

各国生物类似药适应症外推技术要求的比对研究及完善我国生物类似药适应症外推技术要求的建议

吴其威¹, 王海辉², 张彦彦³, 马玉琴³, 傅道田^{1*}

1. 珠海市丽珠单抗生物技术有限公司, 广东 珠海 519090

2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000

3. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

摘要: 生物类似药的适应症外推, 需要满足科学的前提条件。通过对美国、欧盟等国家以及 WHO 生物类似药适应症外推技术要求进行比对研究, 提炼生物类似药适应症外推的前提条件, 设计问卷、开展调研和研讨; 结合对比研究、调研及专家研讨, 提出完善我国生物类似药适应症外推技术要求考量的建议。

关键词: 生物类似药; 适应症外推; 问卷调研; 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)04-0904-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.006

Comparative study on the technical requirements of extrapolation for indications of biosimilar drugs in different countries and recommendation on improvement for China

WU Qi-wei¹, WANG Hai-hui², ZHANG Yan-yan³, MA Yu-qin³, FU Dao-tian¹

1. Livzon Monoclonal Antibody Biotechnology Co., Ltd, Zhuhai 519090, China

2. Pfizer investment Co. Ltd, Beijing 100000, China

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

Abstract: The indication extrapolation of biosimilar drugs needs to meet the preconditions of science. In this paper, a comparative study was conducted on the technical requirements for the indication extrapolation of biological similar drugs in the United States, the European Union and other countries as well as WHO, so as to extract the preconditions for the indication extrapolation of biological similar drugs. Questionnaires were designed, and investigations and discussions were conducted. Combined with the comparative study, investigation and expert discussion, some suggestions are put forward to improve the technical requirements for the extrapolation of indications for biosimilar drugs in China.

Key words: bio-similar drugs; extrapolation for indications; comparative study; questionnaire survey; recommendations

将生物类似药适应症从经临床确证的适应症外推到参照药的其他已批准适应症, 是对生物类似药特有的鼓励政策。本文对美欧等国家及 WHO 对适应症外推的技术考量进行对比研究, 通过设计问卷开展调研, 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适应症外推的技术考量的建议。

1 各国适应症外推要求的比对分析

1.1 美国

FDA 认为如果根据其他数据以及来自一项或数项足以证明拟申请产品在一种适当使用条件下的安全性、纯度和效力的临床研究的数据, 拟申请产品符合生物类似药批准的法规要求, 那么申请人可以申请获批参照药已批准的一种使用条件或一种以

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 吴其威, 珠海市丽珠单抗生物技术有限公司工艺开发副总经理。E-mail: wuqiwei@livzon.cn

*通信作者 傅道田, 珠海市丽珠单抗生物技术有限公司总经理。

上的额外使用条件。但是, 为了支持所申请批准的每一种使用条件下的生物相似性, 申请人需要提供充分的科学论证来外推临床数据^[1]。适应症外推应考虑以下几方面: 研究的适应症与参照药无临床意义的差异; 每种使用情况下具有相同的作用机制, 建议从每个相关活性/功能的靶点/受体、与靶点/受体分子的结合及剂量/浓度反应和信号传导模式、产品结构及与靶点/受体相互作用之间的关系、靶点/受体的位置和表达等方面考量; 不同人群中的药代动力学相似; 不同人群中预期毒性相似, 需要关注预期的毒性是否与产品的药理活性或脱靶效应有关; 不同人群中的免疫原性相似; 外推的适应症须为参照药在本国批准上市的适应症。此外, 还要考虑任何可能影响安全性或疗效的其他因素, 如给药途径等。

1.2 欧盟

EMA 认为外推的合理性取决于利用生物相似性研究的完整证据链, 包括药学分析、非临床、临床 PK/PD 和临床疗效/安全性等数据^[2]。此外, 在以下情况下还可能更需要更详细的数据: (1) 参照药的活性物质与几个受体相互作用, 这些受体对已经试验和未经试验的治疗适应症有不同的影响。(2) 活性物质本身具有一个以上活性部位, 并且这些部位可能对不同的治疗适应症具有不同的影响。(3) 研究的治疗适应症与疗效和安全性方面无关, 即对疗效和安全性的所有相关方面的差异不敏感^[3]。

