

· 最新药物 ·

利妥昔单抗生物类似药——rituximab-abbs

王琪^{1,2}, 方翼^{1*}

(1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学医学部药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083)

【摘要】 Rituximab-abbs 是利妥昔单抗的生物类似药, 也是美国食品药品监督管理局批准的首个利妥昔单抗生物类似药, 目前该药已相继在韩国、欧洲、美国以及加拿大上市, 主要用于治疗成人非霍奇金淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤、类风湿性关节炎以及肉芽肿性血管炎和显微镜下多血管炎。尽管生物类似药与原研药在结构及临床特性上均高度相似, 但其有效性及安全性问题仍需予以重视。为加深临床工作者对该药的理解, 本文针对其药理机制、药动学特性及临床应用等作一综述。

【关键词】 rituximab-abbs; 利妥昔单抗; 药动学; 药效学; 安全性

【中图分类号】 R979.19

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.002

The biosimilar of rituximab—rituximab-abbs

WANG Qi^{1,2}, FANG Yi^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

【Abstract】 Rituximab-abbs is a biosimilar of rituximab, also the first rituximab biosimilar approved by FDA. Currently, it has been marketed in Korea, Europe, America and Canada. The main indications of rituximab-abbs include lymphoid and hematopoietic systems malignant tumor like Non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, and microscopic polyangiitis. Though a biosimilar is highly similar to its original drug in molecule structure and clinical profiles, attention should still be paid to its efficacy and safety. To get better understanding of this drug, this paper reviewed its mechanism of action, pharmacokinetics and clinical application.

【Key words】 rituximab-abbs; rituximab; pharmacokinetics; efficacy; safety

利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是一种人鼠嵌合单克隆抗体, 能特异性地与细胞表面抗原 CD20 结合^[1]。CD20 是糖基化的跨膜磷蛋白, 常表达于发育中的 B 淋巴细胞以及许多恶性 B 淋巴细胞表面; 在浆细胞、前体 B 细胞以及干细胞中不表达, 因此阻断 CD20 的表达成为治疗非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 以及免疫性疾病的关键机制, 且不良反应相对较少^[2]。RTX 最早于 1997 年在美国上市, 被批准用于治疗 NHL、慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukaemia, CLL)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、肉芽肿性血管炎 (granulomatosis with polyan-

giitis, GPA) 以及显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)^[3]。上市以来, 由于疗效显著, RTX 成为肿瘤治疗领域最为广泛应用的一种单抗类药物。由于 RTX 价格昂贵, 很多患者因经济原因无法接受相应治疗。为了提高 RTX 的可获得性, RTX 生物类似药的生产陆续开展^[4]。生物类似药和原研药的生产所用基因相同, 蛋白的初级结构与原研药相同, 高级结构、临床疗效、安全性及免疫原性上均与原研药高度相似, 与原研药没有临床意义上的差异, 但因为生产成本较原研药低, 在生物制药行业的发展越来越快^[5]。如今, RTX 的专利保护在美国已于 2016 年 9 月到期, 而在欧洲已于 2013 年 2

[收稿日期] 2019-06-10

[作者简介] 王琪, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药理学; Tel: 18811179313; E-mail: 1147125260@qq.com

[通信作者] *方翼, 男, 主任药师; 研究方向: I 期临床研究及药代动力学研究; Tel: (010)66583834; E-mail: fygk7000@163.com

月到期, 多家企业已经开始了 RTX 生物类似药的研发, 仅 2017 年 2—7 月, 欧洲就批准了 2 个 RTX 的生物类似药上市, 其中一个便是韩国生物制药公司 Celltrion Inc. 研发的 rituximab-abbs (RTX-Abbs), 商品名为 Truxima^[4,6]。该药在韩国已于 2016 年上市, 2018 年 11 月被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2019 年 4 月, 该药又成为加拿大首个获批的 RTX 生物类似药^[7-9]。目前, RTX-Abbs 获批的适应证中, 共包含了 NHL、RA、CLL、GPA 和 MPA。其中 FDA 仅批准 RTX-Abbs 用于 NHL 和 CLL 患者。由于各国对生物类似药的批准建立在其与原研药的对比性研究结果上, 本文将以对比性研究结果为主, 同时结合原研 RTX 的上市研究, 对 RTX-Abbs 的药物代谢动力学 (药代学)、有效性及安全性等特征进行综述。

