

【 审评规范 】

FDA 对治疗性蛋白质产品与参照药可互换性研究的要求

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 2019 年 5 月发布了“供企业用证明与参照药可互换性考虑的问题的指导原则”(正式版本)。该指导原则介绍了 FDA 对治疗性蛋白质产品与参照药可互换性研究的原则要求和具体研究数据和信息的要求。而中国目前尚无类似指导原则。详细介绍该指导原则主要内容, 期望对我国这方面的研究和监管能走在世界前列有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 治疗性蛋白质产品; 参照药; 可互换性; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 07-1207-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.002

FDA requirements for study on interchangeability of therapeutic protein product with reference product

XIAO Huilai

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

Abstract: FDA issued the *Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry* (final) in May 2019. This guidance introduces the FDA's requirements on the principles and the specific research data and information of interchangeability between therapeutic protein products and reference products. There is no similar guidance at present in China. This paper introduces the guidance in detail, hoping that it will be helpful for our research and supervision in this field to lead the world.

Key words: FDA; therapeutic protein product; reference product; interchangeability; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年5月发布了“供企业用证明与参照药可互换性考虑的问题指导原则”^[1],旨在帮助药品注册申请人证明拟议的治疗性蛋白质产品与参照药(reference product)可互换,以便根据《公共健康服务法案》(Public Health Service Act, PHS 法案)第351(k)条[42 U. S. C.262(k)]提交上市申请或补充申请。该指导原则概述了证明拟议的治疗性蛋白质产品(拟议的可互换的生物类似药或拟议的可互换药)与参照药的可互换性考虑的重要科学问题。该指导原则是FDA为实施“生物制品价格竞争和创新法案”(Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI 法案)而制定的一系列指导原则之一。

“生物类似药(biosimilar 或 biosimilar product)”是指FDA确定为与参照药生物相似的药品[见 PHS 法第 351(i)(2)和 351(k)(2)节]。生物相似性(biosimilar or biosimilarity)是指“尽管临床上非活性成分存在微小差异,但生物制品与参照药高度相似”(高度相似的规定),并且生物制品和参照药在安全性、纯度和疗效方面没有临床意义的差异(无临床意义差异的规定)[PHS 法案第 351(i)(2)节]。“可互换的生物类似药”或“可互换药”(“interchangeable biosimilar” or “interchangeable product”)是指 FDA 已确定可与参照药可互换的生物类似药[见 PHS 法案第 351(i)(3)和 351(k)(4)节]。

中国虽然发布了《生物类似药研发与评价技术

收稿日期: 2019-03-10

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

指导原则(试行)》^[2],为我国生物类似药评价与管理提供了基本原则;但尚未提出有关治疗性蛋白质产品的生物类似药与参照药可互换性研究的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,为我国与参照药可互换的治疗性蛋白质产品的研究、开发和监管提供参考。

1 法律依据

经BPCI法修订的PHS法第351(k)条规定了拟议的生物类似药申请和拟议的可互换药补充申请的要求。PHS法案第351(k)(4)条进一步规定在审查根据第351(k)条提交的申请或对该申请的任何补充后,如果FDA确定提交的信息申请或补充足以证明生物制品“与参照药具有生物相似性”,并且“可以预期在任何给定患者中产生与参照药相同的临床结果”,以及“对于一个人多次给药的生物制品,在生物制品与参照药的交替使用或转换使用的安全性和疗效降低方面的风险,不大于在没有这种交替或转换的情况下使用参照药的风险”,那么FDA将判定该生物制品与参照药是可互换的。

PHS法案第351(i)条规定,术语“可互换的或可互换性”[对于证明符合PHS法案第351(k)(4)条所述标准的生物产品而言]是指“无需处方参照药医疗保健提供者的干预,生物制品可替代参照药。”

2 适用范围

该指导原则概述了证明与参照药可互换性考虑的重要科学问题,包括:支持证明可互换性所需的数据和资料;支持证明互换性的转换研究设计和分析考虑的因素;关于转换研究对照药(comparator product)的考虑;为研制拟议的可互换药外观、容器密封系统和给药装置(delivery device)组成部分的简要考虑。

