

# 各国生物类似药参照药管理比对研究及完善我国生物类似药参照药管理的建议

张薰文<sup>1</sup>, 沈梦娟<sup>2</sup>, 马玉琴<sup>3</sup>, 张象麟<sup>3\*</sup>

1. 安进生物技术咨询(上海)有限公司, 上海 200020

2. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

3. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

**摘要:** 参照药是生物类似药研发的标杆, 对参照药进行规范管理, 有利于保证生物类似药的研发质量。通过对美欧日韩等国家以及 WHO 对于生物类似药参照药的相关要求进行对比研究, 提炼管理要素; 结合我国参照药的现状、设计问卷、开展调研和专家研讨; 综合对比研究、调研和研讨, 提出完善我国生物类似药参照药管理的建议及建议的考量。

**关键词:** 生物类似药; 参照药; 比对研究; 问卷调查; 建议

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-0896-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.004

## Comparative study on the management of reference drug of biosimilar drugs in different countries and recommendation on improvement for China

ZHANG Xun-wen<sup>1</sup>, SHEN Meng-juan<sup>2</sup>, MA Yu-qin<sup>3</sup>, ZHANG Xiang-lin<sup>3</sup>

1. Amgen biotechnology consulting (Shanghai) co., LTD, Shanghai 200020, China

2. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

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

**Abstract:** Reference drugs are the benchmark for the research and development of biosimilar drugs. Standardized management of reference drugs is conducive to ensuring the research and development quality of biosimilar drugs. In this paper, the relevant requirements of countries such as the United States, Europe, Japan and South Korea as well as the WHO on biosimilar-drug reference drugs were compared and studied to extract management elements. Combined with the current situation of reference drugs in China, questionnaire was designed, the research was carried out and the discussion was experted. Based on the comprehensive comparative study, investigation and discussion, the suggestions and considerations for improving the management of biosimilar drugs in China are put forward.

**Key words:** bio-similar drugs; reference drug; comparative study; questionnaire survey; recommendation

参照药是生物类似药研发的标杆, 用于指导生物类似药的研发。为保证生物类似药的研发, 境外主要监管机构和组织均明确了参照药的管理要求。2015年2月国家药品监督管理局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》明确了我国生物类似药参照药的定义<sup>[1]</sup>。本文对美欧日韩等国家以及 WHO 对于生物类似药参照药的管理要求进行对比研究, 结合我国参照药的现状、问卷调查和专家研讨, 提出完善我国生物类似药参照药的相关要求的建议。

### 1 各国参照药管理要求比对分析

#### 1.1 美国

**1.1.1 参照药的定义及管理要求** 参照药是 FDA 按照《PHS 法案》第 351 条 (a) 款许可的单一生物制品, 以其作为参照评估根据第 351 条 (k) 款提交生物类似药申请。生物类似性和可互换性是相对于参照药而评定的。

紫皮书可以提供根据 PHS 351 (k) 许可的生物制品, 是否已被 FDA 认定为某参照药的生物类似药或者可互换性生物制品的信息, 并提供任何已

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 张薰文, 美国安进生物公司亚洲政策及中国法规负责人。

\*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

存在的参照药独占期的信息。

在生物类似药开发的过程中,申办方可使用特定研究中的非美国许可参照药产品,用于支持证明拟定生物制品与美国许可的参照药具有生物相似性<sup>[2]</sup>。但是,基于科学考虑,用于支持证明生物相似性的分析研究和至少一项临床药动学(PK)研究以及(如适当)至少一项药效学(PD)研究必须包括拟定生物类似药与美国许可参照药间的充分直接比较。除非科学地证明无需上述研究。

申办方在生物类似药开发计划中使用非美国许可参照药,可能需解决的问题包括但不限于以下方面:(1)用于支持证明与美国许可参照药在已批准的使用条件和患者人群方面的生物相似性而开展的临床计划设计的相关性;(2)非美国许可参照药的许可证持有者与美国许可参照药的 BLA 持有者之间的关系;(3)非美国许可参照药是否由与 FDA(例如,ICH 国家)类似的科学和监管标准的监管机构许可和检查的设施生产;(4)非美国许可参照药是否由与 FDA(例如,ICH 国家)类似的科学和监管标准的监管机构许可,以及该产品上市持续时间和范围;(5)非美国许可参照药与美国许可参照药之间的科学桥接,包括比较理化特征、生物试验/功能试验、影响因素条件下降解产物概况和比较临床 PK 数据以及 PD 数据(适用时),以解决处方或内包装差异对产品性能的影响。

