

# 各国生物类似药技术指南体系的比对研究及完善我国生物类似药技术指南体系框架的建议

王海辉<sup>1</sup>, 张彦彦<sup>2</sup>, 巩威<sup>3</sup>, 张哲如<sup>4\*</sup>

1. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000
2. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027
3. 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司, 上海 200233
4. 天境生物技术有限公司, 上海 200120

**摘要:** 生物类似药研发的总体目标是证明与原研药的相似性、不存在具有临床意义的差异。为有效指导生物类似药的研发, 各国均制定了技术指南体系。对美欧日韩等国家、WHO 及我国的生物类似药技术指南体系, 包括药学研究、非临床研究、临床研究等进行对比研究, 提炼构建技术指南体系的关键要素, 结合问卷调查及专家研讨, 提出完善我国生物类似药技术指南体系框架的建议。

**关键词:** 生物类似药; 技术指南体系; 问卷调查; 比对研究; 建议

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 5515(2019)04 - 0926 - 08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.011

## Comparative study on the systematic framework of technical guidance for bio-similar drugs of different countries and recommendation on improvement for China

WANG Hai-hui<sup>1</sup>, ZHANG-Yan-yan<sup>2</sup>, GONG Wei<sup>3</sup>, ZHANG Zhe-ru<sup>4</sup>

1. Pfizer Investment Co., Ltd., Beijing 100000, China
2. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China
3. Shanghai Henlius Biopharmaceuticals INC., Shanghai 200233, China
4. Tianjing Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 200120, China

**Abstract:** The overall goal of bio-similar drug research and development is to prove that there are no clinically significant differences between bio-similar drugs and original drugs. In order to effectively guide the research and development of bio-similar drugs, countries have developed a technical guidance system. In this paper, the US, Europe, Japan, Korea, and other countries, the WHO and bio-similar drugs technical guidance system in China, including pharmaceutical research, clinical research, clinical research are made a comparison research, such as extracting key elements of the building technical guide system. The questionnaire survey and expert discussion are combined, and the recommendations of consummating bio-similar drugs technical guide system framework in China are proposed in this paper.

**Key words:** bio-similar drug; system of technical guidance; comparative study; questionnaire survey; recommendation

技术指南是有效指导生物类似药研发的技术保障, 然而技术指南体系的建立不是一蹴而就的, 其建立应该遵循科学的原则、方法与要求, 并与国际标准接轨。本文从药学研究、非临床研究、临床研究等方面对美欧日韩等国家、WHO 及我国的生物类似药技术指南进行对比研究; 设计问卷开展调研,

对调研结果进行分析; 在进一步专家研讨的基础上, 提出完善我国生物类似药技术指南体系框架的建议。

### 1 各国生物类似药技术指南体系比对

#### 1.1 美国

FDA 在关于确定生物相似性的方法的指南中描述了重要的科学考虑因素<sup>[1]</sup>, 包括:

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 王海辉, 研究方向为药品注册。

\*通信作者 张哲如, 研究方向为药品研发管理。E-mail: protein\_zhang@yahoo.com

(1) 证明生物相似性的逐步递进方法, 其中包括拟申请产品和参照药在结构、功能、动物毒性、人体药动学 (PK) 和药效学 (PD)、临床免疫原性以及临床安全性和有效性方面的比较研究;

(2) FDA 将采用证据完整性方法来审评生物类似药申请, 这符合 FDA 长期以来审评科学证据的方法;

(3) 开展相互比较的结构分析、功能试验、动物试验、人体 PK 和 PD 研究、临床免疫原性评价和临床研究 (包括临床研究设计问题) 的一般科学原则。

**1.1.1 药学可比性研究** FDA 对于生物相似性证明的期望如下: 首先, 申办方需要通过最先进的技术对拟申请的产品和参照药进行广泛地表征, 对两种产品开展广泛的表征是证明生物相似性的基础。预期拟申请产品的表达构建体与参照药具有相同的一级结构, 即氨基酸序列相同。对于预期不太可能会改变产品性能的 N 型或 C 端截断等小修饰, 需要由申办方加以论证或解释。此外, 申办方应考虑蛋白质产品的所有相关特征如一级、二级、三级和四级结构; 翻译后修饰和生物活性, 以证明拟申请产品与参照药两者高度相似。结构和功能表征的比较研究越全面和越稳健, 则选择用于动物和/或临床试验的针对性方法从科学角度而言也会越合理。申办方应使用适当的具有足够灵敏度和特异性的分析方法对蛋白质的结构进行表征。

