

## 【审评规范】

## FDA对少于参照药适应症生物类似药许可证申请的建议

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年2月发布了“供企业用生物类似药和可互换的生物类似药:少于已许可的参照药所有使用条件的许可证指导原则(草案)”。该指导原则主要对少于参照药适应症的生物类似药申报注册类别和说明书的内容提出了建议。介绍该指导原则的内容,期望能扩大我国对这类药物研发和监管的视野。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局;生物类似药;参照药;使用条件;许可证申请;指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)06-1021-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.007

## FDA's recommendations for license application of biosimilar drugs with fewer indications than reference drugs

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** FDA issued the *Biosimilars and Interchangeable Biosimilars: Licensure for Fewer Than All Conditions of Use for Which the Reference Product Has Been Licensed Guidance for Industry (Draft)* in February 2020. This guidance mainly provides recommendations on the applicational registration categories and labelings for biosimilars fewer than the indications of reference products. This paper introduces the guidance in detail, hoping to expand the vision of research and development as well as supervision of such drugs in China.

**Key words:** FDA; biosimilar product; reference product; conditions of use; license application; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年2月发布了“供企业用生物类似药和可互换的生物类似药:少于已许可的参照药所有使用条件的许可证指导原则(草案)”<sup>[1]</sup>。该指导原则是FDA为实施2009年“生物制品价格竞争和创新法(BPCI法)”而制定的系列指导原则之一。其为根据“公共健康服务法”(PHS法)第351(k)条,寻求少于所有参照药已许可的使用条件的拟议的生物类似药或拟议的可互换的生物类似药许可证的申请人提供建议;还提供关于提交已许可的351(k)生物制品许可证申请(biologics license application, BLA)的补充申请的建议,该补充申请寻求将先前已获得许可的参照药的使用条件<sup>[2]</sup>添加到已许可的生物类似药或可互换药的说明书中,包括与这类提交时间有关的问题。

上述生物类似药(biosimilar)或生物类似产品(biosimilar product)是指FDA已确定与参照药具有生物相似性的产品[见PHS法第351(i)(2)和351(k)(2)条];可互换的、可互换生物类似药(interchangeable biosimilar)或可互换产品(interchangeable product)是指FDA已确定可与参照药互换的生物类似药[见PHS法第351(i)(3)和351(k)(4)条];“生物类似药说明书(biosimilar product labeling)”和“说明书(labeling)”仅涉及“联邦法典”21卷201.56和201.57条款(21 CFR 201.56和201.57)中所述的处方信息(prescribing information)。

该指导原则包括下列具体问题的建议:(1)提交寻求少于所有参照药已许可的使用条件的拟议

收稿日期: 2020-03-27

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

的生物类似药或拟议的可互换生物类似药的许可证的申请。(2)当申请人寻求少于所有参照药已许可的使用条件的拟议的生物类似药或拟议的可互换药的许可证时,拟议的说明书的起草。(3)提交生物类似药或可互换生物类似药申请的补充资料,寻求先前许可的参照药使用条件的许可证。可能出现这种情况的实例如下:生物类似或可互换药最初被许可的使用条件少于所有参照药已许可的使用条件;在生物类似药或可互换药获得许可后,参照药又获得新的使用条件许可。(4)提交上述351(k)BLA或许可的351(k)BLA的补充申请的时间,目的是在任何相关保护期或专利到期后,尽快获得生物类似药或可互换药使用条件的许可证。

我国尚没有与FDA该指导原则的类似文件,本文详细介绍其主要内容,期待对我国这类药物研发和监管有所帮助。

## 1 背景

### 1.1 生物类似药途径

通过BPCI法增加的PHS法第351(k)条[美国法典第42卷第262(k)条,即42 U.S.C.262(k)],规定了生物类似药或可互换生物类似药的许可证要求。第351(i)条定义生物相似性为“虽然临床非活性成分有微小差异,但生物制品与参照药高度相似”以及“生物制品与参照药的安全性、纯度和疗效没有临床意义的差异”[PHS法第351(i)(2)条]。根据第351(k)条提交的BLA[“351(k)BLA”],必须包含根据分析研究、动物研究(或非动物试验的替代研究方法)和临床研究所得数据证明生物制品与参照药具有生物相似性的信息,除非FDA自行决定某些研究在351(k)BLA中不需要[见PHS法第351(k)(2)条]。

