



中国药学杂志  
*Chinese Pharmaceutical Journal*  
ISSN 1001-2494, CN 11-2162/R

## 《中国药学杂志》网络首发论文

题目：生物类似药相似性评价及临床试验设计的关键技术考虑  
作者：葛玉梅，钱思源，宋丽娜，徐刚领，赵聪，唐崇淇，韩鸿璨，黄芳华，谢松梅  
网络首发日期：2022-11-22  
引用格式：葛玉梅，钱思源，宋丽娜，徐刚领，赵聪，唐崇淇，韩鸿璨，黄芳华，谢松梅. 生物类似药相似性评价及临床试验设计的关键技术考虑[J/OL]. 中国药学杂志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20221121.1630.002.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 生物类似药相似性评价及临床试验设计的关键技术考虑

葛玉梅, 钱思源, 宋丽娜, 徐刚领, 赵聪, 唐崇淇, 韩鸿璨, 黄芳华, 谢松梅\*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要 目的:** 探讨生物类似药相似性评价及临床试验设计的关键技术考虑。**方法:**

通过梳理近年来国内外生物类似药临床研发情况, 调研国内外生物类似药相关技术指南进展和核心内容, 基于研发和审评的实践经验, 形成相关技术考虑。**结果与结论:** 生物类似药相似性评价应基于药学、非临床、临床的相似性比对研究结果进行整体相似性评价。对于药学及非临床对比研究中存在的不确定性, 应针对性开展临床比对试验。临床试验设计应重点关注研究人群选择、给药途径和剂量、有效性终点、评价时间点、研究周期等一系列关键要素, 以建立敏感模型, 进而充分评估临床相似性并支持适应症的科学外推。

**关键词:** 生物类似药; 临床试验设计; 敏感模型; 相似性评价; 适应症外推

## The Essential Technical Considerations for the Similarity Assessment and the Design of Clinical Trials of Biosimilars

GE Yu-mei, QIAN Si-yuan, SONG Li-na, XU Gang-ling, ZHAO Cong,

TANG Chong-qi, HAN Hong-can, HUANG Fang-hua, XIE Song-mei\*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration,  
Beijing 100022, China)

[Abstract]

**OBJECTIVE:** To explore the essential technical considerations for the similarity assessment

作者简介: 葛玉梅, 女, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 新药技术审评。

通讯作者: 谢松梅, 女, 医学博士, 主任药师。研究方向: 新药技术审评。

TEL: (010) 85242736

and the design of clinical trials of biosimilars. **Methods:** By sorting out the clinical research and development of biosimilars at home and abroad in recent years, investigating the progress and core contents of relevant technical guidelines for biosimilars at home and abroad, and forming relevant technical considerations based on the practical experience of research and development as well as review. **RESULTS AND CONCLUSION:** The similarity evaluation of biosimilars should be carried out as overall similarity evaluation, based on the results of pharmaceutical, non-clinical and clinical similarity comparison studies. For uncertainties in pharmaceutical and non-clinical comparative studies, clinical comparative trials should be carried out specifically. A series of key elements such as the selection of the study population, route of administration and dose, efficacy endpoints, evaluation time points, and research periods, etc. for the clinical trial design should be paid attention to. Sensitive models should be established to adequately assess clinical similarities, which supports scientific extrapolation of indications.

**[Key words] : Biosimilar; Clinical Trial Design; Sensitive Model; Similarity Assessment; Extrapolation of Indications**

生物类似药是在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品<sup>[1]</sup>，因其在确保质量与疗效的前提下，具有明显的价格优势而能更好地满足公众对生物治疗产品的临床需求。而随着原研药品（参照药）专利过期，生物类似药数量不断增多，其研发上市规模也将呈现出高速增长的趋势。截至 2022 年 8 月，美国食品药品监督管理局已经批准了 25 个生物类似药，涉及 7 个生物制品品种<sup>[2]</sup>。2015 年《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》出台以来，中国生物类似药研发成为热点领域，2019 年 2 月 25 日，国家药品监督管理局批准了我国首个参照《生物类似药研发与评价技术指导原则》研发的生物类似药利妥昔单抗注射液上市。随后，我国有多个生物类似药陆续获得上市批准，截至 2022 年 8 月，国内共有利妥昔单抗、阿达木单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、英夫利西单抗 5 个品种，共 20 个单抗类生物类似药获批上市，主要涉及类风湿、肿瘤、眼底病、炎症性肠病、银屑病等适应症领域，极大提高了