1 RTX-Abbs 的结构及药理作用^[10]

RTX-Abbs 与原研药 RTX 均是人鼠嵌合的 IgG₁ 单克隆抗体, 有着相同的氨基酸序列, 其在每一条重链的 N 端均有一个糖基化位点, Fc 段保留了重要的效应功能。与在欧洲上市的原研药 EU-RTX (MABTHERA, 莫须瘤) 以及美国上市的原研药 US-RTX (RITUXAN, 美罗华) 相比, 蛋白初级结构相同; 在翻译后修饰水平, RTX-Abbs 的轻链 N 末端谷氨酰胺含量略高于 EU-RTX 和 US-RTX, 但对抗体结构及抗原结合能力没有影响, 且处在 US-RTX 质控范围内。RTX-Abbs 与原研药一样通过补体依赖的细胞毒效应 (complement-mediated cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和抗体依赖性细胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 介导 B 淋巴细胞分解。RTX-Abbs 对 CD20、补体 C1q 和 Fc 受体的结合能力以及产生的效应与 US-RTX 高度相似。

2 RTX-Abbs 的药代动力学特点^[10-14]

2.1 NHL 患者中 RTX-Abbs 的药代动力学特点

研究表明, NHL 患者静脉给予 RTX-Abbs (或 RTX) 375 mg · m⁻² 后, RTX-Abbs 的 AUC_{0-inf} 的最小二乘几何均数为 30 651 μg · h · mL⁻¹, US-RTX 的 AUC_{0-inf} 为 32 160 μg · h · mL⁻¹, 二者之比为

95.31%, 90% CI 为 81.01% ~ 112.13%, 处于 80% ~ 125% 的范围内; 同时, 两药 C_{max} 分别为 226 和 223 μg · mL⁻¹, 比值为 101.38%, 90% CI 为 93.49% ~ 109.94%, 完全落在 80% ~ 125% 的区间内, 说明 RTX-Abbs 与 US-RTX 的药代动力学特征高度相似。对于其他次要药代学参数 (如半衰期、清除率等), 两药也有很高的相似性。在低级别滤泡淋巴瘤 (low tumor burden follicular lymphoma, LTBFL) 患者中进行的一项平行试验表明, 分别静脉给予患者 RTX-Abbs (或 US-RTX) 375 mg · m⁻² 后, 两药的谷浓度及峰浓度几乎相同, 整个药时曲线几乎完全重合。

2.2 RA 患者中 RTX-Abbs 的药代动力学特点

在 RA 患者中开展的一项三臂平行试验结果显示, 分别给予患者 RTX-Abbs、US-RTX 或 EU-RTX 后, 两两药物间 AUC_{0-inf}、C_{max} 最小二乘几何均数的比值均处于 80% ~ 125% 的范围内, 进一步验证了 RTX-Abbs 和原研 RTX 的药代学高度相似性。另一项 372 名 RA 患者的研究表明, RTX-Abbs 组 AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max} 的 GLSM 分别为 162 414.81 μg · h · mL⁻¹、162 377.28 μg · h · mL⁻¹ 及 367.03 μg · mL⁻¹; US-RTX 组 AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max} 的 GLSM 分别为 167 309.07 μg · h · mL⁻¹、169 480.80 μg · h · mL⁻¹ 及 386.65 μg · mL⁻¹; EU-RTX 组 AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max} 的 GLSM 分别为 172 450.97 μg · h · mL⁻¹、180 637.81 μg · h · mL⁻¹ 及 412.40 μg · mL⁻¹; 两两药物间对应参数比值 90% CI 均处于 80% ~ 125% 范围内, 说明在 RA 患者中, RTX-Abbs 与原研 RTX 的药代学特征高度相似。

