DAS28 降低值达到 0.6 及以上常被认为是治疗有效的界值[42],因此将 DAS28 降低值差异在 ±0.6 范围内作为临床等效性界值;而 ACR20 的临床等效性界值至今尚未达成统一,0.15 ~ 0.40 均有文献报告[20,43-44],本研究使用最严格的 0.15 作为 ACR20 的等效性界值,以获得更为保守的估计。最终的合并结果证明了生物类似药与参照药具有临床等效性。安全性方面,本研究关心的严重不良反应发生率和因不良反应撤药率在各个观察周期,生物类似药与相应的参照药均具有相似的安全性表现,患者对于这 2 类药物的耐受度一致。另外,生物制剂治疗的潜在风险是引发机体免疫原性反应[45-47]。

本研究是首个从多角度综合评价 RA 治疗领域所有生物类似药及其参照药的 Meta 分析。我国是目前在研生物类似药数量最多的国家,我国企业的药品仿制研发工作一直在积极开展中[48],目前 RA 治疗领域已有国产的阿达木单抗生物类似药上市,因此本研究补充了中文数据库的检索,但检索结果未发现比较国产生物类似药与参照药临床有效性和安全性的中文研究。

本研究尚存在一些局限性。首先,多数 Meta 分

析纳入的研究数量少于10,发表偏倚无法分析。另外,本研究仅纳入RCTs的结果,都是上市前临床试验(Ⅲ期研究),所招募的患者的情况与实际临床情况有所差异,这在一定程度上限制了研究结果的普及。此列RCT的设计通常是为了测试疗效的临床等效性而设计的,观察周期相对较短,无法给出长期使用安全性的结果,还需要进一步的观察性研究来证实生物类似药的安全性。

本研究通过整合现有证据,进一步证明了治疗RA的生物类似药与其参照药之间在临床表现方面具有相似性,为生物类似药的推广提供了参考依据。

[参 考 文 献]

[1] SCOTT DL, WOLFE F, HUIZINGA TW. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094 - 1108.

[2] 刘兴振,范洁,赵东宝. Dvl交叉调控Wnt及NF-κB信号通路在类风湿性关节炎骨侵蚀中的作用研究进展[J]. 中国现代应用药学,2015,32(11):1404 - 1408.

[3] 张昕,莫立乾,赵进军,等. 临床药师参与类风湿性关节炎患者甲氨蝶呤中毒的药学实践[J]. 今日药学,2021,31(3):204 - 206,210.

[4] 《临床医学研究与实践》编辑部. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南 中华医学会风湿病学分会[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.

[5] SMOLEN JS, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960 - 977.

[6] SINGH JA, SAAG KG, BRIDGES SL, *et al*. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol Hoboken N J*, 2016, 68(1): 1 - 26.

[7] LAU CS, CHIA F, DANS L, *et al*. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 357 - 375.

[8] MELLSTEDT H, NIEDERWIESER D, LUDWIG H. The challenge of biosimilars[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 411 - 419.

[9] GREEN S, HIGGINS JP. Preparing a cochrane review[M]// Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. ,2011: 11 - 30.

[10] GENOVESE MC, GLOVER J, GREENWALD M, *et al*. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 281.

[11] COHEN S, ZHANG N, KAUR P. FRI0191 Biosimilar candidate ABP 501: additional efficacy analyses from the phase 3 study: table 1[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(Suppl 2): S499.

[12] COHEN S, ALONSO-RUIZ A, KLIMIUK P, *et al*. Biosimilar candidate BI 695501 and adalimumab reference product have similar efficacy and safety in patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (RA): 1-year results from a phase III study[EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/898/CN-01423898/frame.html.

[13] EDWARDS C, CHYROK V, MONNET J, *et al*. FRI0088 safety, immunogenicity and efficacy of the proposed biosimilar msb11022 (modified formulation) compared with adalimumab reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: auriel-Ra, a randomised, double-blind, phase iii study[C]//Poster Presentations. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2019.

[14] JAMSHIDI A, GHARIBDOOST F, VOJDANIAN M, *et al*. A phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (CinnoRA) to the reference product (Humira) in patients with active rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/807/CN-01394807/frame.html.

[15] JANI R, GUPTA R, BHATIA G, *et al*. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2016). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/598/CN-01297598/frame.html.

[16] APSANGIKAR P, CHAUDHRY S, NAIK M, *et al*. A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical study of efficacy and safety of a biosimilar adalimumab with innovator product in patients with active rheumatoid arthritis on a stable dose of methotrexate[J]. *Indian J Rheumatol*, 2018, 13(2): 84.

[17] FLEISCHMANN RM, ALTEN R, PILECKYTE M, *et al*. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 178.

[18] WILAND P, JEKA S, DOKOUPILOVÁ E, *et al*. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of a proposed adalimumab biosimilar (GP2017) with reference adalimumab in patients with moderateto-severe active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(1):2162 - 21623.

[19] WEINBLATT ME, BARANAUSKAITE A, NIEBRZYDOWSKI J, *et al*. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(1): 40 - 48.

