

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

李洁¹, 张彦彦², 张薰文³, 邵颖^{2*}

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. 安进生物技术咨询(上海)有限公司, 上海 200020

摘要: 对美欧日韩等国家及我国生物类似药法规体系框架包括职能体系、注册分类及程序进行了对比研究, 提炼关键要素; 针对我国现状、设计问卷、开展调研及专家研讨; 结合对比研究、调研和研讨, 提出建立完善我国生物类似药法规体系的总体建议, 以及完善生物类似药定义、生物类似药注册审评程序的建议及建议的考量。

关键词: 生物类似药; 法规体系框架; 职能体系; 注册分类及程序; 总体建议

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-0889-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.003

Comparative study on regulatory framework of bio-similar drugs in different countries and recommendation on improvement for China

LI Jie¹, ZHANG Yan-yan², ZHANG Xun-wen¹, SHAO Ying²

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

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

3. Amgen Biotechnology Consulting (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200020, China

Abstract: The regulatory framework of bio-similar drugs in the United States, European Union, Japan, Korea, and China, including the functional system, registration classification and procedures is made a comparative study in this paper, and the key elements are extracted. In view of the present situation, the questionnaire is designed, and the investigation and the expert discussion are carried on. Combined with comparative research, investigation, and discussion, general suggestions for establishing and improving the regulatory system of bio-similar drugs in China, as well as suggestions and considerations for improving the definition of bio-similar drugs and the registration and evaluation procedures of bio-similar drugs are put forward in this paper.

Key words: bio-similar drug; regulatory framework; functional system; registration classification and procedures; general suggestions

“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, 结合问卷调查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管理问题的建议^[1]。本文主要从各国生物类似药的职能体系、注册分类及程序等方面展开对各国生物类似药法规体系框架的对比研究。根据对美欧日韩等国家及我国生物类似药法规体系框架的对比研究, 结

合我国的现状、问卷调研及专家研讨, 为建立完善我国生物类似药法规体系框架提出总体建议。

1 各国生物类似药法律体系框架比对研究

1.1 美国

美国生物类似药的监管始于2009年颁布的《生物制品价格竞争与创新法案(2009年)》(BPCIA)。该法案是1944年颁布的《公共健康服务法案》(PHSA)的修订案, 为生物类似药和可互换性生物制品的许可创建了简化申报途径, 并以此为基础建

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 李洁, 研究方向为药品注册。

*通信作者 邵颖, 研究方向为药品研发管理。E-mail: syszyywm@163.com

立了完善的技术指南体系^[2]。

1.1.1 职能体系 美国生物制品的监管主要由美国食品药品监督管理局 (FDA) 的药物评价和研究中心 (CDER) 和生物制品评价与研究中心 (CBER) 负责。CDER 监管的生物制品一般是治疗用蛋白制剂, CBER 监管的产品包括细胞及基因治疗产品、血液制品以及疫苗。到 2020 年由 CDER 监管的生物制品将移交给 CBER。如果拟申请的生物类似药的参照药是由 CDER 监管的, 则通常由 CDER 负责审批该生物类似药申请。如果参照药由 CBER 监管, 则由 CBER 负责审批该生物类似药。对于包括一种生物制品和医疗器械的组合产品, 负责审批的评估中心在评估是否批准为生物类似药申请时, 会与 FDA 的医疗器械中心即器械和放射健康中心 (CDRH) 密切合作。

1.1.2 注册分类及程序 FDA 将生物制品的注册分类分为两类: 351 (a) 包含完整研发资料的生物制品上市申请 (Full BLA); 351 (k) 简略研发资料的生物制品上市申请即生物类似药申请 (Abbreviated BLA)。

生物类似药注册程序包括临床试验申请和上市申请。在美国, 生物类似药的临床试验申请与创新生物制品的申报流程相同, 同样遵循临床研究申请 (IND)。上市申请的主要流程为:

(1) 申请前会议: FDA 强烈建议申请人在 BPD-351 (k) BLA 会议上与相应的审评部门讨论计划申请的内容。此会议将由 FDA 审评小组出席, 包括相应专业的 FDA 高级职员。

(2) 发出第 74 天信函: FDA 将遵循在“第 74 天信函”中规定的程序, 即对申请人在初次申请审查中发现的实质性审查问题进行确认和沟通。如果在申请审查期间未发现实质性审查问题, FDA 将通知申请人。