具有明确较好疗效的生物制品在我国患者中的可及性。

目前我国生物类似药的研发上市和临床应用都进入了快速发展阶段，随着药物临床使用经验的积累、工业技术以及科学认知水平的不断提高，生物类似药的研发水平迎来了突破性的进展。适应症外推不仅能够节约研发成本，而且还能加快药物的审批、扩大用药范围，进一步提高患者用药的可及性，因此，为进一步规范和指导生物类似药科学研发和相似性评价，并细化适应症外推的技术标准，国家药品监督管理局于 2021 年进一步发布了《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》（简称：指导原则），以期工业界、研发者及监管机构提供技术参考。本研究重点对指导原则中临床相关内容进行介绍，并结合指导原则起草和审评实践探讨生物类似药相似性评价及临床试验设计的关键技术考虑。

## 1. 相似性评价的整体技术考量

我国 2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》中，明确相似性研究和评价的基本原则包括比对原则、逐步递进原则、一致性原则以及相似性评价原则，并建议采用逐步递进与同一参照药全程比对的研发方式，分阶段证明候选药与参照药的相似性。对比对试验证实临床相似，且符合适应症外推前提条件的情形，可以考虑外推至参照药的其他适应症。2021 年发布的指导原则在已有指导原则基础上，进一步提出了整体相似性评价的概念，明确对于生物类似药相似性评价应基于药学、非临床及临床的全部比对研究数据进行整体相似性判断，同时，强调药学、非临床、临床各阶段相似性研究证据应相互支持、验证，并应对完整的相似性证据链进行整体评估，进而判断其相似性。例如：对于候选药免疫原性评估应从物质基础、检测方法以及其对安全有效性的影响进行综

合评估<sup>[3]</sup>。对于候选药与参照药之间在药学和/或非临床比对研究中发现的不确定性，应对其是否具有临床意义的影响进行充分评价，当经研究并评估认为生物类似药与参照药之间具有整体相似性，且同时符合适应症外推其他前提条件的，方可考虑适应症外推。

临床相似性评价是整体相似性评价的重要环节，2021年发布的指导原则对临床比对试验设计中提出了敏感模型的概念<sup>[3]</sup>。建立敏感模型的目的在于更好地评估临床相似性，敏感模型是指基于参照药的临床特征，对研究人群、给药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、安全性指标、免疫原性、等效性阈值等一系列临床试验关键要素的敏感性进行综合权衡后确定的研究模型。这一概念的提出，明确了临床比对试验中应当关注的重点设计要素，有助于通过完善的试验设计充分评估临床相似性。指导原则基于现有科学认知中对关键试验要素的敏感性考量进行了分析与说明，同时要求使用敏感模型设计，来检测候选药与参照药的临床差异，以优化临床试验设计、节约临床资源，并利于科学外推适应症。后文将从具体的临床设计要素对敏感模型的确立及相似性评价进一步分析阐述。

## 2. 临床比对试验设计的关键技术考虑

在开展临床比对试验前，应充分了解参照药的作用机制、有效性和安全性等特征，在此基础上结合前期药学与非临床比对研究发现的不确定因素进行针对性试验设计，以助于进行充分的科学评价。

## 2.1 临床试验整体策略

生物类似药研发的总体思路是以比对试验证明其与参照药的相似性为基础,支持其安全、有效和质量可控<sup>[1]</sup>。其中临床比对试验用的参照药应在我国批准注册<sup>[1]</sup>。与小分子化学药物相比,生物产品具有相对分子质量大、结构复杂、生物活性对其结构完整性依赖性强、生产工艺复杂等特点,目前的分析方法尚不足以了解这类产品的全部特征。对于生物类似药与参照药之间临床相似性的评估,应充分考虑参照药自身固有疗效变异及受试者间变异因素带来的影响<sup>[4]</sup>。基于对候选药物物质基础的深入研究、参照药人用安全有效性经验的积累、以及相关科学认知的不断提高,参照同一参照药进行研发的生物类似药所开展的临床比对试验设计可有所改进。