### 1.1.2 非临床研究

#### (1) 功能性试验

蛋白质产品的药理活性应通过体外和/或体内功能试验进行评估。体外试验可能包括但不限于生物学试验、结合试验和酶动力学试验。体内试验可能包括使用疾病的动物模型如展示一种疾病状态或症状的模型, 来评价对药效学标志物或疗效指标的功能影响。使用这些类型的试验进行拟申请产品与参照药之间的功能评估也是支持生物相似性的重要组成部分, 并且可以从科学角度证明用于动物和/或临床检测时所选择的特定方法的合理性。

申办方可以使用功能性试验来提供拟申请产品与参照药在生物学活性和效力方面高度相似的额外证据, 并/或支持拟申请产品和参照药之间没有临床上具有意义差异的结论。与结构评估相同, 期望申办方提供代表性批次选择的证据, 并包括批次数量。

#### (2) 动物数据

除了 FDA 确定不需要开展动物研究以外, 生

物类似药申请应包括基于动物研究 (包括毒性评估) 的证明生物相似性的信息。可将动物研究结果用于支持拟申请产品的安全性评估, 并且动物研究也被更普遍地用于证明拟申请产品与参照药之间的生物相似性。

### 1.1.3 临床研究

#### (1) 一般考量

拟申请的生物类似药的申办方必须在提交给 FDA 的信息中包含证明“该生物制品在产品的安全性、纯度和效力方面与参照药相比之间没有具有临床意义的差异”的信息。申办方应当从科学角度论述临床研究计划的范围和临床研究的类型 (即比较性人体 PK、PD、临床免疫原性或临床安全性和有效性研究)。FDA 期望申办方开展比较性人体 PK 和 PD 研究 (如果有相关的 PD 测量) 以及临床免疫原性评估。如果在进行这些研究后仍然存在生物相似性的不确定性, 则需要进行额外的一项或数项比较性临床研究来进一步评估两种产品之间是否存在临床意义的差异。

(a) 人体药理学数据: 比较拟申请产品与参照药的人体 PK 和 PD 研究通常是证明生物相似性的基本组成部分。

(b) 临床免疫原性评价: 确定拟申请产品与参照药之间在免疫应答方面没有临床意义的差异是生物相似性证明的关键要素。预期至少开展一项临床研究, 其中包括拟申请产品的免疫原性与参照药的比较。

(c) 比较性临床研究: 如果申办方认为不需要, 应当进行科学论证。以下列举了可能会影响所需要的比较性临床研究数据的类型和程度的因素: 参照药的性质和复杂性; 结构和功能表征的广泛性; 比较性结构研究、功能试验和非临床试验的结果和局限性 (包括观察到的差异程度); 结构、功能、非临床药理学以及毒理学差异可以预测临床结局差异的程度, 以及对参照药的作用机制和疾病病理学的理解程度; 已知的人体 PK 或 PD 在多大程度上可预测临床结果; 参照药及其所属治疗类别药物的临床经验的广度, 包括安全性和风险获益概况、适当的安全性和有效性的终点和生物标志物; 拟申请产品的任何其他临床经验的广度。

#### (2) 临床终点

申办方应当在比较性临床研究中使用能够评估拟申请产品和参照药之间具有临床意义的差异的终

点。如果科学上能够支持,可以使用与参照药临床研究中主要终点不同的终点。在一项比较性临床研究中评估多重 PD 测量可能会增加研究的敏感性。终点的充分性取决于 PD 测量与临床结果相关的程度、支持生物相似性的结构和功能数据的程度、对作用机制的理解、以及受影响结局的性质或严重性。

