

•生物类似药相关法规体系研究专栏•

“生物类似药相关法规体系研究”课题由沈阳药科大学亦弘商学院确立并组织完成。课题协助研究单位为浙江省食品药品监督管理局和上海药品审评核查中心。

课题首先通过法规、文献资料的整理,对美欧日韩 WHO 及我国的生物类似药监管现状、批准及在研情况、注册管理法规体系的关键问题(主要包括注册分类、注册程序、参照药、说明书、适应症外推、命名、数据保护制度、沟通交流制度、可互换性、上市后监测及非可比生物制品等)、技术指南体系进行系统比对研究和分析。在此基础上,提取生物类似药监管的关键要素,针对关键要素设计问卷,组织定向调研,收集生物类似药研发及生产企业、监管机构专家的意见和建议,形成了初步研究成果。课题组进一步召开征求意见座谈会和专题研讨会议,邀请来自国家药品监督管理局及其直属单位、省局以及国内外生物类似药企业,从事生物类似药监管、研发、注册的专家就本课题研究成果及生物类似药注册管理的关键问题进行专题研讨。充分听取各方意见,综合法规对比研究及各方意见和建议,课题组形成了研究报告,并就生物类似药注册管理的关键问题提出了完善建议。本专栏收录了研究报告的主要内容,共 11 篇论文。

我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则

邵颖¹, 杨建红¹, 李洁², 张象麟^{1*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000

摘要: 生物类似药法规体系研究在我国尚属空白。为保证研究方向的质量, 确立了我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则: 以解决国内患者生物制品药物的可及性为核心目标、以遵循生物类似药研发规律为原则、以夯实生物制品民族产业基础为出发点、汲取化药仿制药产业发展的经验教训以及研究建议的可操作性。主要对我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则进行阐述。

关键词: 生物类似药; 法规体系; 总体原则

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-0877-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.001

General principles for the research of the legal system of bio-similar drugs in China

SHAO Ying¹, YANG Jian-hong¹, LI Jie², ZHANG Xiang-lin¹

1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

2. Pfizer Investment Co., Ltd., Beijing 100000, China

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 邵颖, 研究方向为药品研发管理。

*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn

Abstract: The research on the regulatory system of biosimilar drugs is still a blank in China. To ensure the quality of the research direction, the general principles of relevant laws and regulations system of bio-similar drugs are established in China: in order to solve the domestic biological products in patients with drug accessibility as the core goal, in order to follow the principle of bio-similar drugs research and development of biological products, in order to strengthen national industrial base as the starting point, draw experiences and lessons from the generic medicines industry development, and research suggests that can hold. The general principles of relevant laws and regulations system of bio-similar drugs in China are reviewed in this paper.

Key words: bio-similar drug; legal principle; general principle

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^[1], 其研发的总体目标是证明与原研药的相似性以及不存在具有临床意义的差异。“生物类似药相关法规体系研究”课题以美国、日本、欧盟、韩国以及我国生物类似药的注册法规体系及关键问题的对比研究为基础, 结合问卷调研的定量研究和专家研讨的定性研究等方式, 提出完善我国生物类似药注册管理的法规体系及关键问题的建议。研究从解决国内患者生物制品药物可及性、构建符合生物类似药研发规律的全生命周期的监管体系、全面提升生物类似药的技术与产业的竞争力、注重顶层设计实现跨越发展、注重建议的可操作性 5 个方面提出研究的总体原则。本文主要对我国生物类似药相关法规体系的总体原则进行阐述。

1 以解决国内患者生物制品药物的可及性为核心目标

我国生物类似药法规体系的建立应以解决国内患者生物制品药物的可及性问题为主要目标, 满足临床需要, 有效降低健康管理与维护费用, 全面提升国家医疗服务的质量与水平, 服务于健康中国建设。

