

【 审评规范 】

FDA对生物类似药促销资料的撰写要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年2月发布了“供企业用处方生物参照药和生物类似药的促销说明书和广告考虑的问题问答指导原则”(草案)。该指导原则主要介绍FDA对生物类似药促销资料的撰写要求,而我国目前尚无类似指导原则。值此我国生物类似药研制正在兴起阶段,详细介绍该指导原则,期望对这类新兴药物促销资料的撰写和监管有帮助,以确保其真实而无误导性。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 生物类似药; 参照药; 促销资料; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)05-0803-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.002

FDA's requirements for writing promotional materials of biosimilar products

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued the *Promotional Labeling and Advertising Considerations for Prescription Biological Reference and Biosimilar Products Questions and Answers Guidance for Industry* (draft) in February 2020. This guidance mainly introduces the FDA's requirements for writing promotional materials of biosimilar products. At present there is no similar guidance in China. Just as the development of biosimilar products in China is in the rising stage, the guidance are introduced in detail, hoping to be helpful for the writing and supervision of the promotional materials of such new products, so as to ensure that they are true and not misleading.

Key words: FDA; biosimilar product; reference product; promotional material; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年2月发布了“供企业用处方生物参照药和生物类似药的促销说明书和广告考虑的问题问答指导原则”^[1]。该指导原则回答公司在根据公共健康服务法(PHS法)351(a)条[《美国法典》第42卷第262(a)条(42 U.S.C.262(a))]许可的处方参照药和根据《公共健康服务法》(PHS法)第351(k)条[42 U.S.C. 20262(k)]许可的处方生物类似药,起草FDA监管的促销说明书和广告[促销资料(promotional material)]时可能遇到的问题。

该指导原则中“公司”一词是指根据PHS法第351(a)或(k)条[42 U.S.C.262(a)或(k)]获得许可的生物制品的制造商、包装商和经销商(包括这些实体的代表)。“参照药(reference product)”一词是指根据PHS法第351(a)条许可的单一生物制品,在根

据PHS法第351(k)条[见PHS法第351(i)(4)条(42 U.S.C.262(i)(4))]提交的申请中,与其对比评估生物制品。“生物类似药(biosimilar和biosimilar product)”一词是指FDA已许可的与参照药生物相似的生物制品[见PHS法第351(i)(2)和(k)(2)条(42 U.S.C.262(i)(2)和(k)(2))]。“促销说明书(promotional labeling)”通常指除FDA要求的说明书外为促销产品设计的任何说明书。除了促销,促销说明书还有其他功能。这类促销说明书可包括描述药品的印刷品、音频或视频材料。这类药品说明书由制造商、包装商或经销商或其代表传播[联邦规章典集第21卷202.1(1)(2)条(21 CFR 202.1(1)(2))]。《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C法)没有规定处方药广告的构成,但FDA规章提供了几个例子,包括“在出版的期刊、杂

收稿日期: 2020-02-28

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

志、其他期刊和报纸上的广告,以及通过广播、电视以及电话通信系统等媒体播放的广告”[21 CFR 202.1(i)(1)]。

该指导原则讨论有关这些促销资料中真实和无误的参照药或生物类似药现有数据和信息的问题。尽管该指导原则涵盖了涉及参照药和生物类似药的促销问题,但有些问题和答案只集中在生物类似药的促销资料上。该指导原则不讨论可互换的生物类似药促销资料特有的问题。在本指导原则中,可互换的生物类似药(interchangeable biosimilar)和可互换药(interchangeable product)是指FDA已确定可与参照药互换的生物类似药[见PHS法第351(i)(3)和(k)(4)条(42 U.S.C. 262(i)(3)和(k)(4))]。我国目前尚无这类指导原则,本文详细介绍该指导原则的主要内容,期望对我国这类资料的撰写和监管有所帮助。

1 该指导原则出台的背景

通过2009年《生物制品价格竞争和创新法》(BPCI法)增加的PHS法第351(k)条,概述了已证明与FDA许可的参照药具有生物相似性或可互换性的生物制品的简化许可证途径。生物类似药是与参照药高度相似的生物制品,尽管其临床无活性成分存在微小差异,但在安全性、纯度或疗效方面,生物制品与参照药之间并无临床意义的差异。