为了达到“互换性”标准,申请人必须提供足够的信息证明其与参照药的生物相似性,并且还要证明该生物制品在任何给定的患者可产生与参照药相同的临床效果,以及如果生物制品一个人多次给药,生物制品和参照药之间交替或转换使用的安全性或降低疗效的风险不大于没有这种交替或转换的情况下,使用参照药的风险[见PHS法第351(k)(4)条]。无需处方医疗保健提供者的干预,可互换生物类似药可替代参照药[见PHS法第351(i)(3)条]。

### 1.2 少于所有参照药已许可的使用条件的生物类似药或可互换生物类似药的许可证

生物类似药或可互换生物类似药只能在参照

药先前已获得许可的使用条件下,获得许可[PHS法第351(k)(2)(A)(i)(III)条]。申请人通常可以获得生物类似药或可互换药的许可,但其许可的使用条件不得超过参照药的所有使用条件<sup>[2]</sup>。然而,FDA建议申请可互换药许可证的申请人在可能的情况下,申请所有参照药的许可使用条件的许可证<sup>[2]</sup>。

各种情况可导致申请人寻求少于参照药获得许可的所有使用条件的拟议的生物类似药或拟议的可互换药的许可证。这些情况的具体事例下文分述。

#### 1.2.1 孤儿药保护期(Orphan-drug Exclusivity)

参照药可被许可用于受孤儿药保护期保护的一个或多个适应症。在这种情况下,在适用的保护期到期之前,FDA不能许可生物类似药或可互换药用于受保护的适应症。然而,如果符合许可证要求,FDA可发给生物类似药或可互换药许可证,用于一个或多个不受孤儿药保护期保护的参照药的适应症。在此情况下,申请人可选择寻求这类适应症的生物类似药或可互换药的许可证。

在适用的孤儿药保护期到期后,申请人可以在351(k)BLA许可证的补充申请中,寻求生物类似药或可互换生物类似药的许可证,用于先前受保护的适应症。如果符合许可证的要求,FDA可发放生物类似药或可互换生物类似药的许可证,用于该适应症。

根据PHS法第351(m)条的规定,如果申请人根据“联邦食品、药品和化妆品法案”(FD&C法)第505A条的规定,进行符合儿科保护期要求的儿科研究,则在某些适用的保护期后,将附加额外的6个月保护期。与孤儿药保护期一样,在儿科保护期的适用期内,FDA可发放生物类似药或可互换药的许可证,用于一种或多种不受该保护期保护的参照药的适应症。在适用的儿科保护期到期后,FDA可发放生物类似药或可互换药的许可证,用于先前受保护的适应症。

#### 1.2.2 保护期以外的情况 孤儿药保护期外有2种情况。

(1)涵盖参照药的许可使用条件的专利:申请人可以推断参照药的许可使用条件受一项或多项专利的保护。因此,根据自己的评估,申请人可以决定不寻求拟议的生物类似药或拟议的可互换药的许可证,用于受专利保护的使用条件。

(2)其他原因:除专利或保护期之外的原因可

导致,申请人选择寻求许使用条件少于参照药的所有使用条件的许可证。

## 2 对寻求少于所有参照药已许可的使用条件的生物类似药或可互换生物类似的许可证的申请人的建议

### 2.1 提交原始 351(k)BLA 或 351(k)BLA 补充申请

**2.1.1** 提交获得少于参照药所有已许可的使用条件的许可证的原始 351(k)BLA 作为原始 351(k)BLA 的一部分,申请人应提交说明书草案,其中包括申请人寻求拟议的生物类似药或拟议的可互换药的许可证的使用条件<sup>[3]</sup>。下文“2.2”节描述了有关药品说明书草案考虑的其他问题。申请人可联系 FDA 的相应审批部门,以获取更多关于提交少于所有参照药的已许可使用条件的拟议生物类似药或拟议可互换生物类似药许可证的 351(k)BLA 的信息。