在全球, 不论是发达国家还是发展中国家, 药价、临床用药的可获得性(包括未满足的临床需求)始终是政府和社会关注的焦点。有观点表示, “药品的上市许可”是科学与技术的问题, 不能也不应考虑“药价”等因素, 或者说, 不要被这些“因素”所干扰。其实, 随着全球监管科学实践的深入, 监管科学的终极目标——“始终服务于患者, 服务于公众健康”“且这种服务要有质量, 有效率”这一核心理念, 已经越来越清晰地成为共识! 因此, 监管当局以这一理念与共识为基础所确立的“上市许可”的“科学与规则”决定了一个国家、一个区域, 乃至全球的药品——这一特殊商品的“生存与竞争生态”; 政府及监管部门的核心工作就是构建并维系支持这一良性“竞争生态”的法律、规范、制度、技

术标准及行业规范, 以确保公众有药用, 用得好, 用得起, 且供给者能够获益, 并获得尊重和认可。事实上, 发达国家的发展经验已经证明, 只有“充分的竞争”、“规范与公平的竞争”才能真正解决创新不足的问题, 解决供给短缺与可获得性问题, 解决保护创新与破除垄断间的平衡问题, 解决行业发展质量和全球竞争力的问题。

1.1 欧盟

在生物制品领域, 面对日益加重的社会福利负担和患者用药的可及性问题, 欧盟坚持认为“不具专利的药品/生物制品市场的竞争是节省成本的关键, 并有助于卫生系统的可持续性促进创新”, “发挥市场竞争作用是可持续长期效益的关键”, 从“创新”与“仿制”间寻找突破点, 率先开展系统的制度探索, 于 2004 年立法通过了“类似生物制品”的概念, 并于 2005 年生效^[2], 随后不断完善鼓励“生物类似药”相关的法规与技术体系, 有效促进了“生物类似药”的发展, 并取得良好社会效益。从 2006 年首个生物类似药上市至 2018 年 6 月, 欧洲药品管理局(EMA)共批准 43 个生物类似药上市, 据统计分析, 这些生物类似药的上市, 为 5 个主要欧盟市场(法国、德国、意大利、西班牙和英国)每年分别节省了 15 亿欧元。

1.2 美国

美国虽然起步晚于欧洲, 但明显有厚积薄发之势, 基于其化学仿制药的监管经验, 于 2010 年 3 月实施了《生物药价格竞争和创新法案》(BPCIA)(2009)^[3], 该法案类似于 1984 年针对化学仿制药的“Hatch-Waxman Act”, 为“生物类似物”的申请提供了简化的上市许可途径, 并为创新生物制品提供独占期, 从而建立了生物类似药和可互换性生物制品的审评审批制度和数据保护制度、专利之舞制度。BPCIA 法案实施后, 美国 FDA 又相继出台了一系列法规和技术指南进一步指导业界开展生物类似药的研发。自 2015 年美国首个生物类似药上市至 2018 年 6 月, FDA 已批准了 11 个生物类似药上市。

根据艾美仕的数据,自 2016 年起,未来 5 年内,在欧美市场生物类似药上市价格按原研药的 20%~40% 计算,可节省的医疗支出具体见表 1^[4]。根据美国药房福利管理公司和快捷药方研究报告,从 2015 年起,未来 10 年,如果生物类似药上市价格按原研价格的 20%~30% 计算,生物类似药将为美国节省 2 500 亿美元的药品支出,有效地改善了患者的可及性问题。

表 1 主要生物类似药在欧美市场未来几年节省的医疗支出
Table 1 The saving healthcare costs of major biosimilars in the USA and European markets in the coming year

年份	欧美市场生物类似药上市价格按原研药价格比例		
	20%原研价格/ 10 亿欧元	30%原研价格/ 10 亿欧元	40%原研价格/ 10 亿欧元
2016	2	3	4
2017	9	13	17
2018	20	29	39
2019	33	49	66
2020	49	74	98