(3) 中期沟通: FDA 于 2018 年 6 月发布了生物类似药正式会议指南《行业指南: FDA 与生物类似药申办方之间的正式会议》^[3], 在审评过程中根据讨论问题的不同, 申请人可向 FDA 提出会议沟通申请。

(4) 晚期会议和咨询委员会会议: FDA 一般在目标批准日期之前 2 个月内开展咨询委员会会议。晚期会议是在咨询委员会会议之前不少于 12 个日历日开展。

(5) 检查: 递交申请 10 个月之内完成所有 GCP、

GLP 以及 GMP 检查。

(6) 程序的有效性评估: 按照生物类似药付费法案 (BsUFA II) 的要求^[4], 由独立的第三方对生物类似药审评过程中的效率以及研发的质量进行评估, 主要目标是确定生物类似药行动计划 (BAP) 对 351 (k) 申请的审评效率和效果的影响^[5]。

1.2 欧盟

欧洲议会和欧洲理事会颁布的修订版法规第 726/2004 号法规第 6 条以及第 2001/83/EC 号法令修正案的第 10 (4) 条是欧盟生物类似药申请的法律依据。从法令和法规层面, 建立了生物类似药的申请途径、提出了申报资料要求。

1.2.1 职能体系 欧洲药品管理局 (EMA) 负责评估包括大多数生物类似药在内的以生物技术生产的生物药品的申请。此类产品通过集中程序进行评估, 之后出具单一批件。根据人用药品委员会 (CHMP) 的技术审评建议, 欧盟委员会 (EC) 负责最终发布适用于所有欧盟成员国且有约束力的上市许可。生物类似药临床试验的许可和监督由各成员国负责, EMA 将负责管理数据库和监督公共网站上的内容发布。

1.2.2 注册分类及程序 欧盟生物制品的注册分类与美国 FDA 相似, 分为完整资料申请和生物类似药申请。

生物类似药临床试验许可和监督由各成员国负责。将欧盟临床申请制度与美国进行比较, 两个监管机构存在一些差异, 具体如下: (1) 欧盟对临床试验进行全面评估, 对每个临床试验方案, 都需要全面评估和批准一个新的临床试验许可 (CTA), 此过程必须提供所有的质量、安全性和有效性数据。美国对于相同的治疗领域的其他临床方案可以通过简单的流程在同一个 IND 申请中提交, 而无需重新提交所有的初始 IND 申请信息。(2) 欧盟人用药品委员会 (CHMP) 给予申请人的科学建议与临床试验申请的国家审评机构之间未建立有效的联系。如申请人可以遵循 CHMP 的建议进行研究设计, 然而评估临床试验方案的国家审评机构可能不了解此建议, 并且有可能会要求申请人采取与 CHMP 的建议有冲突的方法。相反, 在美国, 一旦启动 IND 申请, 所有临床试验活动和研发讨论将在 IND 中提交, 申请人和监管机构都可以充分了解产品的研发历史以及如何根据建议设计临床试验。

大多数生物类似药在内的以生物技术生产的生

物药品上市申请,由EMA负责评估。此类产品是通过涵盖所有欧盟成员国和欧洲经济区国家的集中程序进行评估的,之后出具单一批件。由所分配的国家管理局进行评估,即主审评员(Rapporteur)和副审评员(Co-rapporteur)进行,他们代表整个欧盟进行科学评估。审评员提出问题由CHMP审评,之后可以添加问题并对问题重要性升级或降级。最终CHMP对审评员提出的科学建议进行投票并决定是否给出“肯定”的推荐批准或“否定”的拒绝建议。根据CHMP的技术审评建议,EC负责最终发布适用于所有欧盟成员国且有约束力的上市许可。欧盟委员会在科学事务上须遵从CHMP,因此EC通常遵循CHMP意见。

(1) 集中程序

集中程序遵循明确的时间表。根据时间表申请人可以预估什么时间监管机构提出问题。审评根据适用的技术指南对提交的数据进行评估。对于生物类似药,重点是通过与参照药“头对头”的比对结果审评整个证据链,从而考察是否建立生物相似性。如果该申请人在研发产品期间进行了科学咨询,管理局将审评申请人对科学建议的遵循程度以及未遵循科学建议的理由是否合理。