为了达到互换性标准,申请人必须这样做:(1)提供足够的信息,证明与参照药具有生物相似性;(2)证明在任何特定的患者中,预期该生物制品可产生与参照药相同的临床效果,并且,如果多次给予该生物制品,该生物制品和其参照药之间交替或转换使用的安全性或降低疗效的风险不大于,在没有这种交替或转换的情况下使用参照药的风险。

一旦FDA批准了生物类似药或可互换药,供应商和患者就可以确信生物类似药或可互换药的安全性和有效性,就像他们对参照药一样。

随着获得许可的生物类似药数量的增加,FDA预计涉及参照药和生物类似药的促销也将增加。FDA提供该指导原则,回答公司起草FDA监管的参照药和生物类似药的促销资料时,可能遇到的问题。该指导原则讨论了在这些促销资料中提供的参照药和生物类似药的数据和信息的问题,以帮助确保这些数据和信息准确、真实、无误导性,符合FD&C法和FDA实施条例的要求。

2 该指导原则的主要内容

该指导原则以8个问题为提纲,提纲下面的为

回答部分,这些构成其主要内容。

2.1 对FDA监管的参照药和生物类似药的促销资料内容的一般要求是什么?

处方药包括参照药和生物类似药的处方药,应遵守FD&C法和FDA的实施条例,包括针对制造商、包装商或经销商或其代表发布的处方药广告和促销说明书的商标错误条款。

根据FD&C法和FDA的实施条例,处方药的促销说明书和广告必须真实、无误导性,以均衡的方式传递有关药物疗效和风险的信息,并披露有关药物的重要事实。促销介绍(promotional presentation)是否真实和无误导性涉及具体事实的认定,其认定考虑下列诸因素:信息的介绍方式、支持介绍的数据类型和质量以及相关的和披露的因素。FDA条例还要求公司在某些说明书变更(包括说明书风险信息变更)时,及时修改其生物制品的促销说明书和广告。

2.2 公司应如何区分促销资料中的参照药和生物类似药?

根据不同背景,生物制品包括参照药和生物类似药,可通过其专有名称、非专有名称或固有名称或核心名称来区分。如该指导原则所用,生物制品的固有名称是指商标或品牌名称^[2]。生物制品的固有名称是FDA根据PHS法许可的生物制品许可证中指定的非专有名称^[2]。生物制品的核心名称是参照药和任何相关生物制品、生物类似药或可互换药之间共享的组成部分,作为这些药固有名称的一部分。

公司应仔细评估参照药和生物类似药的促销资料中提供的信息,以确保在促销资料涉及一个或多个产品的每一种情况下,这些资料都能正确且具体地区分出该信息适用的一个或多个产品(如参照药、生物类似药以及参照药和生物类似药)。如果生物类似药的FDA批准的说明书使用了参照药的核心名称,后面紧跟着“药物”一词,以表明风险适用于生物类似药和参照药^[3],则在生物类似药的促销资料中,使用这一命名法同样的介绍这种风险也是合适的。公司还应确保,如果促销资料描述了使用非美国许可的对照的生物制品的研究(或如果促销资料另外提及这种对照的生物制品),则促销资料应准确地地区分非美国许可的对照的生物制品。

在促销资料中清楚、正确地地区分相关的一个或多个生物制品,可能有助于防止由于将数据或信息归因于错误的产品而导致介绍不准确。这还可帮

助读者确定哪个或哪些产品是特定促销介绍的对象。

2.3 在起草生物类似药促销资料时,当信息包括在FDA批准的参照药和生物类似药说明书中时,如果提供支持参照药许可证研究的信息,公司应考虑什么?