1.3 日本

为保证公众用药的可及性,日本政府制定了促进加快仿制药发展的规划。在《经济财政运营改革基本方针 2015》^[5]中,日本政府明确了到 2020 年将仿制药使用量提升至 80% 以上的具体目标。生物类似药作为仿制药的一部分已纳入促进生产的规划。参照欧盟生物类似药的监管体系,日本医药食品局审查管理科于 2009 年 3 月发布了 4 项涉及生物类似药研发注册、审评审批、命名等方面的指导文件,其中《生物类似药的质量、安全性和有效性评价指南》首次系统说明了生物类似药的产品范围及特征、研发原则和生产流程。之后又制定了一系列生物类似药相关的管理规定与技术指南。自 2009 年日本首个生物类似药上市至 2018 年 10 月,日本共批准了 16 个生物类似药(8 个品种)产品上市,生物类似药的使用在降低医药费用、提高仿制药的使用率方面发挥了重要作用。

1.4 韩国

韩国是全球范围内极力支持生物技术产业,特别是生物类似药产业发展的典型国家,政府给其国内生物制药企业定下了一个十分惊人的目标——到 2020 年占全球生物类似药市场份额的 22%^[6]。2010 年 3 月,韩国食品药品管理局(KFDA)宣布了其

生物制药政策,之后又制定了一系列生物类似药相关的技术指南,有效支持生物类似药发展,尝试帮助行业将生物类似药的开发和批准时限缩减到 3~4 年^[7]。自 2012 年 7 月韩国首个生物类似药上市至 2017 年 11 月,韩国已批准 13 个生物类似药上市^[8]。这些生物类似药的上市对降低医药费用,促进生物技术产业发展发挥了积极促进作用。

1.5 中国

我国生物类似药的研发起步较晚,相关的注册管理及配套政策尚未形成,明显滞后于产业的发展现状。国家食品药品监管总局药品审评中心(CDE)于 2015 年 2 月发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》为第 1 个技术指南性的文件,该指南为我国生物类似药的研发与上市许可评价提供了基本原则。据统计,我国已成为生物类似药在研状态数量最多的国家,相关法规和规范的缺失使得首个生物类似药的上市许可面临诸多挑战,如命名问题、说明书问题等。同时,由于我国尚未制定出明确的国家药物政策,特别针对药品的可获得性包括生物制品的可获得性问题,政府和监管当局尚未能形成清晰的管理目标。

随着全球监管科学共识的不断形成,特别是公众对生活品质追求的提升,近 3 年来,我国政府与监管部门以“保护和促进公众健康”为宗旨,以解决药品的可获得性问题、提升产业发展质量和竞争力为目标,相继发布实施了系列深化改革新政。这些新政从化学仿制药入手,延伸到创新等各个方面,这些新政的全部落地尚需假以时日。全球监管经验十分明确地显示,良好的制度建设一定能够催生良好的生态环境和预期的社会效益。在欧美市场,由于系统的利于生物类似药发展的政策落实,加速了社会及产业资源向生物类似药产业的聚集,除了传统的仿制药公司致力于生物类似药开发外,以原创性为核心竞争力的跨国公司,如安进公司、辉瑞公司、德国默克公司、勃林格殷格翰公司等也加入竞争行列,这无疑会提升市场的竞争水平,并加速生物类似药产品的上市。因此,构建以有效解决创新不足的问题、供给短缺与可获得性问题、保护创新与破除垄断间的平衡问题、解决行业发展质量和全球竞争力等问题的“充分的竞争”“规范与公平的竞争”的市场环境,需要从法规体系、国家药物政策、国家支付政策等方面加以系统完善。上市许可标准与注册路径是基础,是保证上市产品质量和品质的

关键；临床使用原则是动力，相应的定价和支付制度是保障，进而形成有预期回报的价值链。只有这一系统配套政策的实施才能实现生物类似药的研发、制造与使用，以及国家层面各方均赢的目标。

