

各国生物类似药上市后监测要求及非可比生物制品对比研究及建议

王 曦¹, 靳 征², 朱永红³, 余 美⁴, 张克坚^{5*}

1. 旭化成医药科技(北京)有限公司, 北京 100020

2. 沈阳三生制药有限责任公司, 辽宁 沈阳 110027

3. 罗氏研发(中国)有限公司, 上海 200335

4. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

5. 广东华南新药创制中心, 广东 广州 510670

摘 要: 通过对美国、欧盟、日本、韩国等国家生物类似药上市后监测的管理要求进行比对研究以及对 WHO 非可比生物制品管理的研究, 提炼生物类似药上市后监测和非可比生物制品的管理要素; 结合我国现状、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上市后监测及非可比生物制品管理的建议和研究的考量。

关键词: 生物类似药; 上市后监测; 非可比生物制品; 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)04-0907-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.007

Comparative study of the requirements of post-marketing surveillance for biosimilar drugs and non-comparable biological products of different countries and recommendation on improvement for China

WANG Xi¹, JIN Zheng², ZHU Yong-hong³, YU Mei⁴, ZHANG Ke-jian⁵

1. AsahiKASEI, Beijing 100020, China

2. 3SBIOINC, Shenyang, Shenyang 110027, China

3. Roche, Shanghai 200335, China

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

5. The South China Center for Innovative Pharmaceuticals, Guangzhou 510670, China

Abstract: In this paper, the management requirements of the post-marketing monitoring of biosimilar drugs in the United States, Europe, Japan, South Korea and other countries were compared, and the management of non-comparable biological products were studied in WHO, so as to extract the management elements of the post-marketing monitoring of biosimilar drugs and non-comparable biological products. Combined with the current situation of China, questionnaire design, research, and expert discussion were carried on. Based on the comprehensive comparative study, investigation and discussion, the suggestions and considerations for improving the post-marketing monitoring and non-comparable biological products management of biosimilar drugs in China are put forward.

Key words: bio-similar drugs; post-marketing surveillance; non-comparable biological products comparative study; questionnaire survey; recommendation

通过对美欧日韩等国家的生物类似药上市后监测的管理要求进行比对研究, 通过调研及专家研讨, 对我国生物类似药的上市后监测管理要求提出建议。通过对 WHO 非可比生物制品的监管进行研究, 针对我国非可比生物制品存在的问题, 结合问卷调

研及专家研讨, 提出完善我国非可比生物制品的监管建议。

1 各国生物类似药上市后监测管理要求比对分析

1.1 美国

美国建立了强有力的药物警戒系统, 包括对不

收稿日期: 2019-03-07

作者简介: 王 曦, 女, 旭化成医药科技(北京)有限公司总经理助理。E-mail: wang.xk@om.asahi-kasei.co.jp

*通信作者 张克坚, 男, 广东华南新药创制中心首席科学家。E-mail: kejianzhang@sccip.org.cn

良事件的适当报告。此外,患者、药剂师和处方医师可以容易地看到生物疗法的独特标识,包括独特的药品标识和批次信息,以便确保药物警戒。

包括生物类似药在内的所有生物疗法都需要在国际非专利药品(INN)名称后附加一个美国食品药品监督管理局(FDA)指定的后缀(说明:FDA于2019年3月7日发布更新版的《生物制品非专利名》指南草案^[1]。出于成本和负担方面的考虑,该指南明确对于已经批准没有后缀的创新生物制品将不再要求做添加后缀的名称变更,但将继续对新批准的生物制品和生物类似药的专有名称添加4个字母可区分的后缀)。该命名规则旨在便于FDA准确跟踪特定制造商产品的不良事件,从而保证监控系统在特定药品的整个生命周期内准确检测其安全信号^[2]。

1.2 欧盟

欧盟药品管理局(EMA)药物警戒系统额外的监测措施适用于生物制品,包括生物类似药,以确保获批后的安全。这在“GVP产品或人群特定考虑指导原则II:生物制品,2016年8月”中有详细描述^[3]。