**2.1.2** 提交补充申请用于先前参照药已许可的其他使用条件 351(k)BLA 许可证持有人可在 351(k)BLA 的补充申请中,寻求其生物类似药或可互换生物类似药的许可证,用于先前已许可的参照药的其他使用条件,而且这种其他使用条件申请人最初并未寻求许可证。351(k)BLA 持有人寻求其他使用条件的许可证时必须根据 21 CFR 601.12 提交补充申请,寻求拟议变更的许可证,见“2.3”节。

351(k)BLA 的补充申请,寻求生物类似药或可互换生物类似药,用于其他使用条件的许可证,应包含支持生物类似药或可互换生物类似药,用于拟议使用条件许可证所需的所有数据和信息,其中可包括参考先前提交的 351(k)BLA 的数据和信息,并提供适当的科学依据。在这种情况下,申请人可以联系 FDA 相应的临床审批部门,以获得有关生物类似药或可互换生物类似药许可证的更多信息。

### 2.2 少于所有参照药的许可使用条件的拟议生物类似药或可互换药的说明书草案的起草

FDA 的“供企业用生物类似药说明书指导原则”(“生物类似药说明书指导原则”)<sup>[4]</sup>提供了起草在 351(k)BLA 中提交的拟议的生物类似药说明书草案的一般建议。FDA 建议生物类似药说明书应包含参照药说明书中的相关数据和信息,并适当修改。“生物类似药说明书指导原则”还解释说,确定应将参照药中哪些数据和信息纳入拟议的生物类似药说明书,将取决于申请人是寻求所有还是少于所有的参照药已许可的使用条件的许可证。

**2.2.1** 说明书草案内容 申请人应起草拟议的生物类似药或拟议的可互换生物类似药的说明书草案,其中包括与拟议的生物类似药或可互换药的拟议使用条件相关的参照药说明书的信息,并适当修改。在起草这类说明书草案时,申请人应仔细审查说明书所有项目的内容,以确保根据拟议的生物类似药或可互换药的拟议使用条件,包括相关的信息<sup>[4]</sup>。

FDA 将评价说明书,确定其是否符合适用要求。例如,说明书必须概述安全有效使用产品所需的基本科学信息。FDA 法规还要求处方药说明书包含:“足够的信息……包括适应症、作用、剂量、途径、方法、给药频率和持续时间以及任何相关的警告、危险、禁忌症、副作用和预防措施,根据该条例,依法许可使用该药物的医师,可安全地使用该药物并将其用于预期目的……”

**2.2.2** 支持生物类似或可互换药用于少于所有参照药的许可使用条件的说明书草案的信息 一般来说,FDA 并不期望申请人提交申请人决定不寻求所有参照药许可使用条件的生物类似药的许可证的理由。FDA 在审查 351(k)BLA 或 351(k)BLA 的补充申请时,不考虑专利对拟用生物类似药的适用性(例如,专利的有效性或可执行性或潜在侵权)。申请少于所有参照药已许可使用条件的生物类似药或可互换生物类似药许可证的申请人,可在 351(k)BLA 或 351(k)BLA 的补充申请中提交旨在通知 FDA 审查说明书草案的信息。例如,考虑到申请人寻求许可证的使用条件,申请人可以提交理由,说明在申请人看来,为什么说明书草案符合审批要求。

### 2.3 提交 351(k)BLA 或 351(k)BLA 补充申请的时间

本节的建议旨在促进提交 351(k)BLA 或许可的 351(k)BLA 的补充申请,以便 351(k)申请人评估,在保护参照药的许可使用条件的任何相关保护期或专利到期后不久,获得生物类似药或可互换生物类似药的许可证。这些建议也适用于 351(k)BLA 许可证的补充申请,该补充申请寻求生物类似药或可互换生物类似药的许可证,用于申请人最初并未寻求许可,但后来参照药获得许可的其他使用条件。