3 一般原则

FDA拟在该局根据PHS法案第351(k)条中规定的标准,评价申请人证明可互换性时,考虑申请人提供的全部证据。

为了支持证明可互换性,PHS法案第351(k)(4)(a)条规定除其他事项外,申请人必须证明拟议的可互换药“与参照药有生物相似性”。如果产品首次获得生物类似药许可,该许可证可作为支持证明互换性的法定标准的证明。

此外,PHS法案第351(k)(4)(a)条规定可互换药的申请必须包括足以证明拟议的可互换药“可预期在任何特定患者中产生与参照药相同的临床效果”的信息。FDA期望申请人提交数据和信息,以

支持在所有参照药的许可使用条件下,拟议的可互换药可产生与参照药相同的临床效果。

满足第351(k)(4)(a)条标准所需的数据和信息,可因拟议可互换药的性质而有所不同,可包括:关键质量特性的确认和分析;确定参照药和拟议可互换药之间的分析差异(analytical differences),以及分析差异的潜在临床影响;参照药许可使用的每种使用条件下的作用机制分析(可能包括:产品每种相关活性或功能的靶受体;与靶受体结合时,分子信号的结合、剂量/浓度反应和方式;产品结构与其靶或受体相互作用的关系;靶受体的定位和表达);参照药获得许可的不同患者群的产品预期药代动力学和生物分布的任何差异分析;参照药获得许可的不同患者群的产品预期免疫原性风险的任何差异分析;参照药获得许可的每种使用条件和患者群的产品预期毒性的任何差异(包括预期毒性是否与产品的药理活性或非靶活性相关)分析;参照药获得许可的每种使用条件和患者群的可影响产品安全性或有效性的任何其他因素的信息。

如果合适,数据和信息应包括,说明参照药和拟议的可互换药之间存在的任何差异,不妨碍预期证明拟议的可互换药在任何特定患者,可产生与参照药相同临床效果的科学依据。如前所述,数据和信息可能因拟议可互换药的性质而有所不同,并非所有因素都必须与特定科学依据相关。数据和信息还可包括,为支持证明可互换性,外推数据和信息的科学依据。外推在本文“5.2”节进一步说明。

一般来说,支持根据“可预期在任何特定患者产生与参照药相同的临床效果”标准的证明,可不涉及其他临床研究(除了支持证明可互换性的其他元素的必要研究外),这将在本文第5节说明。FDA注意到虽然申请人可为拟议的可互换药寻求使用条件少于参照药许可的所有条件的许可证,但是FDA建议申请人尽可能为拟议的可互换产品,寻求与参照药许可的所有使用条件相同的许可证。

此外,对于多次给予患者的生物制品,PHS法案第351(k)(4)(B)条规定FDA确定可互换性的另一标准是,发现申请资料足以证明,生物制品和参照药之间交替或转换使用,其安全性或降低有效性的风险,不大于在没有这种交替或转换的情况下,使用参照药的风险。FDA预计申请通常包括一个或多个适当使用条件下转换研究的数据。“转换研究”是指用于确定拟议可互换药和参照药之间的交替或转换影响的临床研究。FDA预计从一个或多个

个转换研究获得的数据和信息,将有助于评估药物之间交替或转换的安全性和降低有效性的风险。本文第“5.1”节详细讨论转换研究设计考虑的因素,包括研究终点、研究设计和分析、研究人群、使用条件和给药途径。

4 影响支持证明可互换性所需数据和信息的类型和数量因素

除证明生物相似性所需的数据和信息^[3]外,证明可互换性所需的数据和信息可能依赖于并受以下多种因素影响。

4.1 可能影响支持证明可互换性所需数据的产品相关因素

4.1.1 产品复杂性以及相对功能特性的范围 本节提供评价支持证明可互换性所需数据类型和程度的一般性和前瞻性的因素。这些因素可影响研究设计,并有助于为拟议的可互换药开发方案的论证。根据2015年4月发布的《证明与参照药生物相似性考虑的科学因素供企业用指导原则》^[3],FDA建议,申请人采用逐步递进方法生成数据和信息,这可使申请人解决证明产品各开发阶段可能产生的可互换性的任何不确定性。在每个阶段,申请人应该评价拟议的药物与参照药可互换性存在的不确定性的程度,并确定解决该不确定性的策略。