欧盟对于所有生物制品的上市后安全监测要求是相同的,生物类似药的安全监测遵循适用于所有生物制品的相同要求。在欧盟申请上市许可的申请人必须为所申请新药(包括生物制品)提交风险管理计划(RMP)。生物类似药的RMP基于参照药获得的知识和经验。生物类似药的说明书和参照药的说明书相关联,如参照药安全性信息的更新,同样适用于生物类似药。

对于生物类似药的上市后监测主要包括以下内容:风险管理计划义务;需要与参照药(RP)的风险管理计划一致;必须论证与RP风险最小化措施或安全监测措施的偏离的合理性;鼓励参与RP的药物流行病学研究;确保产品可追溯性;应始终记录产品名称和批号。

1.3 日本

目前尚无关于生物类似药上市后监测的特别法规制度,对于生物类似药上市后的要求与仿制药类似,PMDA会根据具体品种情况要求提交上市后风险管理计划。

1.4 韩国

在韩国食品药品监督管理局发布的生物类似药总体指导原则——《生物类似药评估指南》中提出,因

为上市批准时免疫原性数据的有限性,必要时在上市后应继续提交进一步的免疫原性数据概况^[4]。

2 WHO的非可比生物制品的监管研究

WHO在2015年10月颁布的《已获批的rDNA源生物治疗药物的监管评估》中指出,出于各种原因,针对有些rDNA源治疗用生物制品,一些国家监管机构采用不符合这些生物制品当前国际监管标准的数据批准其上市,如通过仿制药途径,或采用有限的药理学分析、非临床和/或临床资料批准^[5]。

WHO建议国家监管机构应首先甄别这些产品,在与企业对补救方案达成一致后,在规定的过渡期内允许企业逐步补交缺失的数据。在这个过程中,除非有特定原因外监管机构认为应暂停产品上市,否则应允许其继续上市。在决定采取适当的监管措施时,应全面考虑,如无充分质量、非临床和/或临床数据而获得许可的上市产品的数量;是否有使用充分数据且符合相关WHO指导原则而获得上市许可的替代疗法等。

3 问卷调研

3.1 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和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和深入研究。故整体来看,此次问卷结果的可靠性较高^[6]。

3.2 生物类似药上市后监测

针对我国生物类似药上市后监测进行调研,问题设计为“单选”,具体选项为:“生物类似药与参照药的上市后监测要求应一致”、“生物类似药上市后检查需特殊关注免疫原性问题,其他应与参照药的上市后监测要求一致”、“其他”等。

调研结果显示:在我国生物类似药上市后监测的问题上,55.75%的调研对象认为生物类似药上市后监测需特殊关注免疫原性问题,其他应与参照药的上市后监测要求一致;41.59%的人员认为生物类似药与参照药的上市后监测要求应一致。在2.65%的其他选项中主要观点包括:基于产品特性和上市前研究数据综合考虑生物类似药的上市后监测;总体上生物类似药与参照药的上市后监测要求一致,但需要增加对生物类似药临床实践中临床互换相关

安全性的关注;基于生物类似药免疫原性风险的高低,决定是否额外关注免疫原性问题等。

3.3 非可比的生物制品

针对非可比生物制品问题进行调研,问题设计为“单选”,具体选项为:“设立一定的过渡期,要求生产单位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”、“鉴于这些产品已上市使用,不再进行额外监管要求”、“鉴于这些产品已上市使用,应基于上市后药物警戒的数据再评估是否进行额外的监管要求”、“其他”等。

调研结果显示:在非可比生物制品的问题上,61.95%的调研人员认为应设立一定的过渡期,要求生产单位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;30.97%的调研人员认为鉴于这些产品已上市使用,应基于上市后药物警戒数据评估是否需要进行额外的监管要求;4.42%的认为鉴于这些产品已上市使用,不需要再进行额外监管要求。在2.65%的其他选项中,主要观点为:对已上市的非可比生物制品进行必要的安全性和有效性评估;应具体情况具体分析,给予过渡期,要求企业自评,根据自评结果采取不同的措施;取消非可比生物制品等。

4 关于生物类似药上市后监测及非可比生物制品的建议和考量

本课题组在调研的基础上,进一步召开了征求意见座谈会、专题研讨会,广泛听取各方意见。基于对比研究,综合考虑调研和研讨建议,研究形成了生物类似药上市后监测和非可比生物制品监管的建议。

