

各国生物类似药说明书管理的比对研究及完善我国生物类似药说明书管理的建议

陈宇¹, 王海彬², 余美³, 王俭^{4*}

1. 罗氏(中国)投资有限公司, 上海 201203
2. 浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000
3. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027
4. 加拿大卫生部生物制品及基因治疗产品局, 加拿大

摘要: 对生物类似药的说明书进行规范管理, 对指导医生合理用药、保证用药安全至关重要。通过对美欧日加等国家及我国生物类似药说明书管理要求进行比对研究, 提炼管理要素; 结合我国说明书的现状、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说明书管理要求的建议和建设的考量。

关键词: 生物类似药; 说明书管理; 比对研究; 问卷调研; 建议

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)04 - 0900 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.005

Comparative study of the regulation of label for biosimilar drugs of different countries and recommendation on improvement for China

CHEN Yu¹, WANG Hai-bin², YU Mei³, WANG Jian⁴

1. Roche (China) Investment Co., Ltd, Shanghai 201203, China
2. Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd, Taizhou 318000, China
3. School of Yehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China
4. Biologics and Gene Therapeutics Directorate, Canada

Abstract: It is very important to standardize and manage the instructions of biosimilar drugs for guiding doctors to use drugs reasonably and to ensure the safety of drug use. In this paper, the management requirements of biosimilar drug specifications in the United States, Europe, Japan, Canada and other countries and China were compared and studied to extract the management elements. Combined with the current situation of China's manual, questionnaire was designed, the research was carried out and the discussion was expeted. Based on the comprehensive comparative study, investigation and discussion, the Suggestions and considerations for improving the management requirements of biosimilar drug specifications in China are put forward.

Key words: bio-similar drug; regulation of label; comparative study; survey; recommendation

药品说明书是载明药品重要安全性有效性信息的法定文件, 是选用药品的法定指南。药品说明书提供用药信息, 是医务人员、患者了解使用药品的重要依据。从目前的情况来看, 我国生物类似药说明书的管理法规较少, 在 2015 年 2 月我国药监局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》中提到说明书应符合国家相关规定的要求, 原则上内容应与参照药相同^[1], 但并未做出详细说明。本

文通过比对研究、问卷调研和专家研讨等方法, 对美欧日加等国对于生物类似药说明书的管理要求进行梳理, 结合调研结果及专家研讨的情况, 提出相应建议, 为完善我国生物类似药说明书管理提供一定的借鉴。

1 各国生物类似药说明书管理的比对分析

1.1 美国

FDA 于 2016 年 3 月颁布了“生物类似药标签”

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 陈宇, 罗氏(中国)投资有限公司注册总监。E-mail: michelle.chen.mc3@roche.com

*通信作者 王俭, 加拿大卫生部生物制品及基因治疗产品局放射及生物治疗评审中心临床评估部负责人。

的行业指南草案, 还未正式执行, 预计将在 2019 年 5 月最终定稿^[2]。拟定的生物类似药的标签草案的一般原则如下: 生物类似药开发的目的是证实拟申请产品与参照药的生物相似性, 而不是独立确定拟申请产品的安全性和有效性。证实生物相似性意味着, FDA 已经确定拟申请产品与参照药在安全性、纯度和效力方面不存在具有临床意义的差异。FDA 认为参照药的安全性和有效性的信息可以作为提供给医护人员了解生物类似药使用条件(如适应症、给药方案)并进行处方决定所需的必要科学信息的基础。因此, FDA 建议在生物类似药的标签中, 申请方应包括参照药标签中的相关数据和信息, 并根据生物类似药的特定信息进行适当修改。