当起草生物类似药促销资料时,有支持参照药许可证的研究信息,而且出现在参照药的FDA批准的说明书和生物类似药的FDA批准的说明书中,则公司可将其用于生物类似药的FDA批准的说明书。FDA建议生物类似药的FDA批准的说明书应包含来自参照药的FDA批准的说明书的相关数据和信息,包括支持FDA认定的参照药的安全性和有效性的临床数据^[3]。

如果生物类似药的许可使用条件少于参照药许可的所有使用条件,则该生物类似药的FDA批准的说明书,通常包含与该生物类似药的许可使用条件相关的该参照药的FDA批准的说明书的数据和信息^[3]。一般来说,生物类似药的FDA批准的说明书,包含参照药FDA批准的说明书的临床研究项目的数据和信息,其使用条件为生物类似药获得许可的使用条件并且也通常包括参照药的FDA批准的说明书中关于临床药理学研究,免疫原性和毒性以及其他信息。

2.4 在起草生物类似药促销资料时,如果提供支持证明生物相似性的研究数据或信息,而其数据或信息没有包含在FDA批准的生物类似药说明书中时,公司应该考虑什么?

如果生物类似药促销资料提供了证明生物类似药与参照药之间的生物相似性研究的数据和信息,但没有包括在生物类似药FDA批准的说明书中,这些描述应与生物类似药的FDA批准的说明书一致,并且应真实、无误导性,如“供企业用符合FDA要求的说明书医疗产品通信-问答指导原则”(CFL指导原则)^[4]所述。

FDA建议FDA批准的生物类似药说明书通常不包括支持证明参照药和生物类似药之间的生物相似性研究的数据和信息^[3]。然而,起草生物类似药推销资料的一些公司已表示有兴趣向医疗保健提供者或其他相关方传递这类信息。如果其生物类似药的促销资料包括支持证明参照药和生物类似药之间的生物相似性研究的数据和信息,而且通常不包括在生物类似药的FDA批准的说明书中,FDA鼓励这些公司应用CFL指导原则中概述的

原则。

2.5 公司在促销资料中比较参照药和生物类似药时,应考虑什么?

FDA的生物类似药的许可证意味着该机构已确定,生物类似药与参照药高度相似,尽管在临床无活性成分存在微小差异,但在安全性、纯度或疗效没有临床意义的差异。虽然对每一份促销介绍的评估都涉及具体事实的确定、描述或建议,然而,仍可产生参照药与其生物类似药之间存在临床意义上的差异的错觉,例如,表明或暗示参照药比其生物类似药更安全或更有效,或生物类似药比其参照药更安全或更有效的促销介绍,可能是错误的或误导性的。同样,造成生物类似药与其参照药不是高度相似的错觉的描述或建议,可能是错误的或误导性的。

因此,FDA建议公司应谨慎评估比较参照药和生物类似药的介绍,避免表明或暗示许可的生物类似药与参照药不是高度相似的,或参照药与生物类似药之间,在安全性、纯度或疗效方面存在临床意义的差异。

例如,公司起草生物类似药促销资料,这些资料提供了支持证明生物相似性研究中,仅使用参照药治疗的患者的有效率的数据和信息、最初从生物类似药开始的患者的有效率的数据和信息,以及从参照药转为生物类似药患者的有效率的数据和信息。介绍包括生物类似药与参照药一样有效的标题。这种介绍只要提供适当的背景资料,就不会造成参照药和生物类似药之间存在临床意义差异的误导性错觉^[5]。反之,同样的数据和信息,如果在标题中声称生物类似药更有效,则会产生误导。同样,根据支持证明参照药和生物类似药之间的生物相似性研究的特定不良反应发生率之间没有临床意义的差异,而表明或暗示生物类似药优于参照药,会是误导。根据这种研究,而表明或暗示参照药比其生物类似药安全性或有效性较差,也可产生误导。

在某些情况下,当通过比较背景提供资料时,有关参照药或生物类似药的准确信息的个别描述,可能导致误导性介绍。例如,参照药的促销资料介绍,在一定程度上比较参照药与生物类似药获得许可的适应症数量,从而产生最终的印象--生物类似药的安全性或有效性一般较参照药差,仅仅因为许可的生物类似药的适应症少于参照药,可产生误导。

如果在某一特定适应症中未直接研究生物类似药(即该生物类似药适应症的许可证部分基于外推),在参照药的促销资料中表明或暗示生物类似药比参照药安全性或有效性较差,因为该适应症的许可证部分是基于外推的,也可产生误导。

2.6 公司在起草参照品或生物类似促销资料时还应考虑什么?