生物类似药与参照药相似性的评估,通常需通过药代动力学(PK)/药效动力学(PD)和/或有效性和安全性比对试验建立二者之间的治疗学等效性以评估临床相似性<sup>[4]</sup>。临床比对试验通常从药代和/或药效比对研究开始,根据相似性评价的需要设计后续安全有效性比对试验<sup>[1]</sup>。临床试验比对设计应以考察候选药与参照药是否存在具有临床意义的差异为目的,临床研发策略应自始至终遵循比对、逐步递进、一致性及相似性的原则,对前期研究出现的不确定性可能存在的影响,以及该影响是否影响药物的安全有效性等问题,整体研发中应坚持确认并解决,并及时评估已发现的差异是否仍支持生物类似药后续开发。在全面药理学和非临床比对研究数据的支持下,可以考虑优化临床试验设计。选择合适的具有充分效力的敏感模型进行临床比对试验是发现差异并评估相似性的基础。针对前期药理学及非临床研究所提示的不确定性进行风险评估,在临床比对试验设计中重点考察其

相似性。例如，应重点关注抗体聚集体、高甘露糖修饰与免疫原性的相关性，FcRn 结合活性、唾液酸修饰水平与药物体内代谢之间的相关性等是否对产品安全性、有效性和免疫原性等产生影响<sup>[3]</sup>。对质量微小差异与临床获益-风险之间的相关性认知尚不充分或存在不确定性的，应在后续非临床和临床比对试验中进行考察，并对其是否导致有意义的临床差异进行充分的科学论证。

## 2.2 敏感模型的建立与试验设计

敏感模型是指基于参照药的临床特征，对研究人群、给药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、安全性指标、免疫原性、等效性界值等一系列临床试验关键要素的敏感性进行综合权衡后确定的研究模型<sup>[3]</sup>。建立敏感模型的目的是为了在有限研究样本中更容易检测到候选药与参照药的差异，通过对各个关键点进行充分考虑、设计，进而用于临床相似性的充分评价。

通常，健康受试者因变异性小而被视为 PK 研究最敏感人群<sup>[3, 5]</sup>，同时结合选择敏感模型开展临床比对试验是较为经典的生物类似药开发设计。但不同品种需根据参照药已知的安全有效性信息综合考虑。对于涉及不同器官系统的自身免疾病，如阿达木单抗生物类似药，可选择在健康人群开展 PK 比对研究的基础上开展临床比对试验。由于阿达木单抗参照药临床试验数据显示，在其已批准的适应症中，中重度银屑病患者与安慰剂相比疗效差最大，更容易在相对较小的样本量中检测到生物类似药与参照药之间的差异，同时，银屑病患者推荐用药不需要联合使用免疫抑制剂，故可更充分暴露候选药和参照药之间的免疫原性是否存在差异，因此选择在银屑病患者中开展临床比对试验更易于检测出差异，进而充分评价临床相似性。需注意的是，当同类疾病组的作用机制不完全一致时，如对于阿

达木单抗的克罗恩病和炎症性肠病适应症，其作用靶点与其他获批适应症不完全一致，即除结合可溶性肿瘤坏死因子- $\alpha$ 外，还通过结合跨膜肿瘤坏死因子- $\alpha$ 发挥作用，那么在适应症外推时，还应考虑更多相关支持性证据。对于不良反应严重而可能存在伦理问题的药物，如某些肿瘤领域生物类似药，可选择某肿瘤患者进行PK比对研究的基础上，进一步选择其他肿瘤适应症开展临床比对试验，所选肿瘤适应症应在参照药所获批适应症中具有代表性，以较为全面地考察候选药与参照药的临床相似性。对于参照药获准不同领域适应症的情形，可经评估后选择2个或以上的代表性适应症开展研究。如利妥昔单抗生物类似药的研发，多家企业采用在类风湿性关节炎患者中开展较大样本的药代比对研究，在淋巴瘤患者中开展临床比对试验，两个适应症人群在疾病病理生理特点、药物给药途径、给药剂量等均有所不同，故应分别进行临床比对试验以充分支持临床相似性评价。由此，基于适应症外推的目的，分别在药代比对研究与临床比对试验中选择具有代表性的不同类型的适应症人群进行考察是较为高效的方法，但应首先基于参照药已知临床信息充分评估后确认拟研究人群、给药途径和方案、疗效指标、治疗周期等的敏感性以支持相似性评价。

### 2.2.1 研究人群的确定

对参照药已获批多个适应症的情况，生物类似药临床比对试验应根据参照药在获批适应症中的作用机制及临床特征，选择具有充分数据基础，且足够灵敏的能检测候选药与参照药之间潜在差异的适应症。如参照药获批的多个适应症具有相似发病机制和靶点，可以选择其中与安慰剂疗效差值较大的适应症进行比对试验。