只有当生物类似药的临床研究数据和信息对于医护人员安全和有效使用该生物类似药是必要时, 拟定的生物类似药的标签中才应包括这部分数据和信息。一般而言, FDA 认为生物类似药标签不应包括这部分数据, 因为支持生物类似药批准的临床研究一般不会被设计为独立地证明产品的安全性和有效性, 而是为了证明拟定的生物类似药与参照药在用于参照药已批准的适应症时不存在具有临床意义的差异。证明生物相似性的临床研究数据不太可能与医护人员关于安全和有效使用生物类似药的考虑有关, 并且可能会造成混淆, 导致对该产品的风险-获益特征的了解不准确。

上述草案中, FDA 对于说明书内容的展示方法、产品的鉴定方法、生物类似药名称以及参照药名称的使用等都有具体建议。另外, 还要求在说明书中包含生物相似性声明, 称产品与参照药具有生物相似性。

1.2 欧盟

欧盟无针对生物类似药说明书的科学指导原则。有一些与说明书模板相关的程序指导原则。欧盟认为仿制药的方法应适用于生物类似药, 即说明书应完全复制参照药的说明书, 不应包括与参照药相比的头对头临床研究的数据。EMA 要求产品特征概要中包含一条声明, 指出产品是一种生物类似药, 该信息出现在产品特征概要的临床试验部分, 但是在患者说明书中不会包含此信息。

重复许可情况-允许出于专利原因使用不同的说明书。根据欧盟集中程序, 出具一份上市许可, 继而在整个欧盟内只提供一个说明书, 并且列出所有相同的适应症和其他细节。

对于生物类似药, 国家专利情况有时会因国而异, 继而会发生一些情况。为了解决这一情况, 申请人需要向欧盟委员会申请重复上市许可(如涵盖一小部分较少或较多的适应症), 以避免在某些国家出现专利侵权情况。在特定适应症或剂型受到专利法保护的成员国中, 如果必须上市产品, 则重复的申请与原始申请/上市许可相比, 所涵盖的适应症或剂型可能会较多或较少。然而, 为了保持产品特征概要的协调一致, 申请人应在上市许可申请中做出承诺, 只要不再存在专利限制, 即可扩展重复上市许可的适应症/剂型, 或者应当承诺在相关专利不再生效的情况下, 应撤销限制适应症/剂型的上市许可。

1.3 日本

在不考虑通用名称、性质、组成等差异的前提下, 生物类似药的不良反应、药代动力学、临床试验项要基于自身研究结果撰写, 其他各项基本与原研生物药一致。

1.4 加拿大

加拿大要求生物类似药的说明书中不仅列出生物类似药的临床研究数据, 也将原研药与生物类似药相对应适应症的安全性有效性数据同时列出。加拿大生物类似药说明书共分为 3 大部分, 第一部分为专业信息(Health Professional Information), 第二部分为科学信息(Scientific Information), 第三部分为患者用药信息(Patient Medication Information)^[3]。

第一部分的专业信息包含适应症、适用人群、剂量、不良反应等 13 项, 原则上此部分的内容与参照药同适应症下的内容相同, 但生物类似药与参照药之间的具体差异应在相应部分注明。第二部分的科学信息包括生物类似药的药学、非临床及临床研究的可比性研究内容, 参照药的临床和非临床信息。

1.5 中国

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)》中说明书的相关要求: 说明书应符合国家相关规定的要求, 原则上内容应与参照药相同, 包括适应症、用法用量、安全性信息等。当批准的适应症少于参照药时, 可省略相关信息。说明书中应描述候选药所开展的临床试验的关键数据。

2018 年 11 月 21 日, 国家药典委员会发布的《生物制品通用命名指南》中规定对于非原研生物制品(包括生物类似药)需要在说明书中注明与原研药进行相似性比较的研究情况以及药物替换风险的说明^[4]。