**2.3.1** 审评目标时间表 可以分为 2 种情况。

(1)原始 351(k)BLA:如“生物类似药用户收费法”(BsUFA)II 目标信函所述,FDA 承诺在 60 天申



请日后的10个月内审评和处理原始351(k)BLAs<sup>[5]</sup>。

(2) 已许可的351(k)BLA的补充申请: 在BsUFA II的目标信函中, FDA还承诺在收到原始351(k)BLA补充申请和临床数据后10个月内对其审评并予以处理。根据FDA预期的审评任务(除其他因素外), FDA预计在BsUFA目标日期之前, 将审评和处理许多寻求已获得许可的生物类似药或可互换药的其他使用条件的许可证。在可行的范围内, FDA预期在6个月内评价和处理已获得许可的351(k)BLA的补充申请, 这些补充申请寻求生物类似药或可互换药的许可证, 用于先前已获得许可的参照药的其他使用条件, 而不考虑生物类似药或可互换药最初的许可使用条件是否少于所有参照药的许可使用条件, 或者参照药在获得生物类似药或可互换药的许可后是否获得了新的使用条件的许可。

FDA认识到在许多情况下, 这类补充申请的6个月时限可能短于FDA在BsUFA II目标信函中做出的履行目标承诺。寻求已获得许可的生物类似药或可互换药的其他使用条件许可证的补充申请, 可能包括先前提交给351(k)BLA的临床数据或参考临床数据。如前所述, BsUFA II目标信函描述了原始351(k)BLA补充申请的10个月目标日期和临床数据。然而, 目前FDA认为6个月审评期限通常适用于351(k)BLA许可证的补充申请, 该补充申请寻求生物类似药或可互换药的许可证, 用于先前已被许可用于参照药的其他使用条件, 前提是该补充申请不产生新的审评问题。除其他考虑外, 这是基于预期的FDA与这些类型的补充申请相关的审评负担。如果FDA认为BsUFA II目标函中所述的10个月审评时限更适合任何这类补充申请, FDA打算在确认函中通知申请人。

**2.3.2 保护期未到期** 在孤儿药保护期或儿科保护期到期之前, FDA不能发给生物类似药或可互换药许可证用于受孤儿药保护期或儿科保护期保护的适应症。如果申请人拟议的说明书包括受未过期孤儿药保护期或未过期儿科保护期保护的使用条件, FDA可在第74天的信函中, 将此问题告知申请人。在这种情况下, 申请人可寻求提交351(k)BLA或351(k)BLA补充申请的时间, 以便在具体日期(如孤儿药或儿科保护期过期)后获得许可证。

**2.3.3 除保护期外的情况(包括专利)** 如上文所述, 申请人可基于申请人对一个或多个参照药的许

可使用条件受专利保护的评估, 选择少于所有参照药已许可使用条件的拟议生物类似药或可互换生物类似药寻求许可证。在这种情况下, 申请人可以寻求351(k)BLA或351(k)BLA补充申请的提交时间, 以便在具体日期(如, 专利到期日)后获得许可证。其他非专利原因也可能导致申请人采取这种做法。

与孤儿药和儿科保护期不同, BPCI法并不限制在生物类似药寻求受到一项或多项专利限制的使用条件的许可证情况下, FDA发给351(k)BLA或351(k)BLA补充申请许可证的能力。因此, 如果FDA确定符合许可证要求, 则FDA可发给该产品用于这种使用条件的许可证。

申请人应意识到, 在任何适用的BsUFA目标日期或6个月的目标审评时限之前, FDA可审评和处理351(k)BLA或351(k)BLA补充申请(即发给许可证或发出完整的回复信)。如果申请人不希望FDA在指定日期前, 处理351(k)BLA或351(k)BLA的补充申请, 则申请人应要求FDA在指定日期前不处理BLA或补充申请, 只要该日期在适用的BsUFA目标日期或之前。

若要求FDA在指定日期前, 不处理351(k)BLA或351(k)BLA的补充申请, 申请人应在其BLA或补充申请的封面上, 用黑体字填写下列文字, 并将其放在封面上的显眼位置:**351(k)BLA**处理时间要求:[申请人姓名]要求FDA在[指定日期]之前不处理此[申请/补充申请]。