### (3) 临床研究人群

研究人群的选择应当允许评估拟申请产品和参照药之间具有临床意义的差异。通常,研究人群的特征与参照药获批用于相同适应症所研究的人群特征相同。然而,某些研究采用的人群可能与支持参照药获批的临床研究不同。如果在参照药批准后开发了与治疗缓解相关的遗传预测因子,则有可能使用具有该缓解标志的患者作为研究人群。

### (4) 临床试验的样本量和研究持续时间

比较性临床研究所选择的样本量和持续时间应足以允许检测两种产品之间临床意义上的差异。某些终点(如 PD 测量)可能比临床终点更敏感,从而使得可以进行持续时间较短规模相对较小的研究。在比较性临床研究的样本量和持续时间可能不足以检测相关安全信号的情况下,可能需要对安全性和免疫原性进行单独评估。

### (5) 临床试验的设计和分析

生物类似药开发计划中比较性临床研究的设计应当能明确拟申请产品与参照药之间是否存在临床意义的差异。研究设计应当考虑到比较性结构和功能表征、动物试验、人体 PK 和 PD 研究以及临床免疫原性评估获得的数据所产生的残留不确定性的性质和程度。一般而言, FDA 将要求开展一项或数项临床研究以产生统计学证据,即通过超过一种设定的边界证明拟申请产品非劣于参照药,同时通过超过一种(可能不同)设定的边界证明拟申请产品不劣于参照药。

### (6) 对生物类似药具体产品临床试验的预期要求

FDA 已发布了生物类似药研发项目中对临床试验的总体预期的指南。但尚未制定针对具体产品类别的指南。FDA 已在逐个处理各拟申请生物类似药的临床试验要求的具体细节。生物类似药生产商可以通过与 FDA 召开会议以及其他生物类似药开发商进行的临床试验的公开信息来了解 FDA 对具体产品的临床试验的期望要求。

## 1.2 欧盟

欧洲药品管理局(EMA)人用药物委员会

(CHMP)制定了基于科学专题的指导原则,使申请人能够更全面地了解研发及审评要求。对于生物类似药,特别是复杂的产品如单克隆抗体,通常有多种不同的方式来开发类似产品。鉴于这种复杂性,管理当局在制定一般原则性指南的基础上,还制定了具体品种指南。

在生物类似药指导原则 2015 版总则[CHMP/437/04 Rev1]中,生物类似药定义如下:在欧洲经济区,生物类似药是一种生物制品,它含有已经获得许可的原研生物制品(参照药)的活性物质。需要确立与参照药在质量特征、生物活性、安全性和疗效上具有相似性<sup>[2]</sup>。

**1.2.1 药学可比性研究** EMA 开创了生物类似药的概念。生物类似药研发计划的目的是证明该产品与参比生物制品高度相似,旨在表现出相似性,而不是重新观察是否具有临床获益。

此研发模式是基于监管机构在评估新生物制品的“可比性”中学习到了相关经验。生物类似药研发模式基于这些可比性评估的经验建立,依赖于先进的分析技术以便更好地表征生物制品。

值得注意的是,生物类似药可比性研究所需的数据要求明显高于生物制品生产商变更工艺所需的可比性数据。

**1.2.2 非临床研究** 在 2014 年题为“生物类似药进入临床无需动物研究:欧盟式转变”的出版物中<sup>[3]</sup>,欧盟监管机构得出结论,体内毒理学对比研究不应作为常规研究开展,只有在有正当理由的特定情况下方可开展。目前欧盟已经采取了默认的立场:即在一般情况下不需要开展此研究,转而更多地依赖比较分析数据和比较体外功能数据,因为这些数据可以更敏感地检测到差异。

**1.2.3 临床研究** 根据生物类似药“总则”指导原则,整个研发项目应采用单一参照药。然而,同样的指导意见也允许使用同一原研药公司生产的但经不同国家批准的参照药,但需要采用“桥接”方式且必须符合与 EMA 类似的标准。“为了促进生物类似药的全球发展,并避免不必要的重复临床试验,申请人可以在某些临床研究和体内非临床研究(如果需要)中比较生物类似药与未取得欧洲经济区(EEA)许可的参照药(即非 EEA 许可版本的参照药),EMA 需要得到具有类似的科学和管理标准的监管机构的许可(如 ICH 国家)<sup>[4]</sup>”。