审评还评估GCP和GMP的合规性,根据需要开展检查。当程序结束时如仍然存在问题,并且无法以书面形式解决疑问时,该程序还可选择“口头解释”。在这些情况下,申请人将与CHMP举行正式会议。如被要求进行口头解释,则在流程的第181天进行,并于第210天或之前发布最终CHMP意见。需要说明的是,口头解释在形式上与美国同类咨询委员会有很大的不同,申请人在本次会议上的发言仅有30 min左右。

EMA将不会对生物制品样品检验作为上市许可审评的一部分。生物制品需要申请人将成品在欧洲经济区内由有资质的机构人员进行检测和批量发放。EMA需要申请人提交包装模型和最终包装样本,但不需要提交样品。对于所有经批准的产品,EMA还会制定抽样和检验计划,以验证市场上经集中审评许可的药品质量,并检查其是否符合批准的质量标准。

欧盟委员会在发布产品批准的决定后,EMA制定欧洲公共评估报告(EPAR),经申请人确认后,EPAR将在EMA网站上与产品特征概要(Summary of product characteristics, SmPC)以及标签包装说明书

一起发布。EPAR包含EMA审评摘要以及他们是如何达成决定的。

(2) 复议

如果申请人不同意CHMP的否定性意见,申请人可以提出上诉,这称为“复议”。复议的流程大致如下:15 d请求复议;60 d提交理由;CHMP 60 d重新评估最初的审评意见,过程中不允许提交新的数据;可以咨询科学建议小组。

1.3 日本

1.3.1 职能体系 厚生劳动省是日本药品监管的最高权利机构。药品和医疗器械必须获得厚生劳动大臣的批准才可以在日本生产和销售。厚生劳动省设有11个局,其中医药生活卫生局的药品审查管理课为药品的主要管理部门。根据日本药事法相关规定厚生劳动大臣可将药品和医疗器械的审评核查工作委托给药品医疗器械综合机构(PMDA)进行。2004年4月1日成立了PMDA,PMDA是厚生省所管辖的独立行政法人。

PMDA下设的主要办公室有:审评主管办公室、审评行政办公室、标准和指南发展办公室、合规和标准办公室、监管科学办公室、新药审评办公室一~五、细胞和组织产品审评办公室、疫苗和血液制品审评办公室、OTC药品审评办公室、仿制药审评办公室、医疗器械审评办公室一~三、体外诊断试剂审批办公室、安全办公室一~二等。生物类似药则由新药审评办公室一~五(根据适应症)按新药程序进行审评。

1.3.2 注册分类及程序

(1) 注册分类

日本根据不同的分类划分为两大类的注册程序,即新药程序和新药以外药品的申报程序,生物类似药申请属于新药程序。

其中新药程序包含:新的有效成分;新复方;新给药途径;新适应症;新剂型;新用量;生物类似药;追加剂型(再审查期间);追加剂型(非再审查期间);处方类似药的复方制剂(再审查期间);处方类似药的复方制剂(非再审查期间);其他(包括生物制剂的生产工艺变更)。

新药以外药品的申报程序包含:追加剂型(非再审查期间);类似处方的复方制剂(非再审查期间);其他(非再审查期间)。

(2) 临床试验申请

日本对药物临床试验的审评机制采取30 d默示

许可方式。当申请人进行首次临床试验申请时,为了防止受试者健康危害的发生,PMDA 可就该申请开展必要的审评(首次申请为“30 d 审查”,非首次为“14 d 审查”)^[6]。临床试验申请由厚生省受理,技术审评由 PMDA 负责。

在获得厚生省默认许可后提交伦理委员会审查,不可同步进行;决策形式为默认许可,不发批准函;临床试验被暂停后,由申办方提交修正后的临床试验方案,经与 PMDA 沟通并通过伦理委员会审查后,方可再次启动。

(3) 上市申请

所有医疗用药品的上市许可均按以下程序审评审批:

(a) 申报前可与 PMDA 进行面对面沟通交流;

(b) 申请进行 GLP 检查及 GLP 认证,获得 GLP 评价结果通知书及 GLP 证书;

(c) 向 PMDA 提交申报资料;

(d) 申请进行 GCP 实地和文档是否符合相关标准的核查;获得 GCP 实地检查结果通知书及文档资料检查符合标准通知书。GCP 检查目的是检查该药的临床试验是否符合 GCP 标准,分为现场检查和资料审查,由 PMDA 下属的“合规和标准办公室”负责。现场检查是对试验的原始数据(如原始病历、实验室检查报告、患者日记卡等)和病例报告表(CRF)之间的一致性进行检查,检查对象分为研究者和申办者。资料审查不仅是对临床部分的检查,也包括对药品质量(主要是药品检验和稳定性试验)和非临床试验部分的检查。其中,临床部分是对 CRF 和注册资料之间的一致性进行检查,检查对象是申办者。

