

各国生物类似药沟通交流机制及生物类似药可互换性对比研究及建议

张彦彦¹, 王晓东², 沈梦娟³, 杨建红^{1*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000

3. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

摘要: 药品注册中的沟通交流对于控制风险、提高研发注册效率具有重要作用。对美国、欧盟、日本、韩国等国家生物类似药沟通交流机制进行对比研究, 结合我国沟通交流的现状, 问卷调研和专家研讨, 提出完善我国生物类似药沟通交流机制的建议。各国对生物类似药的“可互换性”有着不同的界定和管理。对美欧等国家生物类似药的“可互换性”进行研究, 结合问卷调研和专家研讨, 提出完善我国生物类似药可互换性的建议。

关键词: 生物类似药; 沟通交流机制; 生物类似药的“可互换”; 对比研究; 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)04-0916-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.009

Comparative study on the communication mechanism and interchangeability of biosimilar drugs in different countries and recommendation on improvement for China

ZHANG Yan-yan¹, WANG Xiao-dong², SHEN Meng-juan³, YANG Jian-hong¹

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

2. Pfizer, Beijing 100000, China

3. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: Communication in drug registration plays an important role in controlling risks and improving the efficiency of R&D registration. This paper makes a comparative study on the communication mechanism of biosimilar drugs in the United States, Europe, Japan, South Korea, and other countries, and puts forward suggestions on improving the communication mechanism of biosimilar drugs in China based on the current situation of communication in China, questionnaire survey and expert discussion. Different countries have different definitions and regulations on "interchangeable" biosimilar drugs. In this paper, the "interchangeability" of biosimilar drugs in the United States and Europe, and other countries is studied, combined with questionnaire survey and expert discussion, and suggestions for improving the interchangeability of biosimilar drugs in China are put forward.

Key words: bio-similar drugs; communication mechanism; interchangeable bio-similar drugs; comparative study; questionnaire survey; recommendation

沟通交流机制是药品审评审批过程中提高审评效率的重要手段之一, 是申请人与监管机构双方对药品研发过程的信息、问题充分共享的保障机制。本文通过对美国、欧盟、日本、韩国以及我国生物类似药沟通交流机制的比对研究, 通过问卷调研、专家研讨, 提出完善我国生物类似药沟通交流机制的建议。此外, 本文对美国可互换的生物类似药的

定义、要求进行研究, 结合问卷调研及专家研讨, 提出我国是否设置可互换的生物类似药的建议。

1 各国生物类似药沟通交流机制的比对分析

1.1 美国

FDA 鼓励生物类似药申办方在研发计划的任何阶段, 就所提出的研发计划与其进行讨论。FDA 在指导文件中描述了有助于生物类似药研发计划的

收稿日期: 2019-03-07

作者简介: 张彦彦, 女, 沈阳药科大学亦弘商学院研究中心高级主管、主任助理。E-mail: zhangyanyan@yeehongedu.cn

*通信作者 杨建红, 女, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: yangjianhong@yeehongedu.cn

不同会议类型,并提出了支持申办方要求召开会议所需的标准和信息。FDA 批准的会议类型取决于产品开发所处的阶段以及会议申请资料中提交的信息是否符合该会议类型的标准。