该准则还明确指出,如果采用这种方法,申请

人需要提交相关数据以证明使用非经 EEA 认可的参照药数据的合理性,同时为获批 EMA 参照药提供科学的桥接。桥接数据将始终由 3 个产品的药理学分析和体外研究比对结果组成,并且在必要时可能包括临床药代动力学和药效学的比对数据。

### 1.3 日本

在日本,最初的关于生物类似药指导原则发布于 2009 年<sup>[5]</sup>,其后又发布了配套的通知和 Q&A<sup>[6]</sup>。

#### 1.3.1 药学可比性研究

(1) 生物类似药在研发过程中发生生产方法变更时,根据需要参照 ICH Q5E 指导原则进行“同等/同质”评价。

(2) 在生物类似药的研发中,希望研发人员在不影响有效性的范围内积极采用最新的安全对策。

(3) 细胞库系统的建立。

(4) 原则上生物类似药的剂型与给药途径要与原研生物药的相同。在制剂的设计不影响产品的有效性、安全性的情况下,制剂处方可与原研生物药的不同,也可适当的选择使用不同的辅料。

(5) 不要求贮藏条件及有效期一定与原研生物药相同。在评价生物类似药原料药和制剂的特性的基础上,原则上建议开展影响因素试验、加速试验等稳定性试验。稳定性试验的相关内容要遵照 ICH Q5C 指导原则“生物技术/生物制品稳定性试验”。

(6) 由于原研生物药的原料药可能难以获得,可使用原研生物药制剂本身或从制剂中提取纯化的相当于目标物质的受试品进行试验。

#### 1.3.2 非临床研究

(1) 应在充分进行质量特性分析的前提下,开展非临床试验。不仅是原研生物药与生物类似药的质量特性的同等性/同质性的评价结果,还有相同目标物质为有效成分的其他制剂的使用情况及文献信息均对安全性评价具有重要作用。

(2) 从多次给药毒性试验的结果及原研生物药已获取的有效成分特征的信息中,无需特别判断,考虑实施生物类似药的其他常规非临床安全性试验(非临床试验的安全性药理试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌性试验等)的必要性较低。

(3) 体外生物活性的同等性/同质性试验可充分评价的情况下,不是必须开展体内药效学对比试验,但开展体内药理试验往往可以获得早期临床试验的有用信息。因此,根据需要应考虑开展体内药效学试验。

### 1.3.3 临床试验

临床方面,基本要求与我国指导原则一致。

(1) 申办者应进行 PK 的可比性研究。

(2) 如果可能的话,需要选择适用于观察临床疗效的 PD 标志物,并使用合适的 PD 标志物进行对比研究。

(3) 生物类似药的可比性应通过临床研究来评估。

(4) 如果 PK/PD 研究足以证明期望的临床终点的可比性,则可省略其他临床研究。

(5) 临床安全性研究方面,应考虑进行免疫原性研究。在临床开发的适当阶段,应对抗体形成和其他免疫原性进行研究。

### 1.4 韩国

2009 年,韩国食品药品安全部(MFDS)以欧盟、日本和 WHO 的指南为基础,发布了《生物类似药评估指南》作为总体性指南,并于 2010 年生效<sup>[7]</sup>。此后,基于生物类似药的研发,相关的临床和管理经验和全球监管协调,不断在修订现有指导原则的必要性上达成共识,最终对现行指导原则进行修订,又陆续发布了几个辅助性专项指南。最新版《生物类似药评估指南》于 2015 年 10 月发布<sup>[8]</sup>。

目前的指导原则包含了原则和指南,《生物制品审评与批准条例(MFDS 通知)》中规定了为批准生物类似药应进行的资料评估要求。

原则上,生物类似药可以适用于所有类型的生物制品(以下简称“生物制品”)。但是它们被明确定义为其主要成分已被很好地描述的蛋白质类物质。它们应该是通过比较特性研究的结果和非临床或临床研究结果,可验证其可比性的产品。