(e) 技术审评。技术审评的程序包括: PMDA 组织申请人与审评员和核查员的沟通交流;以 PMDA 为主体进行的合规性核查;由审评团队起草审评报告;召开审评员与外部专家的审评专题会;如需要,由审评部长主持召开与申请人的沟通交流会;根据需要,审评员与外部专家再次召开审评专题会;完成审评报告;形成审评结论,制作审评结论通知书。

(f) 行政审批。审评结果和审评通知书报送厚生省;厚生省咨询药事食品卫生审议会;厚生省发布批准/不批准通知书。

1.4 韩国

1.4.1 职能体系 韩国卫生福利部(MHW)下属的食品医药品安全处(MFDS)负责对药品和医疗器械等产品的监管工作。MFDS 下的生物制品和中

药评价部下设生物制品部、重组产品部等 5 个部门。生物制品、生物诊断产品的临床试验申请由临床试验管理部和生物制品部共同负责,其中临床试验管理部负责受理和通知,生物制品部负责审评。生物制品部负责生物制品、生物诊断产品上市申请的审评工作^[7]。

1.4.2 注册分类及程序

(1) 注册分类

韩国的生物制品注册分类有两类即新药和基于数据评估的药品。新药包含重组 DNA 产品、细胞培养衍生生物的产品和生物制品。基于数据评估的药品包含生物制品(菌株和制造过程与已批准的产品不同);重组 DNA 产物(获得 DNA 的宿主、载体系统或方式与已批准的产品不同);细胞培养衍生生物的产品(与已经批准的产品相同,但培养或纯化方法不同);细胞培养衍生生物的产品(与已经批准的产品相同);最终包装的产品相同,但生产地点不同的药品;具有相同给药途径的新剂型;Biobetter 产品;生物类似药(重组 DNA 产物);血液成分;其他未分类产品。

(2) 临床试验申请

申报临床研究申请时,申请人将 CMC 数据、稳定性数据、药理学/毒性数据、临床方案等提交给临床试验管理部门;由生物制品部进行审评,审评完成后,要求补充额外信息的,补充资料需在一个月內提供;审评通过的,将由临床试验管理部门通知申请人研究开始,至研究完成后接受检查;申请人提供的数据不足以支持研究的,临床试验须暂停,整个审评过程共计 30 d。

(3) 上市申请

生物类似药的上市许可申报和审评按照基于数据评估的药品流程进行。申请人提交上市申请至生物制品部,包含 CMC 数据、稳定性数据、非临床数据、临床数据以及登记状态等信息;生物制品部对资料进行审评,如有需要,将进行咨询委员会会议;审评完成后,如要求补充额外信息或修改要求的,资料需在 2 个月內提供;审评通过的,进行标签审查及 GMP 检查,通过后,通知申请人上市申请已通过,整个审评过程共计 115 d。

1.5 中国

1.5.1 职能体系 国家药品审评中心生物制品药部和临床部负责生物类似药的技术审评工作,国家药品监督管理局负责行政审批工作。

1.5.2 注册分类及程序 现行《药品注册管理办法》2007 版中,没有生物类似药的注册分类,根据 2017 年 10 月 23 日发布的总局办公厅公开征求《药品注册管理办法(修订稿)》意见,征求意见中生物制品注册分类可分为:新型生物制品、改良型生物制品和生物类似药。我国生物类似药的临床申请和上市申请采取与新生物制品同样的注册途径。

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)》^[8]。2017 年国家食品药品监督管理总局药品审评中心,分别于 2017 年 7 月 18 日、2017 年 10 月 31 日、2018 年 9 月 18 日先后发布了《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^[9]、《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^[10]、《阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑》的征求意见^[11]。基于单品种的临床研究设计及审评考虑,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

在对各国生物类似药法规体系对比研究的基础上,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,通过对 10 位目标调研人员的问卷测试及反馈修改,确定最终问卷内容。采取定向调研,选取了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,共回收问卷 113 份,有效问卷 113 份。