申办方还应解决可能影响非美国许可参照药产品的比较数据相关性的任何其他因素,以评估与美国许可参照药的生物相似性。

申办方可提交与非美国许可参照药相关的公开可用信息,以证明建立与美国许可参照药桥接所需的比较数据范围。这些产品的复杂性,尤其是关于高级结构、翻译后修饰(如糖基化)和与产品相关的异质性程度,可能影响与桥接数据范围相关的科学论证的考虑。FDA 可能考虑与桥接数据范围相关的其他因素包括但不限于以下方面:(a)美国许可参照药与非美国许可参照药的处方、剂型和规格是否相同;(b)美国许可参照药和非美国许可参照药的给药途径;(c)理化和生物/功能评估设计,以及检测产品间差异的具有适当灵敏度的多个正交方法的使用;(d)用于建立科学桥接的非美国许可参照药批次的选择,以及非临床和临床研究中使用的有关批次选择的科学证明。科学桥接应包括足够数量批次的非美国许可参照药产品,以充分检出产品质

量属性方面的变异性。如可能,非临床或临床研究中使用的非美国许可参照药批次应纳入为了建立分析桥接而进行的评估中。

**1.1.2 参照药的购买现状** 生物类似药生产商需要从有信誉的生产商购买参照药,并要求记录每个检测样品的批次和批号。这些信息需要在生物类似药开发会议上根据要求提供给 FDA。参照药生产商通常向 FDA 提供放行的药品批次和批号。这使得 FDA 可以通过检查参照药的批号与生物类似药申办方提供的批号来确保产品的真实性。

## 1.2 欧盟

**1.2.1 参照药的定义及管理要求** 参照药必须是依照修订的 2001/83/EC 第 8 条规定,凭借完整的资料在欧盟获得许可的药品<sup>[3]</sup>。这意味着生物类似药不能用作研发另一种生物类似药的参照药,因为生物类似药的上市许可资料不属于完整资料范畴。

为获得相关数据和结论,在生物类似药开发过程中,基于在欧洲经济区上市许可定义的单个参照药应作为整个可比性项目中的对照药,用于质量、安全性和有效性的研究。但是,为了促进生物类似药的全球开发且避免不必要的重复临床试验,申请人可能在特定临床研究和体内非临床研究中(若需要)进行生物类似药与非欧洲经济区许可参照药(即对照药品的非欧洲经济区授权版本)的比较,其需要与 EMA(如 ICH 国家)类似的科学和监管标准的监管机构许可。此外,申请人有责任证明在欧洲经济区外获得许可的参照药能够代表在欧洲经济区内许可的参照药。

**1.2.2 参照药购买的现状** 在向人用药品委员会(CHMP)递交 MAA 申请时或者向国家药监部门递交临床试验申请时,没有关于参照药的特别资料要求。在临床试验中,需要使用参照药进行对照,需要提供相应文件(如供应商的 COA)、提供声明以及参照药的信息(由生物类似药的申办方提供),用来确认所使用产品的合适属性。申办方可以从原研公司直接购买,也可以从认可的批发商那里购买。

## 1.3 日本

参照药应是日本获得批准的创新生物制品,整个研发期间不变,通常为原研产品。

## 1.4 韩国

参照药是已在韩国获得批准的用于生物类似药研发的生物制品<sup>[4]</sup>。但是,如果不可能购买到参照药或难以获得足够数量时,则允许从国外购买参照

药。在这种情况下,必须提交在韩国销售的外国参照药的等效性数据(如通过分析可比性)。生物类似药的开发过程中,需要在可比性研究中使用相同的参照药。参照药和生物类似药的剂型、剂量和给药途径应相同。生物类似药的最终制剂和容器没必要与参照药完全相同,但对生物相似性的影响应当是适当合理的。为了获得合格的参照药,应根据足够的临床经验积累安全性和有效性数据。基于这一要求,生物类似药产品本身不能作为参照药。