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。故整体来看,此次问卷结果的可靠性较高^[5]。

2.2 我国生物类似药说明书的调研

针对我国生物类似药说明书管理进行调研,问题设计为单项选择,具体选项为:“与参照药说明书完全相同,在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药,但不包含证明生物相似性的临床研究数据(欧盟)”“在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药,包括参照药标签中的相关数据和信息,并对其进行适当的产品特定修改(美国)”“与参照药的说明书相同外,包含生物类似药的临床研究数据(日本)”“在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药,总结生物类似药上市许可决定所依据的比对研究数据、列出批准的参照药相关的安全性和有效性数据(仅包括生物类似药批准的适应症相对应的数据(加拿大))”及“其他”等 5 个选项。

调研结果显示:在我国生物类似药说明书内容的问题上,美国的做法获得了 43.36%的认同,即在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药,包括参照药标签中的相关数据和信息,并对其进行适当的产品特定修改;33.63%认同加拿大的做法,即在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药,总结生物类似药上市许可决定所依据的比对研究数据、列出批准的参照药相关的安全性和有效性数据(仅包括生物类似药批准的适应症相对应的数据)。认同欧盟和日本做法的分别有 11.5%、8.85%。

3 关于生物类似药说明书的建议及考量

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说明书的建议。

3.1 建议

建议对生物类似药说明书内容的要求可以采取两步走的策略:(1)考虑我国生物类似药的监管法规仍在逐步完善中,建议在起步阶段借鉴加拿大的

做法,即:在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药;列出生物类似药上市许可决定所依据的比对研究数据;列出批准的参照药相关的安全性和有效性数据(仅包括生物类似药批准的适应症相对应的数据)。(2)随着生物类似药法规的完善和产业的成熟,逐步简化说明书的内容,建议采取欧盟的做法,即在说明书中声明该产品为参照药的生物类似药;说明书内容与参照药说明书完全相同,不包含证明生物相似性的临床研究对比数据。

3.2 建议的考量要素

(1)说明书应客观呈现生物类似药的安全性有效性结果,保证用药安全。

各国对生物类似药说明书的规定有所不同。美国和欧盟基于其完备的生物类似药法规、技术指南和评价体系,其对生物类似药说明书的定位为便于医生处方,有利于医生处方决定的信息在说明书中阐述即可,故证明与原研药相似性的生物类似药临床研究数据在说明书中未予体现,但需声明为某参照药为生物类似药。

日本和加拿大的做法更客观呈现出生物类似药的研究数据,保证了医生和患者的充分知情。日本基于原研药说明书,结合生物类似药批准的适应症情况,阐明生物类似药的不良反应、药代动力学、临床研究结果;加拿大说明书中不仅列出生物类似药的临床研究数据,也将原研药与生物类似药相对应适应症的安全性有效性数据同时列出。便于全面了解原研药和生物类似药的研究情况。

(2)基于我国生物类似药产业发展阶段的不同确定不同的说明书管理要求。起步阶段,鉴于医生和患者对于生物类似药的认知不充分,生物类似药的说明书应更全面客观地呈现出生物类似药的研究数据情况,并为医生做出处方决定提供充分信息,故课题组并未选择调研结果中支持比例最高的美国做法,课题组认为在当下阶段采用加拿大的做法更有利于生物类似药在医生和患者中的推广使用,同时也有利于促进生物类似药研发企业更加关注研发质量。随着我国生物类似药产业的不断发展,业界、医生及患者对于生物类似药的概念内涵及认知更为准确,我国可借鉴欧盟等的做法,采用更为简洁的生物类似药说明书内容。

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] FDA. Labeling for biosimilar products guidance for industry [EB/OL]. [2018-07]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM493439.pdf>.
- [3] Health Canada. Product monograph template-schedule D-biosimilar biologic drug [EB/OL]. (2017-05-15) [2018-07-11]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/product-monograph/product-monograph-template-schedule-biosimilar-biologic-drug.html#pmi>.
- [4] 国家药典委员会. 生物制品通用命名指南 [EB/OL]. (2018-11-21) [2019-02-26]. <http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879c1?a=BZSWZP>.
- [5] 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.