83.2%调研人员从事医药行业时间超过 5 年,其中超过 30%调研人员具有 15 年以上行业经验。本次被调研对象 60.2%来自生物制品生产企业,所在企业从事生物技术创新药或生物类似药的研发生产,18.6%来自药品监管机构。超过 30%人员从事研发工作,从事注册工作的占 28.3%,从事药品监管的人员占 17.7%。整体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。

2.2 关于我国生物类似药注册管理法规体系框架的问题

2.2.1 生物类似药的法律定义及分类必要性的调

研 调研结果显示:对在《药品管理法》和/或《药品注册管理办法》中明确生物类似药的定义并设立单独分类的问题,95.58%调研对象认为有必要,1.77%调研对象认为没必要。2.65%其他选项中认为应制定鼓励生物类似药研发的政策。

2.2.2 生物类似药注册审评程序的必要性调研 调研结果显示:对生物类似药注册设立单独审评程序的问题,调研对象中 76.11%人员认为有必要,21.24%人员认为没必要。2.65%其他选项中认为生物类似药的注册审评程序可参照新药程序,但在资料提交及技术要求方面应有区分。

3 关于生物类似药法规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法规体系框架的建议。

3.1 总体建议

我国生物类似药研发起步较晚,尚未形成系统的注册管理制度及配套政策,建立完善我国生物类似药法规体系对于引领我国生物类似药发展重要且紧迫。鉴于此,本课题提出如下总体建议:

(1) 以解决国内患者生物制品药物的可及性与可获得性为核心目标,鼓励生物类似药的研发及产业发展

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”已经越来越清晰地成为全球监管的共识。因此,我国监管机构应以这一理念与共识为基础,确立生物类似药“上市许可”和“全生命周期管理”的法规、制度、技术标准及行业规范,营造鼓励促进生物类似药发展的监管环境,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。

(2) 遵循生物类似药研发规律以及国际标准,建立我国生物类似药“上市许可”的科学原则和标准,避免化学仿制药的发展弯路

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“上市许可”的科学原则和标

准,在遵循其研发规律的基础上,应遵循国际共识并与国际标准接轨。监管部门和行业都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,提升民族企业的全球竞争力,为生物类似药的监管打好基础,并营造良好的发展空间。

回顾我国化药仿制药过去的监管历程,一直强调“中国特色”,而忽视了基于科学规律的“国际共识”;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,我国正在开展的化药仿制药一致性评价就是在补历史课。生物类似药应努力避免化学仿制药走过的弯路。

(3) 妥善处理好鼓励生物类似药发展与解决历史问题的关系

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,还有一些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生物制品,这些品种将为上市许可和上市后监管增加难题。因此需要处理好鼓励生物类似药发展与解决历史问题的关系。课题组认为:

对于新申报注册的生物类似药,应遵循国际共识,开展与参照药对比的药学、非临床、临床试验等递进的相似性研究,在证明相似性的基础上可外推至参照药已批准的相同作用机制的其他适应症。不应再批准没有进行药学、非临床、临床试验等递进的相似性可比性研究的产品。

对于参照药已在境外上市但我国境内未上市的情况,研究认为,一般仅应适用于挑战原研产品专利的情况,应规范这类生物制品的技术要求和审评审批原则,避免这类产品批准多年后落入“化学药品仿制药一致性评价”的境地。建议此类产品不应依赖原研药的数据来获得非临床和临床研究的减免。每个适应症至少要有完整的III期临床研究数据支持,以独立证明安全性有效性;不能基于一个适应症外推到其他适应症。同时建议对这类生物制品采用单独的命名原则,如延续传统的以活性成分化学结构的中文名命名,以区别于生物类似药和参照药的名称。

对于已批准上市的非可比生物制品,建议具体品种具体分析,对已上市产品的批准依次进行甄别,对于不符合当前评价标准的产品,设立一定的过渡

期,要求生产企业在一定期限内循序渐进地开展相关研究工作,重新评估产品的相似性或者提供研究数据独立自证药品的安全性有效性。对于已批准上市的非可比生物制品,应在命名上与生物类似药和原研药加以区分。

3.2 关于生物类似药定义建议及考量

3.2.1 建议

(1) 在《药品注册管理办法》中明确“生物类似药”定义,并予以生物类似药单独的注册分类;

(2) 生物类似药定义:生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准在境内上市的参照药具有相似性的治疗用生物制品。参照药指境内获准上市,且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的治疗用生物制品,通常为原研产品。