[20] BAE S, KIM J, CHOE J, *et al*. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study[EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/012/CN-01380012/frame.html.

[21] EMERY P, VENCOVSKY J, SYLWESTRZAK A, *et al*. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/560/CN-01452560/frame.html.

[22] YAMANAKA H, KAMATANI N, TANAKA Y, *et al*. A comparative study to assess the efficacy, safety, and immunogenicity of YLB113 and etanercept product for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1670.

[23] KIVITZ A, O'DELL J, TAKEUCHI T, *et al*. Quality of life outcomes following therapy with chs-0214 and etanercept (ENBREL): randomized, double-blind study in subjects with rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2016). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/972/CN-01292972/frame.html.

[24] MATSUNO H, TOMOMITSU M, HAGINO A, *et al*. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4): 488 - 494.

[25] MATUCCI-CERINIC M, ALLANORE Y, KAVANAUGH A, *et al*. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study[J]. *RMD Open*, 2018, 4(2): e000757.

[26] CHOPRA A, KAY J, WYAND M, *et al*. A phase 3, random-

ized, bouble-blind, active comparator study of the efficacy and safety of bBow015, a biosimilar infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate doses[EB/OL]. (2014). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/037/CN-01430037/frame.html.

[27] COHEN SB, ALTEN R, KAMEDA H, *et al*. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 1-13.

[28] TAKEUCHI T, YAMANAKA H, TANAKA Y, *et al*. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2015). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/347/CN-01126347/frame.html.

[29] CHOE JY, PRODANOVIC N, NIEBRZYDOWSKI J, *et al*. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 58-64.

[30] SMOLEN J, CHOE JY, KEYSTONE E, *et al*. Radiographic progression by disease activity states in patients with rheumatoid arthritis treated with SB2 or reference infliximab [EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/819/CN-01423819/frame.html.

[31] SMOLEN JS, CHOE JY, PRODANOVIC N, *et al*. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 234-240.

[32] YOO DH, RACEWICZ A, BRZEZICKI J, *et al*. OP0068 A phase 3 randomised controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the planetra study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 72 (Suppl 3): S73.

[33] YOO D, RACEWICZ A, BRZEZICKI J, *et al*. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study[EB/OL]. (2016). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/277/CN-01141277/frame.html.

[34] MATSUNO H, MATSUBARA T. A randomized double-blind parallel-group phase III study to compare the efficacy and safety of NI-071 and infliximab reference product in Japanese patients with active rheumatoid arthritis refractory to methotrexate[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(6): 919-927.

[35] LILA AM, MAZUROV VI, DENISOV LN, *et al*. A phase III study of BCD-055 compared with innovator infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the LIRA study[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(9): 1537-1546.

[36] SMOLEN J, COHEN S, SCHEINBERG M, *et al*. A randomized, double blind trial over 52 weeks to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab in patients with rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2017). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/759/CN-01423759/frame.html.

[37] YOO DH, MAJSTOROVIC LB, KASAY AB, *et al*. Efficacy and safety of CT-P10, rituximab biosimilar candidate, and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Results from phase 3 randomized controlled trial over 24 weeks[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68:2040-2042.

[38] NASONOV E, MAZUROV V, PLAKSINA T, *et al*. Interchangeability of innovator rituximab and its biosimilar: Results from international controlled comparative 1-year study in patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 2046-2047.

[39] PARK W, BOŽIĆ-MAJSTOROVIĆ L, MILAKOVIC D, *et al*. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial[J]. *mAbs*, 2018, 10(6): 934-943.

[40] SUH CH, YOO DH, BERROCAL KASAY A, *et al*. Long-term efficacy and safety of biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in rheumatoid arthritis: 48-week results from a randomized phase III trial[J]. *Bio Drugs*, 2019, 33(1): 79-91.

[41] BAE SC, KIM JS, CHOE JY, *et al*. A randomized, double-blind, phase 3 equivalence TRIAL comparing the etanercept biosimilar, HD203, with ENBREL, in combination with methotrexate (MTX) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA)[EB/OL]. (2014). http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/73/Suppl_2/63.3.full.pdf.

[42] FRANSEN J, VAN RIEL PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria[J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2009, 35(4): 745-757.

[43] YOO D, HRYCAJ P, MIRANDA P, *et al*. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study[EB/OL]. (2013). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/530/CN-00876530/frame.html.

[44] LAN J, CHOU S, CHEN D, *et al*. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study[EB/OL]. (2004). http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/614/CN-00504614/frame.html.

[45] GARCÊS S, DEMENGEOT J, BENITO-GARCIA E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(12): 1947-1955.

[46] JUNG SM, KIM HS, KIM HR, *et al*. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1): 20-25.

[47] CHOW V, KALIYAPERUMAL A, ZHANG N, *et al*. P404 Development of anti-drug antibodies among those treated with adalimumab and ABP501 and its impact on serum drug concentration in randomised controlled studies[J]. *J Crohn's Colitis*, 2018, 12 (Suppl 1): S309.

[48] LYMAN GH, ZON R, HARVEY RD. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 694-695.

编辑:刘卓越/接受日期:2020-03-24