本课题重点研究生物类似药的注册法规体系，为产业发展夯实基础。

2 以遵循生物类似药研发规律为原则

我国生物类似药相关法规体系的构建应以遵循生物类似药研发规律为原则，提炼生物类似药注册管理关键要素，构建科学的覆盖全生命周期的生物类似药监管制度体系。

生物类似药是以安全有效性已经得到确认的、已上市的原研药为参照开发的类似药，其研发的总体目标是证明与原研药的相似性、证明不存在具有临床意义的差异。生物类似药监管制度体系的构建应体现其研发规律，生物类似药的技术要求及申报资料要求应以药学、非临床、临床试验等递进的相似性完整证据链评价为核心。

我国生物类似药监管体系的构建明显滞后于世界主要国家和地区，为满足产业发展的迫切需求，需要通过学习借鉴全球监管的经验，整合全社会资源，尽快研究制定符合生物类似药研发规律的科学有效的监管体系，努力从源头开始规范产业和 market 行为，推动行业与国际社会并跑，解决公众用药的可及性问题。因此在生物类似药法规体系的顶层设计上需要明确以下问题：

明确生物类似药在国家药物政策中的地位，平衡发展生物类似药与保护创新的矛盾，如数据保护制度、专利诉讼制度、审评审批制度、临床使用原则、支付制度等，营造鼓励促进生物类似药发展的监管环境，满足公众用药的可及性。

明确生物类似药的定义、上市许可的注册类别/注册路径和通道，以及涵盖全生命的管理制度等，如注册类别、临床研究申请（IND）路径、新药申请（NDA）路径、参照药的定义和来源、命名规则、说明书规则、适应症外推规则、全生命周期药物警戒规则等，以有效引导产业界及科技界科学认知生物类似药、选择研发路径，提高整体研发效能。

建立指导和规范生物类似药研发、生产的技术指南体系并与国际标准接轨，如生物类似药研发的一般原则、药学可比性研究技术指南、非临床可比性研究技术指南，临床可比性研究技术指南，免疫原性评估指南、具体品种的研发指南等，以满足行

业发展以及全球同步研发的需求，提升民族企业的全球竞争力。

妥善处理好历史问题。由于我国生物类似药法规体系的滞后以及相应的指导性意见不明确，还有不少选择非可比性研究的所谓新药路径在研产品，以及已上市的非可比产品，这些品种将为上市许可和上市后监管增加难题。对于新申报注册的生物类似药，应遵循国际共识，不再批准非可比产品；对于已上市的非可比产品，应给予一定过渡期进行完善。

3 以夯实生物制品民族产业基础为出发点

我国生物类似药相关法规体系的建立应以夯实生物制品民族产业基础为出发点，通过法规及政策的引导，促进产业建立高度专业分工与协同的产业链和价值链，全面提升技术与产业的全球竞争力。

生物技术产品日益成为人类健康维护的关键工具，无论是原始创新、前沿技术，还是传统产品，越来越成为全球资本市场的宠儿；因此，围绕生物技术产品的科学研究、技术发明与创造，以及产品制造等领域的竞争自然成为全球国家之间竞争的主要内容之一。在经济全球化的今天，虽然在掌握人才、资本及知识产权要素的前提下，可以在全球进行服务于价值目标的资源配置，但是，作为一个人口大国，构建生物技术产品实体经济的竞争体系与能力，是维系国家健康安全生命线。从产业生存与发展的逻辑来看，就像化学药品的仿制药产业一样，生物类似药产业是国家生物制品产业的基础与支柱；因此，生物类似药产业自然成为我国生物技术产品全球竞争力的基础。

据统计，2013—2017 年欧美日共上市原研治疗用生物制品 128 个，涉及 63 家企业；上市生物类似药 43 个，涉及 12 种活性成分，22 家企业。欧美日地区在 Clinical Trials 登记的治疗用生物制品临床 III 期试验 2 190 个，涉及企业 719 家，匹配上药品名称的数据 771 条，包含药品 238 种，其中原研药品 195 个，企业 133 家；生物类似药品种 13 个，涉及企业 32 家。中国上市的治疗用生物制品 42 个，涉及企业 33 家，其中 6 家企业的 7 个原研获批，没有生物类似药获批。中国地区在 Clinical Trials 登记的治疗用生物制品临床 III 期试验 327 个，涉及企业 154 家，匹配上药品名称的数据 44 条，包含药品 32 种；其中原研药品 28 个，企业 27 家；生物类似药品种 5 个，涉及企业 6 家。中国地区在 CDE 登记的治疗用生物制品临床 III 期试验 267 个，涉及药品品种 114