3.2.2 建议的考量要素

(1) 吸取我国化学药仿制药产业发展的经验和教训,在我国生物类似药研发的起步阶段,对生物类似药定义及科学内涵进行明确是产业发展的基础,这一基础将引导产业发展的走向,而稳健的基础需要在法律法规层面得以保障。现阶段利用《药品注册管理办法》(办法)修订的契机,将生物类似药定义体现在《办法》中,未来通过不断强化生物类似药概念及临床用药可及性方面的价值,在更高的法律层面给予其应有的地位。这一点从调研结果来看,业界已形成共识。

(2) 生物类似药的定义不仅仅只是一个“概念”,应体现生物类似药上市许可的基本原则、生物类似药研发的最终目标。基本原则及研发目标设置的科学性合理性应与国际共同遵循的原则与技术标准相一致,以促进我国生物类似药产业发展、提升全球市场的竞争力。

(3) 本研究建议的生物类似药及其参照药的定义借鉴了国际发达国家经验,强调参照药必须是在我国境内以完整的安全性有效性数据批准上市的原研药品,对于参照药安全性有效性的充分认知,是评价生物类似药的基础。

3.3 关于生物类似药注册审评程序的建议及考量

3.3.1 建议

(1) 遵循生物类似药研发的规律和要求,在《药品注册管理办法》及规范性文件中制订生物类似药的临床试验申请、上市许可申请、变更申请程序。

(2) 在生物类似药审评程序未建立之前,可参照现有的新药审评程序,但应制定有区分的创新生

物药和生物类似药的临床试验申请、临床研究期间变更申请以及上市许可申请的技术要求及申报资料要求。

(3) 在我国生物类似药技术指导原则体系尚不健全的情况下,可采用 ICH 等国际公认生物类似药的技术指导原则,以鼓励生物类似药的全球同步开发和申报。

3.3.2 建议的考量要素

(1) 药品注册审评程序的设置应以药品研发的内在规律为基础。

创新生物制品与生物类似药遵循不同的研发规律,创新生物制品由未知开始,在研发过程中逐步获取知识和信息,具有渐进性、不确定性。不同研发阶段的研究目标不同、研究的深度和广度也不同。创新生物制品评价的技术要求及申报资料要求应与其所处研发阶段相适应。

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。生物类似药评价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。

目前我国生物类似药注册审评程序与新药程序相同。由于创新生物制品与生物类似药遵循不同的研发规律,为有效指导研发和评价,建议在《药品注册管理办法》进一步清晰地阐述创新生物药与生物类似药不同的监管原则,单独制订生物类似药的临床试验申请、上市许可申请、变更申请程序。通过不同审评程序的制定,进一步强化不同的研发和审评理念。

(2) 在生物类似药审评程序未建立之前,可参照现有的新药注册审评程序,但在技术要求及申报资料要求上,应按照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)的要求,制定有区分的临床试验申请、临床研究期间变更申请以及上市许可申请的技术要求及申报资料要求。以有效指导研发和审评。

(3) 加快生物类似药技术指导原则的制定,在

我国生物类似药技术指导原则体系尚不健全的情况下,应接受采用 ICH 等国际公认生物类似药的技术指导原则,以鼓励生物类似药的全球同步开发和同步申报。

参考文献

- [1] 邵颖,杨建红,李洁,等.我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则[J].现代药物与临床,2019,34(4):877-882.
- [2] 李光慧,林涛,王海辉,等.各国生物类似药立法发展现状和批准产品的研究进展[J].现代药物与临床,2019,34(4):883-888.
- [3] FDA. Formal meetings between the FDA and sponsors or applicants of BsUFA products [EB/OL]. [2018-06]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM609662.pdf>.
- [4] FDA. Biosimilar User Fee Amendments of 2017 (BsUFA II) [EB/OL]. [2017-09]. <https://www.congress.gov/115/bills/hr2430/BILLS-115hr2430enr.pdf>.
- [5] FDA. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition [EB/OL]. (2018-07-18) [2018-07-28]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagovdrugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>.
- [6] 魏芬芳,孙宇昕,陈健刚,等.日本药物临床试验审查机制概况及对我国的启示[J].中国药物警戒,2017,14(3):169-175.
- [7] MFDS. Biological products [EB/OL]. [2018-11-29]. http://www.mfds.go.kr/eng/wpge/m_22/de011012l001.do.
- [8] 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>.
- [9] 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>.
- [10] 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>.
- [11] 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>.