对于生物类似药的沟通交流会议,FDA 于 2015 年 11 月专门出台了相关指导原则,即《行业指南:FDA 与生物类似药申办方之间的正式会议》,并于 2018 年 6 月修订后正式发布^[1]。对于生物类似药,有 5 个会议类型:(1)生物类似药初步咨询会议(BIA 会议):是一项初次评估,限于对某产品的上市是否适用 PHS 法案 351(k)条款规定的一般性讨论,以及如果适用,对开发项目预计内容的一般性建议。是在研发非常早期阶段召开的会议。(2)生物类似药开发 1 类会议(BPD Type 1 meeting):是为了使停滞不前的生物类似药开发项目(如该项目处于 clinical hold)继续进行,或解决某重要安全性问题的会议。该类会议极少发生。(3)生物类似药开发 2 类会议(BPD Type 2 meeting):是一种就正在进行的开发项目的具体事项(如质量属性层级;作为控制策略的化学、生产和质量控制方法;研究设计或终点;批准后变更)或问题进行讨论,FDA 对此提供具体建议的会议。这类会议可能包括实质性审查总结数据,但不包括审查完整研究报告。(4)生物类似药开发 3 类会议(BPD Type 3 meeting):是一种对正在进行的开发项目进行深入数据审查和建议的会议。这类会议包括实质性审查完整研究报告或扩展数据包(如详细稳健的药理学分析相似性数据),FDA 基于综合数据包对拟议生物类似药或可互换生物类似药与参照药的相似性提供建议,以及 FDA 基于综合数据包对需要的其他研究提供建议,包括设计和分析。(5)生物类似药开发 4 类会议(BPD Type 4 meeting):是就 PHS 法案 351(k)条款下初始生物类似药或可互换生物类似药的完整申请或补充材料提交的格式和内容进行讨论的提交前会议。这类会议的目的是讨论拟提交材料的格式和内容以及其他事项。

申办方有责任在会议申请中提出会议目的。申办方应在简要文件中提供充分的相关信息,以支持会议目的。在要求召开会议并获批准之后,CDER 应提醒申办方有责任在会议简要文件中提供关于会议目的的更多详细信息。申办方一般会询问具体的临床或非临床研究是否足以在设计和质量上支持会议所讨论的药物开发阶段。申办方可能也会有其他

目的,如针对一种已确定的安全性问题进行风险管理的讨论和规划。

1.2 欧盟

欧洲药品管理局(EMA)的科学建议工作组(SAWP)可以在产品研发的任何阶段向申请人提供科学建议。这个建议适用于所有欧洲经济区(EEA)内的申报路径,并不限于通过集中程序注册的产品。这一过程包括申请人提交一份具有必要的科学背景的简报文件,并向该机构提出问题。在每个问题上,申请人都要陈述立场和理由,然后监管机构将决定他们是否同意。这个过程通常遵循 40 d 或 70 d 的时间表。与申请人的会议只在管理局认为必要时举行(如复杂的案例)。在开会的情况下,申请人被通知参加 EMA 的讨论会议并回答 SAWP 想了解的具体问题。一般情况下,这些建议都是以书面形式给出的。通常申请人更愿意参加会议,因为与监管当局面对面讨论可以获得丰富的信息。SAWP 依据国家管理局的专业知识基础上进行评估,并指定两位国家协调员审评简报文件。他们的建议在回复申请人之前需要进行讨论并通过人用医药产品委员会(CHMP)批准,并且这个建议代表 CHMP 的立场。申请人必须支付每个科学建议程序的费用。提供的科学建议不具有法律约束力。强烈建议申请人在其研发过程中遵循科学建议,并在其上市许可申请中描述他们如何执行此建议。在有正当理由的情况下,申请人可以对异议提出合理性理由,EMA 在审评中予以考虑。EMA 经常评论说,制剂上市许可(MAA)的批准率与科学建议的遵循情况密切相关^[2]。

申请人也可以平行寻求 EMA 和 FDA 的建议。这适用于更有争议的问题,并且需要事先与两个管理局达成协议。这一程序确实涉及到申请人与 EMA 和 FDA 之间的联合讨论,但每个管理局仍然向申请人提供他们自己的建议函。“方案援助”是一种类似的科学建议程序,专门为申请罕见疾病研发的产品(孤儿药)的申请人而设计。科学建议是保密的,不公开的。

生物类似药与所有其他产品一样,遵循同样的科学建议过程。但是 EMA 会为生物类似药[EMA/756854/2016]推出量身定制的科学建议试点方案。欧盟国家管理局也提供科学建议,每个国家管理局的流程和收费各不相同。这只提供了一个国家对问题的看法,而不是欧盟的共识立场。

对于生物类似药研发和审评的关键点是 CMC

相似性的确认,因此 EMA 宣布了一项针对生物类似药 CMC (质量) 比对问题而量身定制的欧盟科学建议的新试点方案。该方案将从 2017 年 2 月起开始执行^[3]。