现行的指导原则描述了参照药与生物类似药在质量、非临床和临床研究方面可比性研究的原则。

#### 1.4.1 药学研究

(1) 质量评价

生物类似药产品的质量应包括两方面的评价:对生物类似药产品本身的质量评价和生物类似药与参照药可比性的评价。两项评价均应符合《生物制品审评与批准条例(MFDS 通知)》的规定及其他相关指南的要求。

(2) 制造过程

生物类似药产品通过自身的生产过程生产原料药和药品。生产过程质量应遵循 GMP,生产过程管理档案应包括质量管理、生产工艺管理和验证。此外,如果生物类似药生产中发生变更,须符合《生

物制品在制造过程中变化的可比性指南》或 ICH Q5E 的相关可比性研究，也应评估制造过程变化后的可比性。

### (3) 质量评价的可比性研究

比较生物类似药产品与参照药之间的质量特性极为重要。生物类似药和参照药的可比性研究应该进行头对头的直接比较。如果无法直接进行比较，则可能需要从药物产品中分离出药物。但需要提交相应资料来证明分离药物的特性很少变化和样品分离过程的验证。最终的可比性研究应考虑非临床或临床以及质量数据。

可比性的可接受范围应根据参照药的足够数据来确定。定量范围应以测定的参照药质量属性范围为基础，不应超出代表性参照药批次的可变性范围，除非另有理由。可接受标准可能需要采用描述性统计方法来确定。

证明生物类似药与参照药之间的质量可比性，应该用最先进的技术来检测其差异，并采用有效的分析方法。此外，关键的工艺参数、制造过程的验证和额外的非临床或临床数据也应予以考虑。

**1.4.2 非临床研究** 生物类似药产品的非临床研究是可比性研究的一部分，应该以比较的方式进行参照药和生物类似药产品之间的设计。非临床研究可按照现行指南（如 ICH S6 文件）进行。非临床研究的设计需要对产品特性有清楚的了解。分析可比性的结果应考虑到对有效性和安全性的潜在影响。

在非临床和临床研究中，应使用相同的参照药。此外，质量研究中也应相同。

体外和体内试验都应根据不同的情况下每种产品的特性来考虑，应该对每项研究进行充分验证。

### 1.4.3 临床研究

关键的临床数据应来源于最终生产过程中得到的产品。如果临床研究中使用的药品的生产工艺不同于提交上市批准时的最终生产工艺，那么可能需要额外的数据来说明差异。

临床可比性研究包括 PD、PK 和有效性研究。如果确证的 PK/PD 数据能够证明可比性，则可以省略有效性研究。

#### (1) PK 研究

对于生物类似药的研发，应进行比较性的 PK 研究。

#### (2) PD 研究

一般而言，PD 研究可以与 PK 研究相结合，PD 指标应与临床疗效相结合。生物制品可能会表现出

剂量效应关系以及产品之间 PK 参数的变化。因此，PD 和 PK 数据在评估生物类似药产品与参照药之间的可比性时将会发挥作用，特别是这些研究将提供有用的在不同剂量下剂量反应关系和在体内暴露反应关系的信息。

### (3) 有效性研究

参照药的剂量研究和给药途径应当被用于生物类似药的研发。因此，无需进行生物类似药的剂量探索研究。采用与参照药相同的给药剂量、给药途径以及（基于参照药）外推适应症，建议基于等效性假设而不是非劣效性假设来设计药效试验。只有在提供了有效的科学证据，参照药的安全性和耐受性、剂量范围、剂量 - 反应关系或其他合理的情况下才能考虑非劣效性研究。

### (4) 安全性研究

为了确定生物类似药的安全性，上市前应获得足够患者数量的临床安全性数据。安全数据从临床试验中获得，主要基于短时间内经常发生的不良事件（AEs）。生物类似药与参照药之间的安全性比较应根据不良事件的类型、发生率和严重程度确定。通常源自临床试验的生物类似药的安全性数据在批准时提交是可以接受的，同时上市后监测（PMS）研究需要仔细地监测并提交监管机构。