对于参照药已获批多个适应症，涉及从一个疾病组到另一个疾病组(如自身免疫性疾病到癌症)的情形，如疾病病理生理机制差别较大，不同疾病组的 PK 特征和给药方案（剂量、频率、周期）等可能不同，这时可能需要额外的针对不同适应症组的 PK/PD 研究或临床试验解决不确定性后方可支持外推<sup>[6]</sup>。如参照药获批多种不同病理生理机制的适应症，且药物在不同适应症中作用机制不完全相同，则应在不同适应症组内选择具有代表性的适应症分别开展临床比对试验。同时，应考虑不同适应症在临床实践中的合并治疗是否影响临床比对试验的敏感性。

### 2.2.2 给药剂量

健康受试者 PK 比对研究中如果低于批准剂量的较小剂量能够更灵敏地检测差异，则选择该较剂量也可能是合理的，应及时与监管机构沟通<sup>[3]</sup>。如果因伦理等原因无法在健康志愿者中进行单剂量试验，且在患者开展单剂量给药不可行，那么可以考虑在患者中进行多剂量试验。

临床比对试验选择的给药剂量应在参照药批准的用量范围内。通常选用最低治疗剂量，可以更为敏感地对比其相似性<sup>[3]</sup>。但需注意，结合参照药的安全性信息，该剂量也应充分支持候选药的安全性评价。

### 2.2.3 疗效指标

对比试验选择的疗效指标应能够敏感的检测候选药与参照药间的差异。主要疗效终点的设计可考虑与参照药的关键支持性临床试验的终点一致，也可采用经过验证的更敏感的评价指标。由于参照药注册研究的终点需要更大的样本量以及

更长的观测时间，也可依据参照药给药后疗效随时间变化的曲线，选择疗效变化最显著的时间点、和/或更敏感的终点进行评估，以检测临床意义上有效性、安全性和免疫原性的差异<sup>[3,7]</sup>。

除与参照药主要疗效终点和所有次要疗效终点进行相似比对外，研究还可选择敏感的 PD 指标作为次要疗效终点<sup>[3]</sup>。当替代终点已经被普遍接受认可时，也可以使用其作为主要终点<sup>[7]</sup>，例如，在肿瘤适应症，评估疗效的指标一般包括无进展生存期( progress free survival, PFS) 和总生存期 ( overall survival, OS) ，生物类似药与参照药的临床比较试验一般使用短期效应终点，如总缓解率 ( overall response rate, ORR) 或病理完全缓解率( pathologic complete response, pCR) 作为主要终点，因为这些终点可能更敏感且与时间无关<sup>[8]</sup>。需要注意的是，选择这类敏感终点必须与长期疗效终点 [如无病生存期( disease free survival, DFS) 或 PFS] 相关才能说明长期的生物等效性<sup>[9]</sup>。对类风湿关节炎适应症，连续变量终点（如 DAS28 较基线的变化）和二分类结果（例如 ACR20）均可考虑用于评估其临床可比性<sup>[7]</sup>。

#### 2.2.4 等效性界值

临床有效性比对试验通常采用等效设计<sup>[1]</sup>，等效性界值应有充分依据，通常是根据参照药相应适应症的绝对疗效确定，同时需要结合更多的疗效信息综合评估。在某些情况下，可使用上限更大的非对称区间以排除优效，或使用较低的下限区间排除劣效<sup>[3,9]</sup>。例如，如果临床比对试验中使用的剂量接近剂量-反应曲线的平稳期，并且几乎没有剂量相关效应（例如毒性）的可能性，那么使用不对称区间可能是合理的。在大多数情况下，使用不对称区间通常会比使用对称区间所

需的样本量小，选择不对称界值应提供充分的理由并与监管机构讨论。但对于采用非劣效设计来证明生物类似药与参照药相比具有可接受的安全性和有效性时，还应提供更多的科学论据，证明该发现可应用于外推适应症。例如，使用低剂量的适应症的非劣效性试验的结果可能从疗效和安全性的角度，很难对使用更高剂量的适应症进行外推<sup>[10]</sup>。

### 2.2.5 研究周期

研究周期的设计除满足疗效观察周期外，还应设计充足的观察周期以评价候选药的安全性，应根据参照药的重要安全性特征，以及罕见或潜在的严重不良事件等，设计观察周期<sup>[3]</sup>。

免疫原性研究的持续时间取决于治疗的持续时间和观察到的免疫反应的性质，如对于长期治疗药物，免疫原性的随访期应至少为 6 个月<sup>[3]</sup>。为了确定免疫反应的持久性和临床影响，还可能需要更长时间的随访以证明候选药与参照药之间的免疫反应的可比性<sup>[6]</sup>。