作为参照药的生物类似药的许可证的促销资料,应准确描述生物类似药。例如,FDA没有许可的与对照药可互换的生物类似药的促销资料,应避免造成已许可生物类似药与对照药可互换的错觉,因为这是不准确的。此外,参照药的促销资料,应避免表明或暗示生物类似药安全性或有效性较其参照药差,因为没有许可其与参照药可互换。

FDA还提醒公司,生物类似药不需要与参照药完全相同才能获得许可证;相反,许可证是指尽管临床无活性成分有微小差异,但发现生物类似药与参照药高度相似,并且生物类似药与参照药安全性、纯度和疗效没有临床意义的差异。因此,生物类似药的促销资料表明或暗示发现生物相似性是指FDA确认参照药和生物类似药彼此相同,通常是不确切的。此外,FDA建议参照药的促销资料应避免因为生物类似药与参照药不同或可能不同,而表明或暗示许可的生物类似药不如参照药那样安全和有效。

2.7 能列举该指导原则中所述原则用于促销介绍的示例吗?

下面的示例旨在说明该指导原则中概述的一些一般原则。该指导原则中的这些示例包含仅用于说明目的的假设情况,并侧重于该指导原则所述主题;它们并未描述满足所有适用要求所需的促销资料的各个方面。如“2.1”所述,促销介绍是否真实、无误导性,涉及信息呈现方式、支持介绍所依赖的数据类型和质量、背景和披露考虑等因素的特定事实的确定。

下面的示例使用虚构的参照药JUNEXANT(replicamab hjxf)和虚构的JUNEXANT的生物类似药NEXSYMEO(replicamab cznm)。

示例1和例2说明FDA不希望对所述的介绍产生异议的情况。

例1:公司正在为其生物类似药NEXSYMEO起草促销资料。在资料中包括NEXSYMEO说明书中描述的给药途径、剂型和规格,以及声称NEXSYMEO在两种产品均获得许可的使用条件

下,具有与JUNEXANT相同的给药途径、剂型和规格。鉴于NEXSYMEO的许可证,部分基于表明NEXSYMEO的给药途径、剂型和规格与JUNEXANT相同的信息,因此,这种说法得到NEXSYMEO是JUNEXANT的生物类似药的许可证的支持。

此外,这些资料还包括声称NEXSYMEO可考虑用于新接受复制单抗产品治疗许可的适应症的患者,以及用于目前正在接受相同适应症的JUNEXANT治疗的患者。这种说法得到下列数据和信息的支持:作为JUNEXANT的生物类似药许可证的NEXSYMEO申请的一部分提交的数据和信息,其中包括支持NEXSYMEO和JUNEXANT的安全性、纯度和疗效没有临床意义的差异的比较临床研究数据,该比较临床研究包括从JUNEXANT到NEXSYMEO的单一转换的患者和新的复制单抗产品治疗的患者。

例2:作为NEXSYMEO是JUNEXANT生物类似药的许可证的申请的一部分,FDA评价比较临床研究,该研究包括使用非美国许可的对照药治疗的患者,以支持证明NEXSYMEO和JUNEXANT之间没有临床意义的差异。

NEXSYMEO的公司要在NEXSYMEO的促销资料中提供描述该研究结果的数据和信息。这项研究的数据不包括在FDA批准的NEXSYMEO说明书中。

该公司应起草符合CFL指导原则要求的介绍,包括CFL指导原则中关于对结果信息提供适当科学和统计学支持的建议。该公司应明确而显著地提供下列背景资料:研究设计和方法学、研究在生物相似性评估中所起的作用以及FDA批准的NEXSYMEO说明书的相关数据及其数据的任何重要限制。该公司还应准确地描述研究中使用的非美国批准的对照药。

示例3说明FDA认为具有误导性的促销资料。

例3:JUNEXANT的促销资料指出,在临床研究中JUNEXANT患者的总有效率数字上高于NEXSYMEO患者。该描述的依据是比较临床研究,而该研究支持证明JUNEXANT和NEXSYMEO的安全性、纯度和有效性没有临床意义的差异。

虽然这种描述准确地传递,研究中观察到参照药总有效率数字较高,但资料中并未披露有效率的这一差异在统计学上并不显著,也未描述研究设计或包括其他适当的背景。通过关注有效率的数字

差异(这在统计学上并不显著),这种介绍误导性地表明 JUNEXANT 优于 NEXSYMEO。如果促销资料提供的数据不支持这一结论,也误导性地暗示,产品之间存在临床意义上的差异。

2.8 公司如何在参照药和生物类似药的促销资料草案分发前请求 FDA 对其进行审查?