### (5) 免疫原性

尽管生物类似药产品与参照药之间安全性和有效性具有可比性，但这两者之间的免疫原性可能存在差异。在上市前需要进行生物类似药产品与参照药之间抗体形成的频率和模式，以及从免疫反应中产生临床效果的比较。

一般来说，人类的免疫原性无法通过动物实验来预测，应该从临床研究的人体受试者中评估。

## 1.5 WHO

截至 2017 年 9 月，WHO 为生物类似药的研发共计制定了 2 项指南，即 WHO 生物类似药评价指南<sup>[9]</sup>以及单抗生物类似药评价的指南<sup>[10]</sup>。

WHO 单抗生物类似药指南旨在指出评估此类药物时需要特殊考虑的事项。该指南适用于所有重组 DNA 来源的单抗生物类似药，也适用于单抗来源的蛋白如单抗片段和融合蛋白。

与欧美关于生物类似药的指南相比，WHO 的指南在非临床研究的规定方面有所不同。在非临床评价时，WHO 指南要求进行生物活性/PD 活性比较，并要求至少进行一项重复给药毒性研究。这也

被大部分人认为 WHO 对生物类似药体内毒性的研究是强制的。这种规定在多国的指南中均有体现,如巴西、印度和韩国等均是基于 WHO 的指南制定的本国的生物类似药相关指南。

WHO 单抗生物类似药指南指出评估此类药物时需要特殊考虑的事项。在使用此指南时需结合 WHO2009 年关于生物类似药的指南以及 WHO 关于重组 DNA 来源的治疗性生物制品质量、安全性和有效性评估的指南。

**1.5.1 单抗类质量研究** 该指南阐述了两点单抗所特有的特征以及相应的单抗生物类似药质量比对研究策略:

#### (1) 单抗生物活性评估时的特别考虑

单抗作为复杂的糖蛋白,其结构特征可赋予单抗多样的生物活性。因此,对单抗生物类似药生物活性的评估具有特别重要的意义。在考虑单抗生物活性评估策略时,首先要理解单抗的作用机制(MOA)和蛋白之间的相互作用,通过确定其 MOA 以及与 Fc $\gamma$  和 FcRn 受体的结合能力来对单抗的生物活性进行详细的分析。此外,由于单抗的 Fc 段有时也会对单抗的临床活性产生影响,因此,在对单抗进行生物活性评价时,即使单抗 MOA 是简单的抗原-受体结合的情况下,也不能假设此单抗 Fc 段产生的免疫活性不会对单抗的临床有效性产生影响。因此,对单抗 Fc 功能实验结果的分析是一项技术要求。但由于检测方法和实验细胞组合的不同会显著的影响检测的灵敏性,因此,在确定单抗生物活性评估策略时,根据特定的目的选择合适的检测方法是至关重要的。

#### (2) 生产单抗选用的表达系统的影响

在 WHO 生物类似药指南中,规定在生产生物类似药时,只要生产商能证实表达系统不影响单抗的分子结构或临床特征,则生产商可以使用不同于原研药生产时所用的表达系统。但在生产单抗生物类似药时,由于不同的表达系统可能会产生难以预料的结果,如使单抗出现非典型的糖型或与原研药不同的杂质。因此,在选择单抗生物类似药表达体系时需进行仔细的考虑,以确保不影响单抗的关键质量属性。

**1.5.2 单抗类非临床研究** 该指南指出单抗生物类似药应采用分阶段评价的策略,应首先进行体外比对研究,并根据研究的结果确定是否必要进行体内研究以及体内研究的内容。若认为有必要,则应在

临床试验启动前进行体内试验。在进行体外研究时,单抗生物类似药常常进行以下两方面的特征评估:

#### (1) 亲和性研究

包括与可溶性和/或膜结合靶抗原的亲和力;以及与相关 Fc 受体、FcRn 和补体(C1q)代表性亚型的亲和力;