PHS法案第351(k)(4)(A)(i)条规定FDA确定可互换性的标准之一是获得申请中的资料足以证明拟议的可互换药与参照药有生物相似性。生物相似性在某种程度上是指“尽管临床上非活性成分存在细微差异,但生物制品与参照药非常相似。”[PHS法案第351(i)(2)节]。这些资料将某种程度包括,表明拟议的可互换药符合证明生物相似性的高度相似的标准。“高度相似”标准适用于可互换的和生物相似性的药物。

产品的结构和功能复杂性程度,可影响支持证明可互换性所需临床数据的程度。例如,支持证明预期具有单一靶(受体)产品的可互换性所需的临床数据,可能比作用于多个靶或不太明确生物途径的产品所需的临床数据少。此外,所需临床数据的程度,还可受特异性影响可互换性的结构特征影响(例如,暴露于另一种产品后,影响患者对一种产品反应的特征)。

FDA承认根据PHS法案第351(k)条,可提交一系列比较分析数据,以支持许可证发放^[4]。数据集应包括高度敏感的分析(和/或)序贯分析方法,这些方法可以识别不同属性(例如,电荷异构体和糖型)

组合的分子,并且可对属性之间关系进行综合评估,从而可能提供降低可互换性不确定性的信息。这些方法对较复杂的药物可能更重要,因为这些药物可能具有更多的属性,因此可互换性可能存在更大的不确定性。分析技术的进步可能允许扩展分析特征,从而影响支持证明可互换性所需的其他数据和信息的范围,并可能在某些情况下导致,对旨在支持证明可互换性的临床研究采用更具选择性和针对性的方法。

4.1.2 产品特异性免疫原性风险 参照药的临床经验和综合产品风险评估(例如,关于免疫原性)^[3]也可影响支持证明可互换性所需的数据和信息。例如,与具有免疫原性不影响临床结果的广泛历史记录的药物相比,具有诱导有害免疫反应历史记录的产品,可能需要更多的数据支持证明可互换性。

4.1.3 评估支持证明可互换性所需的数据和信息时要考虑的整体因素 本文第“4.1.1”节和第“4.1.2”节中讨论的因素要一并考虑,以告知在特定背景下支持证明可互换性所需的数据和信息。应考虑以下示例:(1)产品A及其相关的参照药的结构复杂性相对较低,而且参照药没有诱发与免疫原性相关的严重免疫反应史。产品A与免疫原性相关的严重不良事件的发生率也低,其性质和频率与在参照药观察到的相似,如作为产品A开发方案一部分所进行的临床研究所证明的。在这种情况下,除了来自适当设计的专用转换或综合研究的数据(见本文第“5.1”节)外,支持证明所拟议的可互换药(产品A)与参照药高度相似的足够广泛的比较分析数据,可能足以支持证明可互换性。(2)产品B及其相关参照药的结构复杂性高,参照药有与免疫原性相关的罕见、危及生命的不良事件史。在这种情况下,许可的生物类似药上市后数据,除了适当设计的转换研究(见本文第“5.1”节)外,可提供支持证明可互换性所需的额外数据和信息。本文第“4.2”节,进一步描述了生物类似药上市后数据的收集。

根据本文第“4.1.1”节和第“4.1.2”节中讨论的因素,有关各拟议的可互换药(前面示例中所述的)可互换性的不确定性可能不同。因此,需要根据具体情况,考虑支持证明可互换性所需的数据和信息。

4.2 可能影响支持证明可互换性所需数据的生物类似药上市后数据

评价上市后暴露和结果的新方法和改进的流行病学方法,有望继续提高上市后监测能力,并收

集与一般药物实际使用有关的数据。然而,FDA目前的看法是从最初获得许可并作为生物类似药上市的产品中收集上市后数据,而不从适当设计的、前瞻性的对照转换研究获得相应数据,通常不足以支持证明可互换性。例如,FDA一般不期望上市后数据提供足够的信息,说明可拟议的互换药和参照药转换或交替使用对临床药动学(PK)和药效学(PD)的影响,基于本文第“5.1.1”节所述的原因,FDA认为这是转换研究重要的研究终点考虑的因素。

尽管存在这些限制,但FDA认识到在某些情况下,考虑哪些数据对支持证明可互换性必要时,许可的生物类似药上市后数据作为一个因素可能有帮助。例如,某些申请人可能希望提交描述生物类似药真实世界使用的上市后数据,包括与患者在某些转换情况经历相关的某些安全数据。这类数据可降低可互换性的不确定性,从而减少支持证明可互换性所需的数据。FDA将评价申请中包括上市后数据的建议,以支持逐案证明可互换性。