在参照药或生物类似药的促销资料分发前,自愿征求 FDA 反馈的公司应遵循提交促销资料草稿征求意见的现程序。

此外,FDA 提醒各公司他们必须遵守向 FDA 提交促销资料的上市后报告要求(FDA 2253 处方药和生物制品提交表)。除该指导原则中特别概述的考虑因素外,公司应确保其 FDA-监管的促销资料符合 FD&C 法和 FDA 实施条例的适用要求。公司还应确保,其遵守要求其更新 FDA 批准的产品说明书的规定,以确保说明书不虚假或误导或存在其他问题。

3 结语

“供企业用处方生物参照药和生物类似药的促销说明书和广告考虑的问题问答指导原则”表明 FDA 要求生物类似药促销资料必须真实、无误导性;用专有名称、非专有名称或固有名称或核心名称,区分其信息适用于参照药、生物类似药或参照药和生物类似药;可包括支持参照药许可证的研究信息;不应包括生物类似药与参照药生物相似性研究的数据和信息;应避免表明生物类似药与参照药不高度相似,或两者的安全性、纯度或疗效方面有临床意义的差异;如果没有批准生物类似药与参照药可互换,应避免可互换的错觉;不应表明生物类似药与参照药完全形同;不应表明生物类似药不如参照药安全和有效。

我国虽然没有“促销说明书”的概念,但是这种资料还是存在的,譬如药品展销会上和互联网上除药品说明书和广告之外的有关药品促销宣传的文字介绍、视频资料等。但是我国还没有专门针对这类资料的监管法规和指导原则,建议借鉴本文介绍的指导原则,在我国制定相应法规和指导原则。

美国最先提出生物类似药计划,2018年 FDA 发布了《生物类似药行动计划——简介和概述:创新与竞争间的平衡》^[6],并对生物类似药的说明书提出

具体的要求^[7]。我国生物类似药起步虽然晚,但是行业正处于高速发展阶段。我国是目前世界上正在研制的生物类似药最多的国家,已多达 391 个。2019 年我国已进入生物类似药元年,这一年已批准汉利康(利妥昔单抗)、格乐立(阿达木单抗)、安健宁(阿达木单抗)和安可达(贝伐珠单抗)4 个生物类似药上市^[8]。为使我国生物类似药促销资料健康发展,可借鉴 FDA 的经验,参考本文介绍的 FDA 指导原则,制定我国相应的指导原则。在这种指导原则出台之前,建议撰写者可参考参考本文介绍的 FDA 指导原则,撰写促销资料,以确保这些资料真实、可靠和无误导性。

参考文献

- [1] FDA. Promotional Labeling and Advertising Considerations for Prescription Biological Reference and Biosimilar Products Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-15]. <https://www.fda.gov/media/134862/download>.
- [2] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-12) [2020-02-15]. <https://www.fda.gov/media/93218/download>.
- [3] FDA. Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-18) [2020-02-15]. <https://www.fda.gov/media/96894/download>.
- [4] FDA. guidance for industry Medical Product Communications That Are Consistent With the FDA-Required Labeling — Questions and Answers [EB/OL]. (2018-06-12) [2020-02-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-product-communications-are-consistent-fda-required-labeling-questions-and-answers>.
- [5] FDA. guidance for industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. (2015-04-28) [2020-02-15]. <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
- [6] 黄文慧,董江萍. 刍议美国生物类似药行动计划 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 185-189.
- [7] 孙昱,萧惠来. FDA 对生物类似药说明书的要求 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 18-22.
- [8] 生意宝. 中国生物类似药 TOP10 [EB/OL]. (2020-01-07) [2020-02-15]. <http://toutiao.toocle.com/detail-891043.html>.