1.3 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^[4]及单抗生物类似药评价的指南^[5]。

WHO 认为, 生物类似药适应症不能自动外推至参照药的所有已批适应症。生物类似药外推适应症需要基于充分证据的科学判断。目前的 WHO 指南为生物类似药制定的适应症外推原则也适用于单抗生物类似药。在满足下面所有要求时, 则可对适应症进行外推: (1) 临床研究采用的是一个可分辨出参照药和生物类似药潜在差异的敏感模型; (2) 不同适应症的 MAO 具有临床相关性和/或作用受体相同; (3) 已经对生物类似药的安全性和免疫原性进行了充分的研究, 在扩展至其他适应症时不会出现预期的特殊或额外的安全性问题。

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% 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^[6]。

2.2 我国生物类似药适应症外推的调研

针对我国生物类似药适应症外推应满足的前提条件进行调研, 设计为“多选”项, 具体选项包括: “研究的适应症与参照药无临床意义的差异” “每种使用情况下具有相同的作用机制” “不同人群中的药代动力学相似” “不同人群中的预期毒性相似” “不同人群中的免疫原性相似” “原研药已在我国批准上市的适应症” 及其他选项。

调研结果显示, 针对在生物类似药适应症外推的前提条件, “研究的适应症与参照药无临床意义的差异” 获得 86.73% 的认同。 “不同人群中的药代动力学相似” 和 “不同人群中的免疫原性相似” 的认同比例分别为 74.34% 和 71.68%。69.91% 认同 “每种使用情况下具有相同的作用机制”, 67.26% 认同 “不同人群中的预期毒性相似”, 56.64% 认同 “原研药已在我国批准上市的适应症”。在 4.42% 的其他选项中主要观点为适应症外推时应具体问题具体分析, 强调生物类似药与参照药在功能和生物活性上高度相似等。

3 关于生物类似药适应症外推技术要求的建议及考量

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适应症外推技术考量的建议。

3.1 建议

(1) 建立适应症外推的前提条件。在生物类似药与参照药在 CMC 高度相似的条件下, 须同时满足: 研究的适应症与参照药无临床意义的差异、不同人群中的药代动力学相似、不同人群中的免疫原性相似、每种使用情况下具有相同的作用机制、不同人群中的预期毒性相似。

(2) 外推的适应症应是参照药在我国批准上市的适应症。同时, 建议监管机构制定相关要求和鼓励政策, 使得原研药在我国申报上市的适应症与境外上市的适应症保持一致。

(3) 在遵循上述生物类似药的适应症外推基本原则时,还应具体品种具体分析,基于 CMC 方面的相似程度,评估上述各要素的差别的可接受性。

3.2 建议的考量要素

(1) 适应症外推应作为生物类似药专属的鼓励政策 在满足科学考量的前提下,允许生物类似药的适应症外推是鼓励生物类似药研发的强有力手段,这一鼓励措施仅适用于严格按照相似性原则开展了与参照药药学、非临床、临床对比研究的生物类似药,这也是各个监管机构通行的做法。

(2) 适应症外推需要满足的前提条件的科学考虑 各国及地区对生物类似药适应症外推均设定了的条件,这些条件是基于一生物类似药与参照药的相似性以及一与临床疗效直接关联的病理机制、靶点受体等是否相同等方面的科学考虑。

(3) 监管机构制定相应要求,鼓励原研生物制品在我国上市时申报境外上市的全部适应症 从保证患者安全性有效性的角度考虑,生物类似药外推的适应症应是原研药在我国批准的适应症,对于原研药没有批准的适应症,由于缺乏我国临床试验和临床使用数据,也就意味着缺少我国人群的安全性有效性数据,直接外推将带来未知的风险。基于此,应鼓励原研药公司把中国纳入全球同步研发的范畴,做到中国和全球同步上市并获得相同的适应症;另外,从技术上考虑“桥接”的概念在原研适应症上的应用并细化技术支持(如采用试验数据证明没有种族因素的影响等),同时从监管政策上考量这种鼓励的度的把握。

鼓励原研生物制品在我国上市时申报全部适应症。为生物类似药的适应症外推提供基础。

参考文献

- [1] FDA. Biosimilar development, review, and approval [EB/OL]. (2017-10-23) [2018-09-11]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm> indication.
- [2] EMA. Guideline on similar biological medicinal products [EB/OL]. (2015-4-30). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- [3] EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [EB/OL]. (2015-07-01) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
- [4] 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.
- [5] WHO. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similarbiotherapeutic products (SBPs) [EB/OL]. (2016). https://www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf.
- [6] 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.