在某些情况下,除了适当设计的转换研究数据之外,可能需要已批准的生物类似药上市后监测数据,以解决关于证明可互换性的不确定性并增加支持证明可互换性证据的整体性。此外,除了批准的生物类似药的上市后监测数据之外,还可能需要一项上市后研究,以解决有关可互换性的不确定性。例如,作为学术问题,对于具有严重免疫原性相关不良事件史的参照药,可能需要额外的数据和信息,支持证明可互换性。如果该产品已获得生物类似药许可,则可通过收集上市后信息,获得这类附加数据。鼓励申请人与FDA讨论其使用上市后数据的计划,解决关于可互换性的任何不确定性,并增加支持证明可互换性证据的整体性。

5 支持证明可互换性所需的数据和信息

FDA建议拟开发拟议的可互换药的申请人与FDA会面,讨论他们拟议的产品开发计划。与FDA就产品开发计划早期讨论,包括为拟定的开发方案提供充分的科学依据,将有助于可互换产品的开发^[5]。

5.1 支持证明可互换性所需转换研究的设计和考虑的因素

通常期待转换研究证明,PHS法案351(k)(4)(B)条规定的“对于多次给药的生物制品,在生物制品和参照药之间交替或转换使用的安全性或疗效降低的风险,不大于在没有这种交替或转

换的情况下,使用参照药的风险”。转换研究的主要目的是证明,在拟议可互换药和参照药之间交替或转换使用的安全性和疗效降低的风险,不大于在没有这种交替和转换情况下,使用参照药的风险。转换研究应该评价导致两次或两次以上交替暴露(转换要有间隔)于拟议的可互换药和参照药的治疗变化。

如果拟议的可互换药的申请人认为不需要转换研究的数据,FDA要求申请人提供不需要作为证明可互换性一部分的这类数据的理由。对于不打算多次给个体使用的生物制品,FDA预计一般不需要转换研究。对于计划多次使用的产品,建议申请人与FDA会面,讨论计划的开发方法,包括提出的不需要转换研究数据的任何理由。

转换研究设计可受拟议的可互换药将如何在临床实践中使用的影响,同时要考虑交替或转换产品可引起最严重的临床问题。对于疗程较长的治疗,申请人应预测研究中受试者的退出,并应采用科学合理的方法,解决丢失数据增加的可能性。

有如本节中更详细的描述,转换研究通常旨在,评估参照药和拟议的可互换药之间的转换,是否会存在其安全性或疗效降低的风险,比使用参照药而没有这种转换时更大。转换研究通常应通过评估转换是否会导致免疫原性以及PK和(或)PD与不转换相比有差异,部分地评价参照药和拟议的可互换药之间的转换是否会影响安全性或有效性降低的临床反应。如果研究的转换臂和非转换臂安全性或疗效降低的临床反应存在明显差异(见本文第“5.1.2”节下内容),则会引起对拟议的可互换药是否可互换的担忧。

FDA概述了转换研究设计的灵活方法。FDA将在与申请人互动的过程中,逐案处理具体方案的科学问题(例如,小患者群体的影响)。为了促进可互换药的开发,FDA鼓励申请人尽早与FDA讨论其产品开发方案。

5.1.1 研究终点 一项或多项转换研究的主要终点应评估拟议的可互换药和参照药之间转换或交替使用对临床PK和PD(如有)的影响。与临床疗效终点不同,PK和PD终点通常对检测交替或转换可能引起的暴露和(或)活性变化更敏感。除了PK和(或)PD参数外,还需要转换研究描述性地评估免疫原性和安全性。转换研究也可包括疗效终点的评估。尽管疗效终点的评估是支持性的,但在治疗剂量下,许多临床疗效终点对检测交替或转换可能

引起的暴露和(或)活性变化通常不太敏感。

与疗效终点相比,生物学相关的PD测定作为交替或转换对疗效降低风险的潜在影响的短期、较敏感的指标可能有用。相关的PD测定也有助于反映减少可互换性的残余不确定性的多活性领域。为达到预期目的,应科学合理地选择PD终点^[6]。当能够确定对药物浓度变化敏感的PD测定终点时,除了PK分析外,PD分析可能有助于评估拟议的可互换药和参照药之间转换或交替的影响。

