

国外生物类似药监管政策发展分析及对我国的启示

酒 励*,何 霞,李 伟*(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0008-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.03

摘要 目的:了解国外生物类似药监管政策发展现状,为我国生物类似药监管政策的完善提供参考。方法:对世界卫生组织(WHO)、欧盟药管局(EMA)、美国FDA发布的生物类似药相关政策或指南中关于生物类似药定义、参比药品选择、质量研究、非临床研究、临床研究等方面的内容进行比较分析。结果与结论:国外生物类似药监管政策具有3点共性,一是允许生物类似药与参比药品存在一定的差异性;二是逐项对比生物类似药与参比药品的安全性与有效性,确保质量研究的可靠;三是在证实质量的高度相似性前提下减少非临床及临床试验。对比我国这方面的发展现状,应该从提高参比药品选择的针对性、细化临床前与临床研究指南及建立上市后配套制度等方面进行完善。

关键词 生物类似药;监管政策;比较研究;完善

Analysis of the Regulatory Policies Progress of Biosimilars in Foreign Countries and Its Enlightenment to China

JIU Li, HE Xia, LI Wei (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the development status of regulatory policies of biosimilars in foreign countries, and to provide reference for perfecting biosimilars regulatory policies in China. METHODS: Comparative analysis was conducted, concerning biosimilar regulations and directories which had been issued by WHO, EMA and FDA, in aspects of biosimilars definition, the choice of reference drug, quality studies, non-clinical studies, clinical studies. RESULTS & CONCLUSIONS: Three common points found in foreign regulatory policies were that: firstly, discrepancies were allowed between biosimilars and reference drugs; secondly, the comparison was itemized between biosimilars and reference drugs on safety and effectiveness, in order to guarantee the reliability of quality research; thirdly, clinical and non-clinical studies were reduced with a premise that similarity is confirmed. Given China's current situation, several parts of policies should be improved, including stressing pertinence of reference drug selection, refining preclinical and clinical study directories and establishing supporting system after listing.

KEYWORDS Biosimilars; Regulatory policies; Comparative studies; Improvement

近年来,全球生物制品市场迅速增长,2014年销量最高的10个药品中有7个都是生物制品,市场价值达600亿美元^[1]。作为与原研生物制品相似但并不完全相同的生物类似药,其研发已成为当今医药行业的热门领域。一方面,随着各国医药卫生费用的持续增长,生物类似药由于价格优势,得到了越来越多的政府支持;另一方面,原研生物制品“专利悬崖”的到来,也为生物类似药的发展留下了巨大空间。与一般的小分子化学药相比,作为分子质量巨大的生物制品的结构更为复杂,基因构建、蛋白翻译及修饰、生产工艺变化等因素都会影响其安全性和有效性。而传统的化学仿制药的监管政策并不适用于生物类似药的监管,因此亟需出台相应的政策法规对生物类似药的发展进行规范。

目前,世界卫生组织(WHO)、欧盟、美国、日本、加拿大、韩国、印度等超过22个国家和组织都已发布了相应的生物类似药指导原则。我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)也于2015年2月28号发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),成为我国首个生物类似药的监管政策性法规。本文拟在分析国外生物类似药政策法规的基础上,结合我国新近出台的《指导原则》,对我国《指导原

则》的进一步完善提供建议。

1 生物类似药的定义

生物类似药的定义是各国制订其监管政策时需要首先解决的问题,各个国家与组织在如何界定其名称上各不相同。如欧盟药管局(EMA)规定,“生物类似产品(Biosimilar products)是已经获批的生物制品的拷贝版,两者基于广泛比较性研究的基础上,在物理化学鉴定、有效性及安全性等方面显示出了相似性”^[2];美国FDA规定,“后续蛋白产物(Follow-on protein products)尽管在临床非活性组成成分上有细微的差异,但与参比产品高度相似并且与参比产品在安全性、纯度和活性上没有临床意义差异的生物制品”^[3]。

由此可见,国内外对生物类似药的定义具有以下两点共性:(1)基于已获得批准的生物制品进行定义,各国在定义生物类似药时都以已批准的生物制品作为参考,这体现了生物类似药与原研生物制品在疗效和安全性上具有可参照性;(2)允许与已批准的生物制品存在差异,各国在定义生物类似药时都允许其与原研生物制品存在一定的差异。