该试点方案预计运行直至 6 个科学建议申请完成为止,每月最多接受一个科学建议的申请。在过程结束时,EMA 将审评其已有的 CMC 数据,并确定下一步非临床/临床要求。EMA 将在时间表上附加一个月,以容许对 CMC 数据进行审评,但费用将要按标准科学建议的现有最高级别设置(无额外费用)。

1.3 日本

在递交临床试验申请之前,申请人可就临床试验的相关事项向 PMDA 主动申请临床前协商,该协商机制叫做“咨询协商机制”或“见面交流会”,可形成沟通会议纪要,并将会议记录作为审评资料的一部分。

上市申报前可与 PMDA 进行面对面沟通交流;技术审评期间 PMDA 组织申请人与审评员、核查员进行沟通交流,由机构发出通知、确认意见,申请人给出报告、答复。如需要,由审评部长主持召开与申请人的沟通交流会。

1.4 韩国

必要时,可申请进行 Pre-IND 会议。审评期间,有疑问或需要补充资料时,限制申办方 30 d 内回复,双方可以面对面的沟通交流以促进信息互换澄清。上市申请时,如有需要,将进行咨询委员会会议。

1.5 中国

2018 年 9 月 30 日,国家药品监督管理局发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》中增加沟通交流产品范围,包含生物类似药^[4]。沟通会议类型包括:(1) I 类会议,系指为解决药物临床试验过程中遇到的重大安全性问题和突破性治疗药物研发过程中的重大技术问题而召开的会议。(2) II 类会议,系指为药物在研发关键阶段而召开的会议,主要包括新药临床试验申请前会议、新药 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前会议、新药上市申请前会议、风险评估和控制会议。(3) III 类会议,系指除 I 类和 II 类会议之外的其他会议。

2 生物类似药的“可互换性”

由于大分子药物的结构特点,生物类似药不可能做到与参照药完成相同。许多国家通过立法,明确生物类似药使用和互换的要求。

2.1 美国

美国将生物类似药分为两类:生物类似药和可互换的生物类似药。可互换的生物类似药是指与对照药具有生物相似性,对于任意给定患者均可预期获得与对照药相同的临床结果;以及对于给药一次以上的生物制品,生物制品与对照药之间交替或转换使用的安全性风险或疗效下降的风险不得超过无此类交替或转换使用情况下使用对照药的风险^[5]。

FDA 对于可互换性的生物类似药提出了生物相似性的附加科学标准,需要提供证明生物类似药与参照药转换使用没有临床意义差异的额外临床数据^[6]。FDA 设置可互换的生物类似药在一定程度上基于其强大的药物警戒系统,并且其生物类似药的命名规则满足了在药物警戒系统内可以准确跟踪、追溯不良事件或不良反应的发生^[7]。

在美国,药剂师在州法律允许的条件下用可互换性生物类似药替代参照药。目前美国尚无可互换性生物类似药获得批准,将来一旦有可互换性生物类似药被 FDA 批准,药剂师通过查阅紫皮书便可知道哪些产品可被替换^[8]。

其他国家尚没有在法规上明确可互换生物类似药的定义及其需要额外满足的技术标准。

2.2 欧盟

欧盟对于“可互换性”的定义指的是将一种药物用另一种具有相同临床疗效的药物进行替代^[9]。药品的可互换性可用通过以下方式一交换:指的是医生决定用某种具有相同治疗目的的药物替代另一种药物。替代(无意识的):指的是药房药师在不咨询医生的情况下,用某种等效且可换的药品替代另一个。对于生物类似药,欧盟主要采取的是由医生决定的交换。

3 问卷调研

3.1 调研背景和调研对象基本情况

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^[10]。

3.2 生物类似药的沟通交流机制

针对我国生物类似药注册建立沟通交流机制的

必要性进行调研,问题设计为单项选择,具体选项为:“有必要”、“没有必要”。调研结果显示:对生物类似药注册建立沟通交流机制的问题,本次调研对象中 96.46%的人员认为有必要,3.54%的人员认为没必要。

3.3 可互换的生物类似药

针对我国是否设立可互换的生物类似药进行调研,问题设计为单项选择,具体选项为:“设立,并制定额外的技术要求”、“设立,不制定额外的技术要求”和“不设立”3项。调研结果显示:在可互换的生物类似药的设立问题上,70.79%的调研对象认为应该设立可互换的生物类似药,其中 53.98%的认为需要制定额外的技术要求,16.81%的认为不制定额外的技术要求。29.2%的人员支持不设立可互换的生物类似药。