应使用相同的PK、PD或免疫原性检测,评估转换臂和非转换臂的研究样本。FDA建议在产品开发早期,研发和验证临床PK、PD和免疫原性检测^[7-8]。申请人要证明所开发的PK和(或)PD试验,适用于检测交替或转换而导致的PK和(或)PD终点的变化。验证研究应证明拟议的可互换药与参照药的检测结果相似。

总之,在大多数情况下,建议转换研究的主要终点是最终转换后转换臂和非转换臂之间的PK和(或)PD参数的比较。如果PK和(或)PD不是足够敏感的终点(例如,全身暴露有限的产品,或PD效应不可测量的产品),申请人应提出并证明,选择PK或PD测定之外的终点是正确的。

5.1.2 研究设计与分析 本节提供与研究设计和分析相关的一般建议和考虑因素。申请人可提出替代方法,并鼓励与FDA讨论提出的转换研究设计和分析。

(1)专门的转换研究设计

一项研究先用参照药导入期治疗,然后随机到两个臂期[一个臂期含有拟议可互换药和参照药(转换臂)之间的转换,另一个臂期则作为非转换臂,仅接受参照药治疗(非转换臂)],在设计转换研究时可能是合适的。对此类研究的设计和分析考虑的因素包括以下4个方面。

①样本量:转换研究的样本量一般应根据PK考虑。所述的参照药 $AUC_{0-\infty}$ 或 C_{max} 的受试者间变异性应该是主要考虑因素;但是,还应考虑产品免疫原性发生率和后果的先前信息,并且应适当证明样本量的合理性。在适当情况下,可能需要考虑PD终点的受试者间变异性。研究设计者应预测,与研究治疗臂无关的原因,可能有相当大的脱试率(dropout rate)。仅因影响所有治疗臂而预期的高脱试率可以假设为随机的。这种随机影响对统计功效的负面影响,可以通过将这些影响因素纳入样本量计算中予以排除。应注意,不同影响研究治疗

臂的脱试率或缺失数据率可能反映治疗臂的差异,申请人应就任何此类差异及其可能的原因向FDA提供充分的理由。此外,FDA将研究治疗臂中出现差异的可能原因。

②转换的数量和持续时间:参照药和拟议的可互换药之间的转换数量和持续时间应考虑治疗的临床状况、产品的治疗剂量和每种产品[预计在免疫反应方面引起最大问题并对安全性和有效性产生影响的产品]暴露期的持续时间。导入期应有足够的持续时间,以确保在随机分配至研究转换期之前,研究目标有足够的基线;通常要求转换臂包含,两个产品中的每1个至少有2个单独的暴露周期(转换要有间隔)(即至少3次转换,每次转换与替代产品互换);在转换臂中,最终的转换应该是从参照药到拟议的可互换药;比较评估应在转换臂的最后1次给与参照药后,经过足够的时间(即至少3个或更多半衰期的足够的洗脱期)后的最终暴露期内进行。在最终暴露期内,拟议的可互换药或参照药的给药次数将取决于半衰期和临床给药方案。

③PK、PD和免疫原性取样:为了捕获完整的PK曲线,应在转换臂中最后1次给予参照药后,至少经过3个半衰期后,在最后1次暴露期间进行密集的PK采样。在每次暴露期间,应在适当的时间点进行波谷PK取样,以确保在适当时达到稳态。PD和免疫原性取样的时间应有适当理由。

④研究分析:A初步分析。对于静脉注射(iv)研究, $AUC_{0-\infty}$ 将被视为主要研究终点。对于皮下注射(sc)研究, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 将被视为共同主要研究终点。对数转换的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 数据应采用平均等效统计方法进行统计分析。拟议的可互换药和参照药之间的 $AUC_{0-\infty}$ (iv和sc数据)和 C_{max} (sc数据)几何平均比的90%置信区间应在80%~125%。 C_{trough} 和 t_{max} 也应作为次要终点进行分析。申请人应提出适合于评价PD终点的范围和统计分析。B安全性和免疫原性和疗效应作为次要终点描述性评估。关于安全性,申请人有理由关注所有严重不良事件、免疫相关安全事件和相关不良事件(例如,先前使用参照药描述的已知主要不良事件)的评价。免疫原性评估应包括但不限于抗药抗体(ADA)和中和抗体(NAb)发生率、ADA和NAb滴度的评估,以及ADA和NAb产生对PK、PD、安全性和疗效影响的评估^[3]。免疫原性试验应对在药物浓度中存在的ADA和Nab检测足够敏感。申请人应与FDA讨论其安全性和免疫原性的评估计划。