2 国外生物类似药政策发展现状

欧盟是全世界最早制订生物类似药监管政策的组织,现在全球近22个国家和组织的生物类似药监管政策中都有欧盟政策的“影子”。部分国家或组织发布的生物类似药政策见表1。

* 本科生。研究方向:药事管理学。E-mail:1048532047@qq.com

通信作者:助教,硕士。研究方向:医药产业政策与医疗保障制度。E-mail:cpuliwei@163.com

表1 部分国家或组织发布的生物类似药政策汇总

Tab 1 Summary of biosimilar regulatory policies issued by some countries or organizations

国家或组织	生物类似药政策法规	实施时间
欧盟	《生物类似产品指南》	2005年10月
	《含生物技术来源蛋白质作为活性成分的药物可比性指导原则:质量问题》	2006年6月
	《含生物技术来源蛋白质作为活性成分的药物可比性指导原则:非临床和临床问题》	2006年6月
	《含单克隆抗体的生物类似产品指导性原则:非临床与临床问题》	2012年12月
WHO	《单克隆抗体的免疫原性评估指南:用于体内临床》	2012年12月
	《治疗性生物类似药的评价指导原则》	2009年10月
美国	《工业指南质量考虑证实与参考蛋白产品生物相似性》	2012年2月
	《生物类似药:关于实施2009年生物价格竞争和创新法案的问答》	2012年2月
	《FDA和生物类似药生物制品申报人之间正式会议》	2013年4月
	《支持证明与对照药物的生物类似性的临床药理学数据》	2014年5月
日本	《生物类似药保证质量、安全、有效性的指南》	2009年3月
韩国	《生物类似药评价指南》	2009年6月
马来西亚	《马来西亚生物类似药注册指南与指导文件》	2008年6月
新加坡	《新加坡生物类似药审批指导手册》	2009年8月
加拿大	《生物类似药审批草案》	2010年3月
土耳其	《生物类似药审批指导手册》	2008年8月
印度	《生物类似药指南》	2012年6月

2.1 欧盟发布的生物类似药政策法规概况

作为世界上最早出台生物类似药监管政策的地区,欧盟的生物类似药监管政策已日趋成熟,并成为世界各国效仿的对象。笔者根据生物类似药的研发与评价的基本规律,从参比药品的选择、质量研究、非临床研究、临床研究这4个方面对EMA出台的法规进行分析。

2.1.1 参比药品的选择 参比药品的选择是生物类似药研发的首要环节。EMA在2005年发布的《生物类似产品指南》中规定,生物类似药和参比药品应比较成品与其活性物质,具体来说有以下几点标准:参比药品必须通过欧盟批准;任何情况下,应提供所选择参比药品有明确的科学证明,并特别注意其关键参数和质量属性;注册文件的三大块(质量、安全、有效性)必须使用相同的参比药品^[4]。

2.1.2 质量研究 质量研究主要包括对药品生产过程与药品质量属性的研究。在药品的生产过程中,生产企业应严格遵守《药品生产质量管理规范》,最大程度地减少生物类似药与参比药品的质量差异。在药品质量属性对比研究中,应采用先进、敏感的分析方法,探寻生物类似药与参比药品是否存在差异。若存在差异,则应进一步明确该差异是否会对生物类似药的安全性、有效性和免疫原性造成影响。

值得注意的是,《含生物技术来源蛋白质作为活性成分的药物可比性指导原则:质量问题》中并未要求生物类似药与参比药品的质量属性必须完全一致。活性物质上微小的结构差异,如翻译后修饰的变异即是可接受的,但必须证明该差异的合理性^[5]。

2.1.3 非临床研究 非临床研究包括体外研究和体内研究。体外研究可使用受体结合分析或细胞分析等方法,其中有许多研究在质量分析中已经开展,可用于确定生物反应的相似性和不相似性的可能诱发因素。体内研究可通过合理设计动物实验模型,结合参比药品的相关信息,进行生物类似药与参比药品的比较性研究。研究的持续时间应足够长,以便检测生物类似药和参比药品毒性和/或免疫反应之间的某些相关差

异;如果有特殊的安全性问题,应在相同的重复剂量毒性实验中进行相关检测。

2.1.4 临床研究 临床研究的可比性是一个循序渐进的过程,始于药动学(PK)和药效学(PD)研究,然后进行临床疗效试验和安全性试验,或在某些情况下用PK/PD研究来证明其临床可比性^[6]。在EMA的生物类似药政策法规框架下,欧盟的生物类似药研发取得了良好的进展。据药友网全球批准药物(Global approved drug, GAD)数据库提供的数据显示,截至2015年1月1日,EMA共授权了21个生物类似药(以通用名计为7种)在欧洲上市^[7]。