3 RTX-Abbs 的有效性^[10-14]

3.1 RTX-Abbs 在 NHL 患者中的疗效

一项在晚期滤泡性淋巴瘤 (advanced stage follicular lymphoma, AFL) 患者中的试验表明, 联合环磷酰胺、长春新碱、泼尼松 (CVP) 治疗 3 个月, RTX-Abbs 组和 US-RTX 组的总缓解率分别为 95.7%、90.0%; 疾病稳定患者比例同疾病复发/进展率, 分别为 1.4%、2.9%。长期有效性结果 (中位随访期为 22.6 个月) 表明, 每组 25 名完全缓解或未经证实完全缓解的患者中, 1 例接受 RTX-Abbs 和 2 例接受 US-RTX 治疗的患者出现疾病进展^[3,15]。静脉给予 LTBFL 患者 RTX-Abbs 或 US-RTX

(375 mg · m⁻²) 4个周期后,再进行单药的维持治疗(RTX-Abbs组继续RTX-Abbs治疗12个周期;另一组前6个周期继续使用US-RTX,后6个周期使用RTX-Abbs),7个月后RTX-Abbs组和RTX组的总缓解率分别为83.1% (108/130)和81.3% (104/128);疾病进展/复发率分别为0、3.1% (4/128);疾病稳定患者比例分别为13.1% (17/130)、14.1% (18/128)。

3.2 RTX-Abbs在RA患者中疗效

常规使用甲氨蝶呤的RA患者中进行的一项随机、双盲、三臂平行试验结果表明,每隔2周给予患者RTX-Abbs、EU-RTX或US-RTX 1000 mg,共给药2次。第24周时,RTX-Abbs组相较于基线值的疾病活动评分28关节-C反应蛋白(DAS28-CRP)下降2.13分,而RTX组下降2.0分;RTX-Abbs组的28关节-红细胞沉降率(即DAS28-ESR评分)下降2.4分,RTX组下降2.35分^[15]。继续随访至第48周,与基线值相比,RTX-Abbs组的DAS28-CRP评分平均降低2.7分,RTX组降低2.6分;其中,US-RTX组与EU-RTX组患者分别下降约2.3分。与基线值相比,RTX-Abbs组的DAS28-ESR评分平均下降2.9分,RTX组下降2.8分;其中,US-RTX组下降2.8分,EU-RTX组平均下降2.9分。按照美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)的标准,将患者疼痛及肿胀关节数缓解率达到20% (American College of Rheumatology 20% improvement criteria, ACR20)、50% (American College of Rheumatology 50% improvement criteria, ACR50)及70% (American College of Rheumatology 70% improvement criteria, ACR70)作为结局指标,发现RTX-Abbs组的ACR20、ACR50、ACR70分别为80.6%、55.4%和31.7%;RTX组患者的ACR20、ACR50、ACR70分别为79.8%、53.9%和33.7%^[16]。

4 RTX-Abbs的安全性^[10-14]

4.1 RTX-Abbs在NHL患者中的安全性

AFL患者中,CT-P10与RTX组均有83%的患者发生不良事件(adverse event, AE)。其中,RTX-Abbs组和RTX组3级及以上AE分别为40%和30%;RTX-Abbs及RTX组的严重不良事件(SAE)发生率分别为23%和13%,致死性AE发生率分别为1.4%和0。Michinori等^[17]开展的一项3

期临床试验结果发现,在LTBFL患者中,RTX-Abbs和RTX治疗过程中最常见的AE为静脉滴注相关反应,其次为上呼吸道感染和乏力。几乎所有滴注相关反应严重程度均为1~2级,仅RTX-Abbs组有1例AE为3级。RTX-Abbs组和RTX组感染发生率分别为27%和21%。试验过程中RTX-Abbs组有2名患者因发生心肌梗死死亡,但这2名患者在筛选入组时心电图提示电轴左偏、且有可疑的前间壁梗死。在原研RTX注册上市进行的临床试验中,NHL患者有30%~55%出现过感染,超过50%的NHL患者出现过滴注相关反应。