4.1 关于生物类似药上市后监测的建议和考量

4.1.1 建议 (1)建立生物类似药上市后监测的指导原则;(2)生物类似药上市后监测需特殊关注免疫原性问题,其他应与参照药的上市后监测要求一致;(3)加强医生教育,增强医生对生物类似药的了解和认识。

4.1.2 建议的考量要素 (1)WHO认为需要为单抗生物类似药(SBP)制定上市后的风险管理计划,以确保其长期的安全性和有效性。对SBP的药物警戒要求与任何已批准的新药相同。EMA药物警戒系统额外的监测措施适用于生物制品,包括生物类似药,以确保获批后的安全。生物类似药的说明书和参照药的说明书相关联,如参照药安全性信息的更新,同样适用于生物类似药。生物制品的上市后药

物警戒要求也适用于生物类似药。日本目前尚无关于生物类似药上市后的特别法规制度,对于生物类似药上市后的要求与仿制药类似,PMDA会根据具体品种情况要求提交上市后风险管理计划。韩国药监部门认为上市批准时免疫原性数据是有限的,必要时在上市后应继续提交进一步的免疫原性数据概况。(2)生物类似药产品特点决定了免疫原性是其上市后安全性最需要关注的问题,其他上市后监测要求应与参照药相同。(3)纵观发达监管国家生物类似药发展历程,在生物类似药上市使用环节,均高度重视“医生教育”,加强医生对特定的生物类似药特点的了解和认识,以便针对患者情况合理使用。

4.2 关于非可比生物制品的监管建议和考量

4.2.1 建议 (1)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据进行甄别,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独立自证药品的安全性有效性。(2)对于非可比生物制品,应在命名上与生物类似药和原研药加以区分。(3)对于新申报产品,应严格按照生物类似药的研发思路开展研发和审评。

4.2.2 建议的考量要素 (1)对于已批准上市的非可比生物制品,WHO在2015年10月颁布的《已获批的rDNA源生物治疗药物的监管评估》中指出,出于各种原因,针对有些rDNA源治疗用生物制品,一些国家监管机构采用不符合这些生物制品当前国际监管标准的数据批准其上市,如通过仿制药途径,或采用有限的药学分析、非临床和/或临床资料批准。WHO建议这些国家监管机构应首先甄别出这些产品,在与企业对补救方案达成一致后,在规定过渡期内允许企业逐步补交缺失的数据。在这个过程中,除非有特定原因外监管机构认为应暂停产品上市,否则应允许其继续上市。在决定采取适当的监管措施时,应全面考虑,如无充分质量、非临床和/或临床数据而获得许可的上市产品的数量;是否有使用充分数据且符合相关WHO指导原则而获得上市许可的替代疗法等。从调研结果看,业界对于此类已上市的生物制品的处理方式达成较为一致共识,赞同WHO给出的解决思路,不搞一刀切,采取具体品种具体分析,采用循序渐进方式解决历史问题。

(2)在创新生物制品和生物类似药的评价原则

和技术标准已经形成共识的当下,需要审慎考量这类产品的命名,至少应该在名称上与生物类似药和原研产品做到有区分,其他交给市场选择。

(3)对于新申报的生物类似药,基于国际惯例和科学监管的考量,不应再设立此类产品的注册通道,应严格按照生物类似药的要求进行研发与审评。同时,建议将生物制品的注册分类分为:创新型生物制品、改良型新生物制品(须体现临床优势)、生物类似药,以引导新产品按照科学规律开展研发。

参考文献

- [1] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products: Update Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. [2019-03-07]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM632806.pdf>.
- [2] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. [2017-01]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf>
- [3] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products [EB/OL]. [2016-08-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf
- [4] MFDS. Guidelines on the Evaluation of Biosimilar Products, English version, Revision1 [EB/OL]. [2015-10]. <http://www.mfds.go.kr/com/file/down.do?dnCd=eng&fileNm=Guidelines%20on%20the%20Evaluation%20of%20Biosimilar%20Products,%20English%20version,%20Revision1.pdf&filePath=contents/>
- [5] WHO. Regulatory assessment of approved rDNA-derived biotherapeutics [EB/OL]. [2015-09]. https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Annex_3_Regulatory_assessment_of_approved_rDNA-derived_biotherapeutics.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.