2.2 WHO生物类似药政策现状

2009年,WHO发布了《治疗性生物类似药的评价指导原则》。该指导原则主要基于欧盟版指导原则,也是全球公认的生物类似药审批及上市的指导原则。

2.2.1 参比药品的选择 WHO发布的指导原则对参比药品的选择有以下几点考虑:参比药品应是已上市一定时间、并有一定市场基础,且具有充分数据表明其质量、安全性和有效性的生物制品;生产企业需证实所选的参比药品适用于支持生物类似药的上市申请;参比药品的批准基于有全部的质量、安全性和有效性数据。因此,生物类似药不能考虑作为参比药品;生物类似药的开发(即质量比较、非临床和临床研究)中应使用相同的参比药品;参比药品和生物类似药的原料药必须证实相似;生物类似药的剂型和给药途径必须与参比药品一致。

2.2.2 质量研究 质量研究主要包括生产工艺和分子表征。在生产工艺中,除与传统化学药物相同的生产质量管理、质量保证/质量控制(QA/QC)、过程控制、工艺验证等要求外,还要求生物类似药生产企业在全面评价参比药品的宿主细胞类型、产品组分、包装容器等公开信息的基础上,提交产品详细的工艺制备信息。指南鼓励生物类似药生产企业应用这些知识来设计全面综合的生产工艺,通过优化生产工艺来最小化生物类似药与生物治疗药之间的差异。

在分子表征中,WHO发布的指导原则要求进行全面的表征研究和可比性研究,应使用合适的、最先进的生物化学、生物物理和生物学分析技术,对于活性成分(即目标产品),应提供初级高级结构、翻译后修饰结构(包括但不限于糖类)、生物学活性、纯度、杂质、产品相关(活性)物质(变异体)、免疫原性性质相关细节。进行可比性研究时,生物类似药与原研生物制品应进行“头对头”(Head-to-head)比较,两者的初级结构应相同。若发现两者之间存在差异,应评估对生物类似药安全性和有效性的潜在影响。进行可比性研究时,需要考虑物理化学性质、免疫化学性质、生物活性、杂质等因素。

2.2.3 非临床研究 同EMA发布的《生物类似产品指南》一致,在证明生物类似药与参比药品具有质量可比性后,WHO也认为需通过非临床和临床研究进一步证明生物类似药的安全性和有效性,此处不再赘述。

2.2.4 临床研究 同EMA发布的《生物类似产品指南》一样,WHO发布的指导原则认为临床可比性研究也应始于PK/PD研究,此处也不再赘述。

2.3 美国生物类似药政策现状

2015年3月7日,美国FDA批准了山德士公司的生物类似

药 Zarxio。这也是迄今为止美国批准唯一的生物类似药,该药还外推至参比药“非格司亭”(Filgrastim)的全部适应证,在业界具有“里程碑意义”。

2.3.1 参比药品的选择 《生物类似药:关于实施2009年生物价格竞争和创新法案的问答》中规定,应选择FDA批准的产品作为生物参比药,但若有足够的非美国批准药品和美国批准的参比药品之间的桥接数据,也可使用非FDA批准的产品作为生物治疗药^[8]。

2.3.2 质量研究 除了《公共健康服务法案》第351(k)节中提出,申请人应提交完整的生物类似药开发与评价资料外,申请人还应评估生物类似药与参比药品相似性程度的分析报告。若质量研究资料很充分,后面的非临床和临床研究需要的数据资料便可适当减少^[9]。

2.3.3 非临床研究 可通过体外和/或体内的功能性试验评价生物制品的药理学活性。这些试验可能包括但不限于生物测定、生物实验、结合实验和酶动力学。比较目标产品和参比药品的功能性评价是支持生物相似性的重要组成部分,可证明动物和/或临床试验科学合理的选择性和靶向性。

2.3.4 临床研究 生物类似药提交到美国FDA的资料必须能证实该生物制品和参比药品在安全性、纯度和临床使用的有效性上无临床意义上的差别。在结构、功能表征和动物研究后,临床研究的范围和大小取决于两个产品的生物学相似的残留不确定性程度,对参比药品安全性风险频数、严重程度、其他安全性和有效性的关注也可能影响临床方案的设计^[10]。