4.2 RTX-Abbs在RA患者中的安全性

在RA患者中,使用RTX-Abbs、EU-RTX或US-RTX进行2个疗程的治疗后,48周内共261名患者发生740例次AE,严重程度多为1或2级,最常见的AE为上呼吸道感染。总的来说,RTX-Abbs组感染发生率为38.5%,US-RTX和EU-RTX组分别为35.8%和28.3%。共31例患者发生34例次严重不良事件。其中,US-RTX组的5名患者和EU-RTX的1名患者所发生的SAE考虑与治疗药物相关。RTX-Abbs组有1例患者因蜂窝织炎死亡,考虑与治疗药物无关^[16]。

原研RTX在一项安慰剂对照的研究中,RTX组用药24周后85%的RA患者发生了AE,多数AE严重程度为1~2级,18%的患者发生了严重不良事件,无患者死亡;最常见的滴注相关AE是头疼(5%);41%的患者发生过感染,其中最常见的感染是上呼吸道感染、鼻咽炎,尿路感染,支气管炎和鼻窦炎^[18]。

4.3 RTX-Abbs使用注意事项

RTX-Abbs使用中需警惕如下不良反应的发生:①RTX产品产生的输注反应和后遗症,包括荨麻疹,低血压,血管性水肿,缺氧,支气管痉挛,肺浸润,急性呼吸窘迫综合征,心肌梗死,心室颤动,心源性休克,过敏性事件或死亡,严重的反应常出现在首次给药后的30~120 min内。②皮肤黏膜反应,如Stevens-Johnson综合征等。这类反应发生时间不定。有报道称,此类反应可发生于给药当天。③乙型肝炎病毒重新激活,此类反应在乙肝表面抗原阳性患者、以及表面抗原阴性、但抗核抗原阳性的患者中已有报道。④进行性多灶性白质脑病,此类反应多在最后一次给药后的12个月内出现。其他还需注意肿瘤溶解综合征、感染、心血管

不良反应、肾毒性、肠梗阻和穿孔以及胎儿毒性等不良反应的出现^[14]。

5 RTX-Abbs 的免疫原性^[10]

任何治疗用蛋白产品都可能具有免疫原性，而免疫原性的产生可能改变药物药代学行为、引起药物药效变化甚至影响药物安全性。因此，监测产品的免疫原性是必要的。

5.1 RTX-Abbs 在 NHL 患者中的免疫原性^[17]

在 AFL 患者中，RTX-Abbs 联合泼尼松（CVP）组筛选期 ADA 阳性率为 7.1%，治疗期间抗药抗体阳性率为 4.3%；其中中和性抗体发生率为 2.9%。RTX 联合 CVP 治疗组，筛选期和治疗期间抗药抗体阳性率分别为 11.4% 和 5.7%；其中中和性抗体发生率为 2.9%。LTBFL 患者治疗过程中，抗药抗体发生率在 RTX-Abbs 和 RTX 组均未超过 3.0%。

5.2 RTX-Abbs 在 RA 患者中的免疫原性

Won 等^[15]报道的三臂研究结果显示，在接受 RTX-Abbs（ $n=161$ ）和 RTX（ $n=211$ ）治疗的 RA 患者中，抗药抗体的发生率分别从基线值的 11.8% 和 9.5% 升高至治疗 24 周后的 14.9% 和 23.2%。其中，US-RTX 组的 1 名患者在第 24 周时产生的抗药抗体为中和性抗体。但据 Chang 等^[16]报道，RTX-Abbs 及原研 RTX 在治疗 RA 患者的过程中未检测到抗药抗体，仅在基线值时发现抗药抗体阳性患者。

6 RTX-Abbs 与其他药物相互作用^[10-14]

目前与 RTX 产品相关的药物相互作用研究较少。在 CLL 患者中，未发现原研 RTX 对氟达拉滨或环磷酰胺的药动学特征有影响，反之，氟达拉滨或环磷酰胺也对 RTX 的药动学行为无明显影响。在 RA 患者中，甲氨蝶呤对 RTX 的药动学无影响。尚无与 RTX-Abbs 相关的药物相互作用数据。