(2) 整体研究设计

如果申请人正在考虑一项单独的研究,以证明参照药与拟用产品之间的生物相似性没有临床意义的差异^[3]和评价参照药与拟用产品之间转换或交替对可互换性的影响,则采用整体的两段研究设计可能是合适的。在评价适当终点的时间点之后,为了支持证明在研究第一段中拟用产品和参照药之间的生物相似性没有临床意义的差异,参照药臂的受试者应在研究的第2段重新随机分配,或继续接收参照药(非转换臂)或转换至拟议可互换药(转换臂),如本文第“5.1.2”节中所述。

整体研究需要足够的功效评价适当的终点,以支持证明生物相似性无临床意义的差异,其中主要比较拟用产品臂和参照药臂。此外,研究需要足够功效评价最终转换后的PK和PD,以支持证明可互换性,其中主要比较转换臂和非转换臂。

5.1.3 研究人群 转换研究的研究人群应足够敏感,以便检测参照药和拟议的可互换药之间转换所致转换和非转换之间的PK和(或)PD、常见不良事件以及免疫原性的差异。FDA一般建议,申请人在转换研究中使用患者,因为这些研究旨在评估转换的影响,并模拟拟用可互换药在临床实践中的使用方式。然而,如果有充分的科学依据,申请人可以在不同于支持参照药许可证的患者群或健康受试者中进行转换研究。申请人还应提供充分的科学依据,以支持研究人群对检测转换的影响具有足够的敏感性[例如,临床PK和(或)PD、常见不良事件和免疫原性的差异]。

在申请人考虑使用健康受试者的情况下,申请人应权衡在临床研究期间将健康受试者暴露于拟议的可互换药和(或)参照药中的益处,与使其产生产品抗体的风险(这又可能妨碍他们将来接受治疗)。然而,在一些有限的情况下,在临床和伦理上,在转换研究中使用健康受试者是合适的。特别建议申请人在开始研究之前,最好在提交提议的方案或方案修正案之前,与FDA讨论在健康受试者进行转换研究的理由。

5.1.4 研究的使用条件 申请人只能在参照药获得许可的使用条件下获得许可。如本文第“5.2”节所述,申请人应考虑选择使用条件进行研究,以支持随后将数据外推到其他使用条件。

例如,如果参照药获得多适应症的许可,其中一个是根据《联邦食品、药品和化妆品法》第506(c)节和《美国联邦法规》第21卷第601部分E子部

分(加速审批)批准的,但该适应症的预期临床效益在上市后研究中尚未得到验证,那么申请人应考虑研究另一个参照药获得许可的适应症,以避免参照药上市后研究没能验证按照加速审批批准的适应症的预期临床效益所面临的复杂问题。

5.1.5 给药途径 如果一种产品被批准多个给药途径,申请人应研究最能评估患者免疫反应如何影响拟议的可互换药的临床表现(包括安全风险和疗效的变化)的给药途径。选择一种更具免疫原性的给药途径(如皮下而非静脉注射)用于转换研究,可能有助于申请人预测临床实际真实世界使用的临床意义。

5.2 数据外推

如果拟用产品符合PHS法案第351(k)条规定的可互换药的法定许可要求,特别是基于足以证明在适当使用条件下可互换性的数据和信息,申请人可就参照药获得许可的一个或多个附加使用条件,寻求将拟用产品作为可互换药的许可证。申请人将需要提供充分的科学依据外推数据和信息,以支持寻求可互换药许可证的每种使用条件的互换性的确定。例如,外推的科学依据应解决检测和外推使用条件的下列问题:在参照药获得许可的每种使用条件下的作用机制(可能包括:产品每种相关活性或功能的靶受体,与靶受体结合后分子信号的结合、剂量或浓度反应和方式,产品结构与靶或受体相互作用的关系,靶受体的定位和表达);预期的产品在不同患者群的PK和生物分布的差异(相关的PD测定也可提供作用机制的重要信息);预期的产品在不同患者群的免疫原性风险的差异;预期的各使用条件和患者群毒性的差异(包括预期的毒性是否与产品的药理活性或靶外活性相关);在参照药获得许可的各种使用条件和患者群,可影响产品安全性或有效性的任何其他因素^[3]。