如果申请人要求FDA在任何适用的BsUFA目标日期当天或之前的指定日期之前, 不处理351(k)BLA或351(k)BLA的补充申请, FDA将在适当的情况下尊重申请人的要求。申请人应在提出这种请求前, 考虑BsUFA的目标日期。如果申请日期超出了任何适用的BsUFA目标日期, FDA不打算满足申请人的要求。

在收到351(k)BLA或351(k)BLA的补充申请, 其中包含在任何适用的BsUFA目标日期(或BsUFA目标日期之前的其他指定日期)之前, 不处理的请求时, FDA打算通过确认函, 确认申请人的请求以及收到351(k)BLA或351(k)BLA补充申请的日期。

申请人可联系FDA相应的审评部门, 询问提交351(k)BLA或351(k)BLA补充申请的具体时间。

### 3 结语

生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面

与已获准上市的参照药具有相似性的治疗性生物制品<sup>[6]</sup>,近年来成为各国新药研发的热点,FDA于2018年7月发布了“供企业用生物类似药说明书指导原则”<sup>[7]</sup>。FDA的“供企业用生物类似药和可互换的生物类似药:少于已许可的参照药所有使用条件的许可证指导原则”表明,少于参照药所有使用条件的生物类似药或可互换生物类似药申请实例,包括用于不受孤儿药保护期或儿科保护期保护的参照药的适应症(1个或多个)以及除专利或保护期之外的原因寻求使用条件少于参照药的所有使用条件的许可证。生物类似药或可互换生物类似药申请的补充申请实例,包括生物类似或可互换药最初被许可的使用条件少于所有参照药已许可的使用条件;在生物类似药或可互换药获得许可后,参照药又获得新的使用条件许可。该指导原则还提醒,生物类似药或可互换生物类似药的说明书草案,应包括与拟议使用条件相关的参照药说明书的信息并适当修改。虽然近年来我国颁布了一些生物类似药技术管理文件<sup>[8-12]</sup>,但是没有涉及上述生物类似药的注册申请类别。

FDA该指导原则对我国药品监管的启示主要有以下4个方面:(1)生物类似药适应症的申请可有更广泛的视野:在参照药保护期,生物类似药虽然不能申请其被保护的适应症,但可申请没有被保护的适应症;生物类似药可补充申请其最初没有被许可的参照药的适应症,也可补充申请生物类似药获得许可后,参照药又获得的新的适应症。(2)起草生物类似说明书时,应注意包括与其相关的参照药说明书的资料。(3)注意搜集参照药保护期或专利到期时间,以便及早申请生物类似药。(4)如果实际情况允许,药品审评部门应设法修订、缩短原定审评时限。如FDA将原定的生物类似药补充申请时限10个月,缩短为6个月。

因此,及时了解国外药品监管法规的变化,根据国情及时调整我国的相关法规,对于提高药品监管水平、保障用药安全,具有重要的现实意义。

#### 参考文献

- [1] FDA. Biosimilars and Interchangeable Biosimilars: Licensure for Fewer Than All Conditions of Use for Which the Reference Product Has Been Licensed Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2020-02-06) [2020-02-29]. <https://www.fda.gov/media/134932/download>.
- [2] FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry (final) [EB/OL]. (2019-05-09)[2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/124907/download>.
- [3] FDA. Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act Guidance [EB/OL]. (2018-12-13) [2020-02-29]. <https://www.fda.gov/media/119258/download>.
- [4] FDA. Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-18) [2020-02-29]. <https://www.fda.gov/media/96894/download>.
- [5] FDA. Biosimilar Biological Product Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2018 through 2022 ("BsUFA II Goals Letter") [EB/OL]. (2016-09) [2020-02-29]. <https://www.fda.gov/media/100573/download>.
- [6] 食品药品监管总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-02-28) [2020-02-29]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.
- [7] 孙昱, 萧惠来. FDA对生物类似药说明书的要求 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 18-22.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物类似药研发相关问题问与答 [EB/OL]. (2019-07-31)[2020-02-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314906>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2017-07-19)[2020-02-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313925>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[2020-02-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314090>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑 [EB/OL]. (2018-09-18)[2020-02-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314704>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 利拉鲁肽注射液生物类似药临床试验设计指导原则 [EB/OL]. (2019-12-25)[2020-02-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314993>.