7 RTX-Abbs 适应证及用法用量^[11-14]

7.1 原研药 US-RTX 在 NHL 患者中的用法用量

单药治疗复发或难治性、低级或滤泡、CD20 阳性 B 细胞 NHL 患者：每周给药 1 次（ $375\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），共给药 4 或 8 次，此类患者的二次治疗共给药 4 次。未经治疗的滤泡、CD20 阳性 B 细胞 NHL 患者：化疗周期第 1 天给药（ $375\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），共给药 8 次。对于部分或完全缓解的患者，在 RTX 联合

化疗 8 周后，开始 RTX 的单药维持治疗，即每 8 周给药 1 次，连续给药 12 次。单药用于一线药物环磷酰胺、长春新碱和 CVP 化疗之后的非进展、低级的 CD20 阳性 B 细胞 NHL 患者：6~8 个周期的 CVP 治疗后，连续每周给予 RTX 1 次（ $375\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），共给药 4 次；间隔 6 个月，再连续给药 4 次，重复该过程给药，最多给药 16 次。LTBFL 患者：化疗周期第 1 天给药（ $375\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），共给药 8 次。

7.2 原研药 US-RTX 在 CLL 患者中的用法用量

氟达拉滨和环磷酰胺联合使用治疗未经治疗和经治疗的 CD20 阳性 CLL 患者：开始化疗前，以常规剂量给予 RTX，然后在第 2~6 个治疗周期（28 d 为 1 周期）的第 1 天以 $500\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 给药。

7.3 原研药 US-RTX 在 RA 患者中的用法用量

与甲氨蝶呤联用治疗对 1 种或多种 TNF- α 抑制剂反应不佳的中重度 RA 患者：以 1000 mg 的剂量给药 2 次，给药间隔为 2 周，之后的给药间隔为 24 周或根据临床具体情况而定，但一般不得少于 16 周。

7.4 原研药 US-RTX 在其他疾病治疗中的用法用量

GPA 和 MPA 患者：每周给药 1 次（ $375\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），连续给药 4 周。成人中度至重度天疱疮（PV）患者：隔 2 周以 1000 mg 剂量静脉给药 1 次，共给药 2 次，同时激素减量；维持治疗时：第 12 个月时静脉给药 500 mg，之后每 6 个月给药 1 次；复发患者：静脉给药 1000 mg，并根据情况回复或增加糖皮质激素用量。

在不同国家或地区上市的 RTX-Abbs 所批准的适应证与原研药相同或少于原研药，其中 FDA 批准的 RTX-Abbs 与原研药 US-RTX 相比，只批准了 NHL 和 CLL 的适应证，获批适应证的药物用法用量均与 US-RTX 对应适应证相同。各国/地区 RTX-Abbs 上市批准的适应证分别为（用法用量与上市时所选用的原研参照药相同）：韩国为 NHL、CLL、RA；欧洲为 NHL、CLL、RA、GPA、MPA；美国为 NHL、CLL；加拿大为 NHL、CLL、RA。除欧洲上市的规格为 100 mg : 10 mL 外，其他国家/地区上市规格均有 500 mg : 50 mL 和 100 mg : 10 mL 两种规格。