### 2.2.6 安全性评价

生物类似药的安全性是一个单独的考量因素，只有在某个适应症的比对试验中证实了生物类似药的安全性相似后，才可以考虑参照药安全性数据的外推。安全性评估应建立在对前期药物结构、功能、药代动力学和药效学以及临床比对试验数据进行综合评估的基础上，对没有潜在安全性风险担忧的，才可以推断生物类似药引起的不良反应类型与参照药相同，且发生频率相似。

因生物制品能够引发人体免疫反应，当免疫原性导致例如 PD 效应或疗效减弱 (如中和抗体)、免疫介导毒性时，应评估反应的发生率和严重程度<sup>[11]</sup>，充分判断其是否为生物类似药定义中“有临床意义的差异”。免疫原性评价主要关注 ADA 发生率、滴度、持续时间、中和活性以及 ADA 阳性和 ADA 阴性受试人群之间疗效和安全性等差异。通常，生物类似药较参照药免疫原性增强是违背相似性原则的<sup>[7]</sup>，除非可以证明该差异没有临床相关性，同时，候选药与参照药的药学及非临床研究没有提示存在相关差异的风险。

需要注意的是，免疫原性不仅与药品本身特性相关，还需要考虑患者相关的因素，如年龄、免疫状态的差异，疾病相关因素，如合并症、联合治疗以及治疗方案 (给药途径、暴露时间长短) 的差异，进行综合评估<sup>[12]</sup>。生物类似药和参照药间任何的免疫应答差异都应引起重视，并结合具体情况分析导致差异的原因、对有效性及安全性的影响等<sup>[6]</sup>。

### 3.展望

近年来，国内外已有多个生物类似药获批上市，随着生物类似药研发持续进展，相关技术问题的研究和认知更为深入。本文在梳理总结国内外指南进展、分析审评案例的基础上，进一步提出生物类似药相似性评价应基于药学、非临床、临床的相似性比较研究结果进行整体相似性评价。对于药学及非临床对比研究中存在的不确定性，应针对性开展临床比对试验。临床试验设计应基于参照药已知临床数据的充分评估，重点关注比对试验设计中研究人群选择、给药途径和剂量、有效性终点、评价时间点、研究周期等一系列关键要素，以建立敏感模型，充分评估临床相似性并支持适应症的科学外推。期望这些技术考虑将为工业界和监管

机构科学研发和评价生物类似药提供更细化的技术指导, 并为生物类似药适应症科学外推提供更优化的临床试验数据支持。

## 参考文献

- [1] CFDA . Technical Guidelines for Development and Evaluation of Biosimilars(Trial) . [EB/OL]. Beijing: CFDA, 2015 – 02 – 28 [2021 – 06 – 25].<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/115104.html>.
- [2] FDA. Biosimilar product information. [EB/OL] . [2021 – 04 – 2] .<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>.
- [3] NMPA. Technical Guidelines for Similarity Evaluation and Indication Extrapolation of Biosimilars. [EB/OL] . Beijing: NMPA, 2021 – 02 – 18 [2021 – 06 – 25] .<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzldCODE=5e15021b72cb2d884afded50850ed1f0>
- [4] XIE SM, GAO CY, BAI Y, et al. Consideration on the design of clinical similarity comparison trials and evaluation of biosimilars[J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2015,50(06):490-493.
- [5] EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies [EB / OL] .Amsterdam: European Medicines Agency, 2010 – 11 – 18 [2020 – 08 – 12] ,  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies_en.pdf)
- [6] WHO. Questions and Answers: similar biotherapeutic products. Complementary document to the WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [EB/OL] .2018-03-19 [2021 – 06 – 12] ,<https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>
- [7] Who. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, TRS No 1004, [EB/OL] .2011 – 01 – 16 [2021 – 06 – 04] .<https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>.

- [8] RUGO HS, RIFKIN RM, DECLERCK P, et al. Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use [J] . Future Oncol, 2019,15( 7): 777 – 790 .
- [9] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. [ EB/OL ] . 2015 – 4 [ 2020 – 4 – 24 ] .<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>
- [10] Who. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, TRS No 977. [ EB/OL ] . 2010 – 01 – 1 [ 2020 – 09 – 04 ] <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>
- [11] FDA. Guidance for industry clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product. [EB / OL] . Silver Spring: FDA, 2020 – 08 – 12 [2020 – 09 – 04 ] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-data-support-demonstration-biosimilarity-reference-product>.
- [12] Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation [J]. Blood, 2014, 124(22): 3191-3196.