个,企业 113 家;临床Ⅲ期试验 212 个,涉及药品品种 121 个,企业 106 家。这些数据从侧面反映出全球范围内及中国生物制品、生物类似药行业集中度比较差异。

综合分析看来,有了良好的预期市场回报,人才、技术和资本等都会积极流向国内,且研发工作可以在全球布局,在相关法规尽快完善的前提下,我国生物制品的研发能力能够在很短的时间内形成竞争力,但制造能力却很难形成。制造能力是实体经济的核心竞争力,也是目前民族生物制品工业的最大短板。决定生物制品制造能力的核心要素包括监管部门制定的行业标准、GMP 管理理念与制度、质量管理与风险控制能力、质量与运营管理人才、技术工人、技术转移能力、设备及相关原材料等。目前,我国生物制品企业的行业监管标准与 GMP 管理理念等有待提升,技术及管理人员严重缺乏,导致企业的制造与质控能力,以及相关原材料、设备的国产化能力成为业界公认的制约瓶颈,这一制约因素也决定了整个行业的产品质量风险和综合成本如培养基问题、一次性反应器问题、高效纯化设备等。要在较短的时间内改变这种现状,必须从监管层面打破传统区域界线,按经济及产业全球化的原则,鼓励、支持民族企业能够在全球配置资源,特别是短缺资源,并尽快国产化。这也需要尽快调整目前实施的辅料、原液及产地等监管理念和监管制度,建立符合科学的产品质量控制与风险管理制度,以凸显市场在行业发展和资源配置中的决定性作用,从而形成促进生物类似药高速发展的产业链和价值链。

4 汲取化学仿制药产业发展的经验教训

生物类似药产业的发展应努力避免化学仿制药的发展弯路,通过强化顶层设计,实现跨越式发展。

最近几年,化学仿制药一致性评价工作成为行业,乃至整个社会的议题,各种评论和议论都有。在研究本课题之时,通过对“化学仿制药一致性评价”这个监管工程的思考,产生了诸多启示。从监管科学和仿制药产业发展历程回顾的视角来看,主要教训有以下几点:

(1) 对仿制药研发的科学规律认知不足。化学仿制药上市许可标准基本经历过“仿标准”“仿产品”和“仿原研产品”的 3 个阶段,后两个阶段是有交叉的。这 3 个阶段的总体监管理念、目标及举措应该是基于监管部门、产业界和科技界对于仿制药研

发规律的认知。从目前全国已经完成的一致性评价产品、正在开展的生物等效性(BE)研究和预 BE 研究的情况来看,我国化学仿制药的研发与质量控制的总体能力和水平与目前政府要求、国际标准尚有较大差距。导致这一结果的根本原因是“仿制药上市许可标准”这个“指挥棒”的科学偏差,使得国内本土企业、研究机构及科研院所,基本没有“仿原研”产品的研发理念、思路、方法和专业能力,好在大规模的海外人才回流和相关政策推动,在迅速改变这一现状,并加速淘汰,促进集中,但是代价是相当大的。由此启示,我国即将接受检验的“生物类似药的上市许可标准”不能有丝毫的含糊和科学误判,一定要经得起全球行业的检验。