4 关于生物类似药沟通交流机制和生物类似药“可互换性”的建议和考量

课题组在调研的基础上,进一步召开了征求意见座谈会、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、研讨建议,研究形成生物类似药上市后监测和非可比生物制品的建议。

4.1 关于生物类似药沟通交流机制的建议和考量

4.1.1 建议 2018年9月30日,国家药品监督管理局发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》,提出了针对创新药、改良型新药、生物类似药、复杂仿制药以及一致性评价品种的沟通交流会议类型,进一步完善和丰富了沟通交流的流程、形式。为鼓励生物类似药的研发,课题组在充分研究的基础上提出如下建议:基于此办法,进一步细化针对生物类似药的沟通交流会议类型,以满足不同开发阶段生物类似药研发需求。

4.1.2 建议的考量要素 (1)从生物类似药研发的现实需求看,其研发过程中会遇到诸多的科学问题和管理问题,如参照药的选择、相似性的评估、临床试验设计等,建立针对生物类似药的沟通交流机制,可通过制度化的手段,保证审评部门与申请人在关键阶段对生物类似药研发科学问题的探讨,提高生物类似药的研发和审评效率。(2)从鼓励生物类似药研发的角度,生物类似药对于满足公众用药的可获得性和可支付性具有重要意义,为鼓励生物类似药的研发,建立有效的沟通交流制度可以及时解决研发中的问题,进而提高研发效率和审评效率,有利于生物类似药的尽快上市。

4.2 关于生物类似药“可互换性”的建议和考量

4.2.1 建议 (1)由于我国尚没有建立可互换生物类似药的定义和额外的技术标准,且生物类似药大分子结构特点难以做到与原研药完全一致,进而实现临床使用的完全互换,建议我国现阶段在审评注册环节暂不设立确认“可互换的生物类似药”。(2)由临床医生根据患者和生物类似药特点开具处方使用。(3)生物类似药的可互换性/可替代性是一个不断发展的领域,后续可根据发展的需要调整。

4.2.2 建议的考量要素 (1)目前只有美国确定了可互换的生物类似药,并对其提出了额外的技术要求。在美国可互换的生物类似药可以由药剂师实施替代参照药(原研药),但截止目前,美国尚没有可互换生物类似药获得批准上市。另外考虑到生物类似药存在的免疫原性的安全性风险,完全的可互换替代原研药使用会存在一些潜在的风险。课题组研究认为,我国生物类似药产业尚处于发展的起步阶段,在审评注册环节可不考虑设置“可互换生物类似药”。

(2)由医生主导使用生物类似药更具有可行性。欧盟的“可互换”概念是由医生决定是否用某种具有相同治疗目的的药物替代另一种药物,即交换(switching)。医生通过对生物类似药的了解并结合患者的疾病发生发展情况,给予合适的生物类似药,建议我国予以借鉴。

(3)生物类似药的可互换性/可替代性是一个不断发展的领域,概念和使用会随着发展改变,因此可根据发展的需要调整。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(1): 39-48.
- [3] EMA. Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars [EB/OL]. [2016-12-16]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/tailored-scientific-advice-support-step-step-development-new-biosimilars>
- [4] 国家药品监督管理局. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法 [EB/OL]. [2018-09-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/>

- gov.cn/WS04/CL2050/331245.html
- [5] FDA. Biologics Price Competition and Innovation Act [EB/OL]. [2010-03]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm216146.pdf>
- [6] FDA. What is an interchangeable product [EB/OL]. [2017-10-23]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicapplications/Biosimilars/ucm580419.htm>
- [7] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. [2017-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf>
- [8] FDA. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations [EB/OL]. [2019-03-20]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm>
- [9] EFPIA/EBE/IFPMA paper. Consideration for physicians on switching decisions regarding biosimilars [EB/OL]. [2017-02]. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/03/Considerations-for-switching-decisions_IFPMA-vF.pdf
- [10] 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.