## 1.5 WHO

参照药一般是指已获得许可的原研生物制品。参照药应该已经获得完整注册资料的批准,包括每个治疗适应症的安全性和有效性研究。通常,生物类似药和参照药的理化分析性和体外功能性可比性研究应通过使用当地许可和来源的参照药产品来证明。当制造商计划制定全球非临床及临床研发计划时,使用一种国外的参照药是可行的。通过使用这种方法,可以避免不必要的重复非临床和临床研究。如果制造商能够通过理化、结构和体外功能方面的测试证明本地和国外参照药的可比性,那么在非临床及临床研究中可以使用国外的参照药。国家监管当局可能需要额外的药代动力学和药效学研究来支持本地和国外参照药之间的“桥接”。此外,生物类似药的制造商应该提供使用国外参照药的合理性理由,包括本地和国外参照药制造商之间的关系信息。

如果没有获得当地许可的参照药,可能需要在整个可比性研究中使用国外的参照药来证明与生物类似药的相似性。如果参照药在某个特定国家未获得许可,当局可以为参照药的选择设定其他标准,例如根据世界卫生组织关于通过重组 DNA 技术制备的生物治疗性蛋白产品的质量、安全性和有效性指南或相应指南,以及市场上的销售时间和数量,在另外一个具有完整注册资料的国家进行许可。生物类似药的制造商应该能够证明使用未经本地许可参照药的合理性理由。在给定生物类似药的所有可比性研究中应使用相同的参照药。

## 1.6 中国

**1.6.1 参照药的定义及管理要求** 2015年2月国家药品监督管理局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》明确了参照药的定义和参照药的选择要求:(1)参照药的定义:参照药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。(2)参照药的选择: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。

比对试验研究需使用活性成分的,可以采用适宜方法分离,但需考虑并分析这些方法对活性成分的结构和功能等质量特性的影响。按生物类似药批准的产品原则上不可用作参照药。

2017年10月,国家药品审评中心发布注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点(征求意见稿)中包括了参照药的相关要求<sup>[5]</sup>。参照药来源:罗氏公司生产的曲妥珠单抗存在欧洲来源和美国来源的产品,中国上市曲妥珠单抗(440 mg/瓶)为美国来源产品,因此应尽量选择美国来源产品作为参照药。如果选择欧洲来源产品,应增加不同来源参照药的比对研究或提供欧洲来源参照药与美国来源参照药之间可比的证据。

2018年11月,国家药品监督管理局发布《关于临床试验用生物制品参照药品一次性进口有关事宜的公告》,进一步明确了国内未注册上市但已在临床研究阶段的参照药可以作为生物类似药的参照药,并允许参照药的一次性进口<sup>[6]</sup>。

**1.6.2 参照药的购买现状** 根据《关于临床试验用生物制品参照药品一次性进口有关事宜的公告》,我国允许国内未上市但已经批准临床试验的参照药作为生物类似药的临床试验参照药,但是对于国内原研药的采购依然存在困难,主要表现在:(1)国家层面没有具体的原研药购买细则的规定;(2)GSP法规要求药品采购应具备相应的资质,如GSP证书等。一般研发型企业没有GSP证书,不具有购买资质,所以正规公司对公购买非常困难;(3)参照药企业的排斥及限购等问题,也使得从医药公司公对公购买参照药比较困难。

## 2 问卷调查

### 2.1 调研背景及调研对象基本情况

课题组针对生物类似药法规体系及技术要求体系的关键问题设计问卷,定向邀请我国从事生物类似药监管、研发、注册等领域工作的业界人士参与调研,共回收有效问卷113份。83.2%的调研人员从事医药行业时间超过5年,且调研人员工作领域的构成与调研内容匹配。97%的调研人员对美国或欧盟生物类似药注册监管制度有一定了解及深