8 讨论

原研 RTX 在欧洲和美国上市的适应证几乎相同，但也存在一些差异。比如欧洲上市的 RTX 对疾

病活动度进行了较为严格的界定, RTX-Abbs 在相应地区的上市适应证和原研药相同或少于原研药, 这表明生物类似药与原研药还是存在一些差异, 不能完全等同于原研药来使用。不难发现, RTX-Abbs 上市的药代动力学、有效性及安全性等相似性研究的试验主要集中于 LTBFL、AFL 以及 RA 患者。这可能是由于 FDA 认为, 在 LTBFL 患者中, 评价该药相较于原研药的有效性、安全性及免疫原性相似性的敏感性和同质性最佳; 而欧洲药品管理局则认为, 在 AFL 患者及 RA 患者中的研究更佳。此外, 要求在 RA 患者中进行的研究需要提供 RTX-Abbs 与原研药的 PK 及免疫原性相似性证据^[10]。La'szlo' Gula'csi 等^[3]在 2017 年公布的一项财政预测研究显示: 假设 RTX-Abbs 的价格是原研 RTX 的 70%, 市场占有率为 30%, 则欧洲的 28 个国家每年因使用 RTX 制品而预计节省的预算总额为 9004 万欧元(约 8 亿元人民币), 其中 43.3% 来源于 NHL 患者治疗成本的降低, 26.9% 源于 RA 患者。RTX-Abbs 与原研 RTX 相比, 药代学特征、临床疗效、安全性及免疫原性在获批患者人群中均高度相似, 且价格更为便宜, 相信未来会占有更大的市场份额, 随着更多 RTX 的生物类似药问世, 患者的经济负担也会日益减小。值得指出的是, 我国国家食品药品监督管理总局 2019 年初批准了来自复宏汉霖的 RTX 生物类似药, 商品名为汉利康, 获批了原研 RTX 在中国的所有适应证, 该药是国内获批的首个生物类似药, 主要用于 NHL 的治疗, 期待该药能为我国患者带来更大的获益。

【参考文献】

- [1] Smith M R. Rituximab(monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7359-7368.
- [2] Bertrand C. Pharmacokinetics, efficacy and safety of therituximab biosimilar CT-P10 [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(9): 923-933.
- [3] La'szlo' G, Valentin B, Petra B, et al. The rituximab biosimilar CT-P10 in rheumatology and cancer: a budget impact analysis in 28 European countries[J]. *Adv Ther*, 2017, 34: 1128-1144.
- [4] Maria G, John T, K. Lea S. Biosimilars have arrived: rituximab [J/OL]. (2018-03-22) [2019-06-09]. <http://www.hindawi.com/journals/arthritis/2018/3762864/>.
- [5] Paul D, Romano D, Danielle P. The language of biosimilars: clarification, definitions, and regulatory aspects [J]. *Drugs*, 2017, 77(6): 671-677.
- [6] Generics and biosimilars initiative. Biosimilars of rituximab [EB/OL]. (2015-02-27) [2019-06-09]. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-rituximab>.
- [7] Generics and biosimilars initiative. Biosimilar rituximab approved in South Korea [EB/OL]. (2016-12-02) [2019-06-09]. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-rituximab-approved-in-South-Korea>.
- [8] Gina C. FDA approves rituximab biosimilar for treatment of non-Hodgkin lymphoma [EB/OL]. (2018-11-28) [2019-06-10]. <https://www.targetedonc.com/news/fda-approves-rituximab-biosimilar-for-treatment-of-nonhodgkin-lymphoma>.
- [9] Generics and biosimilars initiative. Rituximab biosimilar truxima approved in Canada [EB/OL]. (2019-04-19) [2019-06-10]. <http://gabionline.net/Biosimilars/News/Rituximab-biosimilar-Truxima-approved-in-Canada>.
- [10] FDA. CT-P10, FDA advisory committee meeting briefing document on oncologic drugs advisory committee [EB/OL]. (2018-10-10) [2019-06-10]. <https://www.fda.gov/media/121161/download>.
- [11] FDA. Rituximab [EB/OL]. (2018-03-04) [2019-06-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf.
- [12] EMA. Rituximab [EB/OL]. (2019-02-08) [2019-06-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-productinformation_en.pdf.
- [13] EMA. Rituximab [EB/OL]. (2019-06-03) [2019-06-10]. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=Truxima.
- [14] FDA. Rituxim-Abbs [EB/OL]. (2019-05-23) [2019-06-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761088s001s002lbl.pdf.
- [15] Won P, Ljubinka B, Dragana M, 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.
- [16] Chang H S, Dae H Y, Alfredo B K, 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): 79-91.
- [17] Michinori O, Juan M S, Seok-Goo C, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5: e543-e553.
- [18] Stanley B C, Paul E, Maria W. Greenwald, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9): 2793-2806.

(本文编辑:郭美晨)