2.4 EMA、WHO、美国FDA生物类似药政策的异同点分析

2.4.1 相同点 EMA、WHO、美国FDA的指导原则的核心大体一致,主要体现在以下3点:(1)允许生物类似药与参比药品存在一定的差异性。由于生物制品独特的理化性质,各国生物制品监管机构在制订生物类似药监管政策时,都允许生物类似药与参比药品存在一定的差异性,在允许差异性出现的同时也要求生物类似药开发者证明差异的合理性。这体现了国外生物类似药监管政策的科学性。(2)逐项对比生物类似药与参比药品的安全性与有效性。与国外仿制药注册的审评原则一致,生物类似药的研发不仅仅是“仿标准”而是“仿产品”。各国监管政策中都将生物类似药与选定的参比药品置于同一研究中,用相同的方法进行“头对头”逐项比较,证明候选生物类似药与选定的参比药品具有质量上的相似性、非临床数据的可比性和临床数据的等效性或非劣性。(3)在证实质量的高度相似性前提下减少非临床及临床试验。与国外国家仿制药注册的审评模式一致,生物类似药的注册审评过程中,各国在严格要求质量相似性的基础上,尽量减少非临床与临床试验的要求,这样一方面有利于减少生产企业研发投入资源的浪费,另一方面也有利于减少药监部门的注册审评资源浪费^[11]。通过以上3点相同点的比较,可发现生物类似药的监管政策体现了“安全、有效、经济”的监管科学理念与思路。

2.4.2 不同点 在核心原则基本一致的前提下,EMA、WHO、美国FDA的指导原则在一些具体问题的处理上尚存在不同之处,具体见表2。

3 我国生物类似药监管政策现状

3.1 我国的《指导原则》

2015年3月初,CFDA出台了《指导原则》。在此之前,国

内生产生物类似药的企业只能按创新药的开发流程报批,开发过程较为烦琐冗长。

表2 EMA、WHO、美国FDA生物类似药政策的主要区别

Tab 2 Major differences among biosimilar policies issued by EMA, WHO and US. FDA

项目	EMA	WHO	美国FDA
参比药品的选择	生物治疗药必须是在欧盟许可的产品	必须是基于完整的质量、安全性和有效性数据批准的产品;必须已上市一段时间,并有大量的市场应用;通常,生物治疗药为原创药;允许使用在另一个国家批准的产品作为生物治疗药	如有足够的桥接数据,可以使用非FDA批准的产品作为生物治疗药
可互换性	药学层面上不允许生物类似药与参比药品相互替换。欧盟各个国家具体的药物互换性规定也需由本国药品管理当局制订	尚未进行具体规定	美国FDA要求生物类似药与参比药品具有高度相似性并在任一患者中能够产生相同治疗效果
数据保护期	8年数据排他期+2年市场排他期=10年总排他期	无	4年数据排他期+8年市场排他期=12年总排他期

3.2 《指导原则》的具体要求

3.2.1 参比药品的选择 参比药品是指已获批准注册的,在生物类似药研发过程中与之进行比对试验研究用的产品,包括生产用的或由成品中提取的活性成分,通常为原研产品。按生物类似药批准的产品原则上不可用作参比药品。

3.2.2 研发和评价基本原则 在整个生物类似药的研发过程中,与参照药的比对贯穿始终(比对原则),研究中所采用的研究方法、技术应与参照药采用的保持一致(一致性原则),药学、非临床和临床的研发是一个逐步递进的过程,只有前面取得相似性的结论,后面的研究才能继续进行相似性评价(逐步递进和相似性原则)。

3.2.3 药学研究和评价 包含4个大的方面:一般考虑、工艺研究、分析方法、特性分析。其中特性分析又包括了理化特性、生物学活性、纯度和杂质、免疫学特性、质量指标和稳定性研究、药学研究相似性的评价及其他(宿主细胞、制剂处方、规格、内包装材料)。

3.2.4 非临床研究 非临床研究和评价包含7个大的方面:一般考虑、PD、PK、免疫原性、重复给药毒性试验、其他毒性试验及非临床相似性的评价。

3.2.5 临床研究 临床研究和评价包含6个大的方面:一般考虑、临床药理学、有效性、安全性、免疫原性、适应证外推。其中临床药理学中又包含了PK、PD、PK/PD。

4 完善《指导原则》的几点建议

通过对EMA、WHO、美国FDA生物类似药监管政策法规的比较分析,笔者对我国生物类似药的监管政策的完善提出几点参考意见:

4.1 提高参比药品选择的针对性

参比药品的选择是可比性研究的基石,WHO虽然没有规定采用本地区批准的参比药品作为研究参考品,但必须是基于完整数据支持的、在完善制度下批准的产品。欧盟规定除特殊情况外都应该选择在欧盟批准上市的产品作为参比药品。美国也提出参比药品应该是经过FDA批准上市的产品,且应在研发过程中使用唯一参比药品;若参比制剂未在美国上市,需要用美国已批准上市的产品进行桥接研究,以及全面科学的论证。

可见,各国对于参比药品的选择都将“由本国审批上市”作为重要的条件。《指导意见》指出,“研发过程中各阶段所使用的参照药,应尽可能使用相同产地来源的产品。对不能在国内获得的,可以考虑其他合适的途径。临床比对试验研究用的参照药,应在我国批准注册。”由于我国的生物制品研发经验相对薄弱,独立审评能力也在不断地完善和提高过程中,对可比性的科学判定尚需基于对生物制品研发和原研生物制品充分的熟悉理解,因此参比制剂应是在中国获得批准上市的参比药品;同时笔者建议研发过程中应使用同一参比药品,从而尽可能减少质量差异。

4.2 细化生物类似药临床前与临床研究指南

《指导原则》是我国第一部有关生物类似药研发的监管政策法规,因此其还存在诸多未细化、未深入的规定,如生物类似药的命名问题及生物类似药在临床使用上与参比药品的替代或互换问题等。由上文对EMA、WHO与美国FDA的政策体系分析可以发现,国外生物类似药的监管政策一般由若干指导原则与若干研究指南共同组成。我国尚处于生物类似药产业发展与监管政策的初始阶段,政策体系尚未建立与完善。因此,笔者建议,我国应当密切关注世界各国,尤其是EMA与美国FDA关于生物类药临床前、临床研究的政策法规动向,在借鉴国外先进经验的基础上结合我国具体国情,细化生物类似药研发的各项指南,促进我国生物类似药产业的发展。

4.3 完善生物类似药上市后配套政策

创新药物的研发不仅涉及前端激励措施,如注册审评、知识产权保护等,还涉及到后端激励措施,如上市后的市场独占、定价优势、医保偿付等。同时,后端激励措施由于直接作用于医药产品市场,往往具有更加明显的激励效果。《指导意见》的制订和出台,将从前端激励高标准、高质量的国产生物类似药尽早上市;但是,我国生物类似药产业的发展也离不开上市后配套政策的完善。国外部分国家与地区对于生物类似药都有相应的上市后配套激励措施,如欧盟对批准的生物类似药有为期10年的数据保护期,美国则是12年,同时对于首仿药还有180天的独占销售权^[12]。

因此,笔者建议在完善生物类似药注册审批政策的同时,也应当建立生物类似药上市后的配套政策,从药品采购制度、医保偿付制度与医疗机构临床使用制度等方面出台相关政策法规,如建立生物制品的数据保护制度,给予一定年限的市场独占从而激励企业研发生物类似药。

参考文献

[1] 吴颖仪. 2014全球畅销药TOP10,总销售额达830亿[EB/OL]. (2015-03-16) [2015-07-17]. <http://www.news.bioon.com/article/6667022.html>.

[2] 陈名,邵蓉. 生物类似药政策监管指南原则与要求研究综

述:基于欧盟版生物类似药指南[J]. 中国卫生政策研究, 2014,7(10):21.

[3] 白毅. 我国生物类似药研发亟待政策护航[N]. 中国医药报, 2013-12-17(005).

[4] EMA. *Guideline on similar biological medicinal products* [EB/OL]. (2005-10-30) [2015-04-19]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.

[5] EMA. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues* [EB/OL]. (2006-02-26) [2015-04-21]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.

[6] EMA. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: nonclinical and clinical issues* [EB/OL]. (2006-02-22) [2015-05-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.

[7] 李勇. 欧盟批准的生物类似药[N]. 中国医药报, 2015-03-31(006).

[8] FDA. *Guidance for industry biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009* [EB/OL]. (2012-02-18) [2015-05-03]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>.

[9] FDA. *Guidance for industry quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product* [EB/OL]. (2012-02-17) [2015-05-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>.

[10] FDA. *Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product* [EB/OL]. (2012-02-17) [2015-05-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.

[11] 任跃明. 不同国家和组织生物类似药的法规要求以及实施情况[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(9): 1 227.

[12] 杨莉, 李野, 岳晨妍. 美国的药品数据保护及启示[J]. 中国药房, 2007, 18(10): 730.

(收稿日期: 2015-07-22 修回日期: 2015-10-25)
(编辑: 杨小军)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