#### (2) 功能研究/生物活性评价

Fab 相关的功能以及 Fc 相关的功能。

另外,需要注意的是,由于组织交叉反应并不适合分辨出关键质量属性的不明显改变,因此,生物类似药比对研究不推荐使用此种实验。

体内研究方面,若前期进行的生物类似药质量和体外比对研究结果表明无需再进行额外的研究便可进行人体试验时,则无必要再进行额外的动物体内研究。

**1.5.3 单抗类临床研究** 单抗生物类似药与其他生物类似药一样,也是采取的分阶段方法,一般首先进行 PK/PD 研究,随后进行一项临床对比研究以比对药物的安全性和有效性。

**PK 研究:** 一般情况下需进行 PK 比对研究,以进一步证实生物类似药与参照用原研药的类似性。WHO 认为,在敏感条件下进行的一个足以发现生物类似药与参照用原研药任何潜在差异的 PK 比对研究即可桥接生物类似药和参照用原研药的获批适应症。WHO 认为 PK 比对研究的设计由多种因素决定,包括临床研究的内容、参照用原研药的安全性和 PK 特征等。

**PD 研究:** WHO 建议,一般情况下,需将 PD 标志物作为临床比对研究的一部分。

**临床安全性和有效性比对研究:** WHO 认为临床有效性试验是比对研究的最后一步。一般情况下,此时需要进行一项随机、具有充分把握度、最好是双盲设计的临床有效性研究。

## 1.6 中国

2015 年 2 月 28 日,为指导和规范生物类似药的研发与评价,推动生物医药行业的健康发展,原国家食品药品监督管理总局发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》,为我国生物类似药的指导原则开辟了先河<sup>[11]</sup>。国家药品审评中心分别于 2017 年 7 月 18 日发布了《关于贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑》的征求意见稿<sup>[12]</sup>,2017 年 10 月 31 日发布了《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》

的征求意见<sup>[13]</sup>, 2018 年 9 月 18 日发布了《阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑》的征求意见<sup>[14]</sup>。基于单品种的审评考虑, 广泛听取申报单位、研究者等各相关方面的意见和建议。后续将最终形成共识, 作为该品种的技术审评标准。

## 2 问卷调研

### 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% 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% 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。故整体来看, 此次问卷结果的可靠性较高<sup>[15]</sup>。

### 2.2 我国生物类似药技术指南体系构建的调研

针对我国生物类似药技术指南体系构建的建议进行调研(多选题)。调研结果显示: 针对我国生物类似药技术指导原则体系构建, 被调研人员认为我国需要制定的指导原则的优先顺序依次为: 修订我国《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》(2015 版)(74.34%); 证明与参照药具有生物相似性的临床指南(72.57%); 证明与参照药具有生物相似性的质量指南(66.37%); 证明与参照药具有生物相似性的非临床指南(55.75%); 生物技术药物生产工艺变更后可比性研究的指南(51.33%); 关于生物类似药的标签和说明书的指南(50.44%); 生物技术药物免疫原性评估的指南(49.56%); 评价分析相似性的统计学方法的指南(46.02%); 监管机构与生物类似药申办方或申请人之间沟通交流会议的指南(45.13%); 证明与参照药具有可互换性的指南(41.59%); 针对特定产品类型的生物类似药指南(36.28%); 生物制品非专利命名的指南(35.4%); 如何修正非可比生物制品的指南(20.35%)。

另外, 43.36% 调研对象支持应在我国执行 ICH 已实施的指导原则。

## 3 关于生物类似药技术指南体系框架的建议及考量

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技术指南体系框架的建议。

### 3.1 建议

基于有效指导生物类似药研发以及研发需求的

迫切性, 课题组对我国生物类似药技术指南体系框架从 3 个维度提出如下建议:

(1) 建立生物类似药技术要求的总体原则, 明确生物类似药研发应遵循的基本原则和基本要求, 可参照现行国际标准修订 2015 年版《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》。