关于上述因素的使用条件之间的差异不一定妨碍外推。科学论证应在支持证明可互换性的全部证据的情况下,解决这些差异。高级结构和功能特征可为外推的合理性提供额外的支持。

在选择允许随后将数据外推到其他使用条件的研究使用条件时,FDA建议申请人考虑具有足够敏感性的使用条件,以确保在转换研究中评估,产品之间交替或转换在安全性或疗效降低方面的风险。

6 关于转换研究中对照药的问题

如PHS法案第351(i)(3)条所定义,无需处方

保健提供者的干预,可互换药可替代参照药。如上文所述,一般情况下申请人将进行1项或多项转换研究,以解决PHS法案第351(k)(4)(B)条:“对于给予1个人多次的生物制品,使用生物制品和参照药使用之间的交替或转换,安全性或疗效降低风险不大于在没有这种交替或转换的情况下,使用参照药的风险。”转换研究的目的是支持确定生物类似药与在美国获得使用许可的参照药可互换。

如果申请人试图使用转换研究或拟议可互换药与非美国许可的对照药比较研究得出的数据,作为证明拟议可互换药符合PHS法案第351(k)(4)(B)条所述标准的一部分,申请人应提供足够的数据和信息,以在非美国许可的对照药和美国许可的参照药之间建立“桥接”,从而证明使用非美国许可的对照药获得的数据的相关性,以评估是否符合第351(k)(4)(B)条的要求。本节描述在这种情况下建立适当桥接所需的数据类型和范围考虑的因素。

对证明与参照药具有生物相似性的情况,FDA表示“申请人可寻求使用拟用产品与未经美国许可的对照药比较的动物或临床研究数据,以部分满足PHS法案第351(k)(2)(a)条的要求^[3,9]。在作为证明生物相似性的一部分,用于支持证明无临床意义差异的临床研究中,对照药(无论是非美国许可产品还是美国许可参照药)用作评价拟用产品的对照。然而,在设计用于评价支持决定可互换性的转换或交替影响研究中,对照药有不同的作用。

如本文第“5.1”节所述,转换研究通常旨在评估参照药和拟议的可互换药之间的转换是否存在安全性和降低疗效的风险,比使用参照药而没有这种转换时更大。转换研究一般应通过与不转换相比,评估转换是否会导致免疫原性和PK和(或)PD的差异,部分地评价参照药和拟议的可互换药之间转换,是否会影响安全性或疗效降低的临床反应。因此,在阳性的转换臂和对照的非转换臂的转换研究中采用对照药,不只是用作对照。因此,在转换研究中证明使用非美国许可的对照药的合理性所需桥接数据的类型和范围,可能与其他情况不同或更宽泛。

例如,参照药和非美国许可的对照药在特定结构特点(例如,酸性变体、脱酰胺)、工艺相关杂质或处方水平上可能存在细微差异。这些细微的差异可能并不妨碍在某些研究中使用非美国许可产品作为对照药,支持证明生物相似性,因为对照药在

不涉及来回转换的评价中被用作对照。然而,在产品之间转换的情况下,多次暴露于各种产品,可能使免疫系统能够识别产品之间结构特征的细微差异。在这些情况下,整体免疫反应可能增加。除了杂质和制剂等产品之间的其他潜在差异外,这种免疫反应高度依赖于转换研究中使用的拟议的可互换药和对照药之间的结构差异。

出于上述原因,证明在转换研究中使用非美国许可对照药合理性所需的数据类型和范围,可能与使用非美国许可对照药的其他情况不同或更宽泛。然而,FDA认为,如果有足够的数据和信息支持,在转换研究中使用非美国许可的对照药可能是合理的。鼓励申请人在产品开发过程的早期与FDA联系,讨论转换研究的设计,包括提供充分的科学依据,支持使用在可互换性的转换研究中使用非美国许可的对照药以支持证明可互换性生成的数据的任何建议。