入研究。因此整体来看, 问卷结果的可靠性较高。

## 2.2 我国生物类似药参照药的调研

针对我国生物类似药参照药选择原则进行调研, 问题设计为“多选”, 具体选项为: “必须是我国批准上市的参照药, 且要求从我国市场购买”“必须是我国批准上市的参照药, 但允许从国外市场购买”“必须是我国批准的参照药, 但允许从国外市场购买并提供桥接研究数据”“允许采用非我国批准的参照药”及“其他”等5个选项。

调研结果显示, 在我国生物类似药参照药的选择原则问题上, “必须是我国批准的参照药, 但允许从国外市场购买并提供桥接研究数据”获得了60.18%的认同, 36.28%的认同“必须是我国批准上市的参照药, 但允许从国外市场购买”, 30.09%的认同“允许采用非我国批准的参照药”, 20.35%的认同“必须是我国批准上市的参照药, 且要求从我国市场购买”。在5.31%的其他选项中主要观点为, 在保证其来源、质量的前提下, 允许从国外市场购买我国批准上市的参照药; 可采用非我国批准但由ICH国家批准的参照药。

## 3 关于生物类似药参照药的调研及考量

课题组在调研的基础上, 进一步召开了征求意见座谈会及专题研讨会, 广泛听取各方意见。基于对比研究, 综合考虑调研及研讨建议, 研究形成生物类似药参照药的调研建议。

### 3.1 调研建议

(1) 临床研究用参照药应为我监管机构批准的原研药; (2) 临床研究用参照药的获得途径可包括三种: 一是从我国市场购买; 二是从ICH国家市场购买且与我国批准的参照药为同一产地; 三是从ICH国家市场购买但与我国批准的参照药非同一产地时, 需要提供桥接研究数据; (3) 对参照药公司提出保证参照药供应的相关要求。

### 3.2 调研的考量要素

(1) 从各国对生物类似药参照药的规定来看, 参照药须是本国已批准的原研生物制品, 但主流国家为促进生物类似药的全球同步开发和上市, 对使用非本国批准参照药支持生物类似药的研发进行了进一步的规定, 要求提供桥接研究数据及可比性的可接受标准。因此, 基于我国生物类似药研发及监管的起步阶段, 课题组建议临床研究用参照药应是我国监管机构

基于临床安全性和有效性数据批准的原研生物制品。对于临床前研究使用的参照药, 可以不将“须是我国已批准的原研生物制品”作为必要条件, 申请人可以从国外市场购买我国未批准的原研产品。

(2) 考虑研发实际情况, 为保证参照药的可获得性及参照药的质量, 在符合参照药为我国监管机构批准的原研药的前提下, 建议可通过3种途径获得参照药, 第1种从我国市场购买; 第2种从ICH国家市场购买且与我国批准的参照药为同一产地; 第3种从ICH国家市场购买但与我国批准的参照药非同一产地时, 此时需要提供桥接研究数据。桥接数据应包括理化分析数据(如结构和功能数据), 也有可能包括PK/PD的数据。桥接研究的目的是证明从国外市场购买的参照药与国内批准上市的参照药的一致性。第2种、第3种途径获得的参比制剂还应包括相关证明性文件以及运输过程中的质量监测资料等。强调ICH成员国家, 主要基于这些国家拥有相对完善的药品生产及供应链管理体系, 同时立足于鼓励生物类似药的全球同步研发需求。

(3) 生物类似药研发的基础是参照药, 为保证参照药的供应, 建议监管机构对参照药公司提出管理要求, 明确其保证参照药质量和供应的责任。

### 参考文献

- [1] CDE. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. [2015-02-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/115104.html>.
- [2] FDA. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009 [EB/OL]. [2010-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm444661.pdf>.
- [3] EMA. Guideline on similar biological medicinal products [EB/OL]. [2014-10-23]. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf).
- [4] MFDS. Guidelines on Evaluation of Biosimilar Products [EB/OL]. [2016-05-10]. [http://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_27/view.do?seq=70199](http://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_27/view.do?seq=70199).
- [5] CDE. 注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点(征求意见稿) [EB/OL]. [2017-10-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314090>.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于临床试验用生物制品参照药品一次性进口有关事宜的公告 [EB/OL]. [2018-11-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/333516.html>.