(2) 优先制定研发急需的各专业层面的技术指南, 包括: 证明与参照药具有生物相似性的药学指南、证明与参照药具有生物相似性的非临床指南、证明与参照药具有生物相似性的临床指南、生物技术药物生产工艺变更后可比性研究的指南、生物类似药的标签和说明书指南、生物技术药物免疫原性评估的指南、评价分析相似性的统计学方法指南、监管机构与生物类似药申办方或申请人之间沟通交流会议的指南、生物制品非专利命名原则指南等。

(3) 建立单品种的技术指南, 指导具体品种的研发。审评机构及时总结具体品种的审评情况, 发布特定产品的技术指南, 有效指导具体品种的研发。

(4) 建议在我国生物类似药技术指南体系尚未全面建立之前, 可以接受执行 ICH 技术指南或其他发达监管机构颁布的技术指南。

### 3.2 建议的考量要素

(1) 技术指南是有效指导生物类似药研发的技术保障, 基于我国生物类似药产业研发阶段和研发需求, 应首先建立生物类似药技术指南体系框架, 即总体原则、各专业的总体指南(药学、非临床、临床研究、命名、说明书等)及针对特定产品的技术指南。

(2) 技术指南体系的建立不是一蹴而就, 应以科学的技术体系框架为基础, 根据业界需求的迫切性确定优先制定的急需的技术指南, 特别是可比性和相似性的评价标准; 同时, 技术指南应随着生物类似药产业的不断发展, 进行修订和完善。

(3) 随着全球经济一体化进程加快及我国加入 ICH, 我国技术指南遵循的科学原则、方法与要求, 应与国际标准接轨。应可以接受执行 ICH 技术指南或其他发达监管机构颁布的技术指南。以促进我国生物类似药研发水平的提升及我国生物类似药研发的国际化。

### 参考文献

- [1] FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [EB/OL]. (2015-04) [2018-09-11]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>

- RegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf.
- [2] CHMP. Guideline on similar biological medicinal products [EB/OL]. (2014-10-23) [2018-09-11]. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf).
- [3] van Aerts L A, De Smet K, Reichmann G, *et al.* Biosimilars entering the clinic without animal studies: a paradigm shift in the European Union [J]. *MAbs*, 2014, 6(5): 1155-1162.
- [4] EMA. European Medicines Agency to accept biosimilar reference medicines sourced outside European Economic Area [EB/OL]. (2012-09-28) [2018-07-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-accept-biosimilar-reference-medicines-sourced-outside-european-economic>.
- [5] PMDA. Guidelines on the assurance of quality, efficacy, and safety of biosimilar products [EB/OL]. (2009-03-04) <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>.
- [6] PMDA. Q&A on the guidelines on the assurance of quality, efficacy, and safety of biosimilar products [EB/OL]. [2015-12-15]. <http://www.jga.gr.jp/library/old/www.jga.gr.jp/common/img/eng/pdf/QA-Biosimilars03.pdf>.
- [7] 酒 励, 何 霞, 李 伟. 国外生物类似药监管政策发展分析及对我国的启示 [J]. *中国药房*, 2016, 27(1): 8-11.
- [8] MFDS. Guidelines on the evaluation of biosimilar products, English version, Revision 1. [EB/OL]. (2015-10). <http://www.mfds.go.kr/eng/contents/Guidelines%20on%20the%20Evaluation%20of%20Biosimilar%20Products,%20English%20version,%20Revision1.pdf>.
- [9] WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [EB/OL]. (2009-10). [https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
- [10] WHO. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similarbiotherapeutic products (SBPs) [EB/OL]. (2016-10). [https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/mAb\\_SBP\\_GL-ECBS\\_review\\_adoption-2016.10.26-11.7post\\_ECBS-Clean\\_Version.pdf](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf).
- [11] 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>.
- [12] 国家药品审评中心. 关于贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑 [EB/OL]. (2017-07-18). <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=313923>.
- [13] 国家药品审评中心. 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 [EB/OL]. (2017-10-31). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314090>.
- [14] 国家药品审评中心. 阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑 [EB/OL]. (2018-9-18). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314704>.
- [15] 李 洁, 张彦彦, 张薰文, 等. 各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(4): 889-895.