(2) 与国际监管理念和行业共识的脱节,导致整个行业发展局限于境内,且长期处于相对低端水平。在“世界制造在中国”的今天,唯独我国的药品制造产业长期处于全球整个产业链和价值链的低端,且制剂产品基本局限在国内。回顾过去的监管历程,一直在强调“中国特色”,而忽视了基于科学规律的“行业共识”;对仿制药内涵及研发规律的认知,对 GMP 要义的认知、对监管目标的认知等明显差别于国际同行,以至于整个产业游离在全球主流市场之外;虽然有着巨大的市场容量和机会,但如果没有强者的参与和引领,将始终是低端和低价值的市场。因此,对于处于起步阶段的“生物类似药产业”,监管部门和行业协会要积极主动融入国际社会,努力成为全球行业标准制定的参与者、贡献者,直至主导者,努力推动国内行业发展与全球主要市场同步,为生物类似药的监管打好基础并营造良好的发展空间。

(3) 监管能力的不足,导致监管权威和公信力的弱化,影响了行业发展的生态环境。回顾我国监管发展历程,监管部门对科学规律的认知能力、组织引领社会认知科学规律的能力,以及构建相适应的监管体系能力,特别是监管举措的综合效益,亟待提升。相关技术标准的偏差、滞后和缺失必然导致整个行业水平的低下,监管队伍的专业素养、执法能力等的不足,必然导致整个行业缺乏标杆和引领,不可能形成正向的竞争力。因此,借全球发展之势,尽快构建生物类似药监管的系统能力,是保证生物类似药产业健康发展的基础。

(4) 政策层面的碎片化管理,偏离了监管目标,影响了可及性。药品作为特殊商品,只有在国家层

面形成系统的管理举措,才能实现其固有价值,才能切实解决公众用药的可及性问题。审评审批、定价、使用和支付是决定药品可及性的 4 大要素,只有这 4 大要素形成合力,才能实现监管的目标,即努力解决公众有高质量的药品使用,且用得起。过去这一价值链一直被不同主管部门碎片化,以本部门的意志和利益为主,以所谓良好的出发点为理由,产生了南辕北辙的结果。化学仿制药一致性评价这一监管工程,似乎在改变这一现状,但具体效益尚待观察。美国 FDA 对生物类似药的监管思路值得学习,在参考美国化学仿制药的监管经验基础上,提出了系统的监管法案,并快速更新。由此,要以监管目标为核心,以科学规律为基础,强化顶层设计,构建监管合力,才能够形成监管效益。

5 力求建议的可操作性

基于上述原则,课题组以生物类似药的研发和上市许可为主线,全面系统梳理发达国家和国际代表性组织的监管理念、思路和法规体系,分析其形成的历史原因和现实中存在的问题,结合我国的发展现实,针对生物类似药研发和上市许可监管的关键要素提出具有一定操作性的建议,并有可持续改进的空间,供业界讨论和相关部门参考。

为了努力体现建议的可操作性,课题组以研发和上市许可的客观规律为主线,研究并梳理出关键环节和关键要素;围绕这些环节和要素,通过专业分析和横向比较,提出建议并予以说明,力求厘清

思路,总结教训,直击痛点。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2015-02-28) [2018-07-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.
- [2] European Medicines Agency. Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1 [EB/OL]. (2005-10-30) [2018-04-26]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- [3] FDA. Biologics price competition and innovation act of 2009 [EB/OL]. (2010-03-23) [2018-04-26]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm216146.pdf>.
- [4] IMS Health, MDAS. IMS Health market prognosis; IMS institute for healthcare informatics [EB/OL]. (2015-10-20) [2018-04-26]. <https://www.iqvia.com/en/library/infographics/understanding-key-factors-impacting-health-market-growth>.
- [5] JETRO. JETRO invest Japan report 2015 [EB/OL]. (2017-05-31) [2018-04-26]. https://www.jetro.go.jp/ext_images/_Invest/pdf/refe/jetro_invest_japan_report_20150318en.pdf.
- [6] 从四家公司看生物类似药的发展 [EB/OL]. (2017-02-16) [2018-04-26]. <https://mp.weixin.qq.com/s/7-kplNRJnimvMfXsLx1oMw?>
- [7] 马玉琴, 张象麟. 韩国生物类似药注册管理法规体系概况 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1285-1290.
- [8] 马玉琴, 张象麟. 韩国生物类似药的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1291-1294.