7 开发拟议可互换产品容器密封系统和给药装置注意的问题

除了证明生物相似性所需的数据和信息外,支持可证明可互换性所需的数据和信息^[3]也可受拟用产品容器密封系统和给药装置的影响。鼓励申请人在产品开发过程中尽早与FDA联系,讨论根据PHS法案第351(k)条,提出的产品容器密封系统和给药装置以及与作为可互换的拟用产品许可证相关的具体考虑。

当根据PHS法案第351(k)条,开发可互换产品许可证产品时,申请人仔细考虑与参照药相关的拟议可互换产品容器密封系统和给药装置是很重要的^[9]。开发可互换产品的申请人,一般不应寻求参照药未获得许可的容器密封系统和给药装置的许可证。例如,如果参照药仅以小瓶和预灌封注射器上市,则申请人不应寻求不同容器密封系统和给药装置的拟议可互换产品的许可证(例如,自我注射器)。但是,如果申请人正在考虑开发没有许可参照药的容器密封系统和给药装置,则应与FDA讨论。在这些情况下,FDA将评价提议的容器密封系统和给药装置是否支持证明可互换性。

如适用,应在申请的化学、生产和控制部分提供容器密封系统和给药装置的一般说明。拟议的可互换产品应具有完整的化学、生产和控制信息,包括给药装置组成部分设计和开发信息(如适用)。容器密封系统和给药装置应通过适当的研究(例如,可提取或可浸出研究、性能试验和稳定性研究)

证明拟议可互换产品的最终制剂适用。应提交支持拟议可互换产品给药装置组成部分的适当使用和性能试验的数据和信息。

8 上市后安全性监测应注意的问题

强有力的上市后安全性监测是确保生物制品(包括生物类似药和可互换药)安全和有效性的的重要组成部分。

可互换药的上市后安全性监测应首先考虑与参照药及其类别的使用相关的任何特殊的安全或有效性问题、在其开发和临床使用中拟议的可互换药(如果在美国境外已上市)、在可互换性开发方案中的具体使用条件和患者群以及患者的暴露。可互换药的上市后安全性监测还应具有到位的足够药物警戒机制^[10-11]。在批准前的临床试验期间,可能无法检测到罕见而潜在的严重的安全性风险,因为暴露人群的规模不可能大到足以评估一些罕见的事件。在特定情况下,这些风险可能需要通过上市后监测或研究评价。此外,与任何其他生物制品一样,FDA可能要求上市后研究或临床试验,以评价某些安全性风险。

由于上市后安全性监测的某些方面是产品特定的,并且取决于监测重点的风险,因此FDA鼓励申请人与相应的FDA部门协商,讨论申请人提出的上市后安全性监测的方法。

9 结语

综上所述,FDA对治疗性蛋白质产品与参照药可互换性研究的一般要求:(1)要证明可互换药与参照药有生物相似性;(2)要证明可互换药可产生与参照药相同的临床效果;(3)要证明可互换药和参照药交替或转换使用,安全性或降低有效性的风险不增加。

FDA对可证明可互换性研究数据和信息的主要要求:(1)一般采用整体两段转换研究。这种转换研究通常是先用参照药导入期治疗,然后随机分配到两个臂期[一个臂期含有拟议可互换药和参照药(转换臂)之间的转换,另一个臂期则作为非转换臂,仅接受参照药治疗(非转换臂)]。(2)转换研究的主要终点多数是最终转换后转换臂和非转换臂之间的PK和(或)PD参数的比较。还需要评估免疫原性和安全性。也可包括疗效终点的评估。(3)研究人群一般应使用患者并且对检测转换的影响要有足够的敏感性。(4)研究的使用条件一般应与参照药获得许可的使用条件一致。(5)给药途径应选择更具免疫原性的给药途径(如皮下而非静脉注

射),这有助于预测实际的临床意义。(6)样本量主要根据PK考虑并应证明样本量的合理性。(7)参照药和可互换药之间的转换数量和持续时间:转换臂两个药每一个至少有两个单独的暴露周期(即至少3次转换)。在最终暴露期内,拟议的可互换药或参照药的给药次数将取决于半衰期和临床给药方案。(8)取样:PK取样应捕获到完整的PK曲线。PD和免疫原性取样时间应有适当理由。(9)研究分析:①初步分析。对于静脉注射研究,AUC_{tau}将被视为主要研究终点;对于皮下注射研究,C_{max}和AUC_{tau}将被视为共同主要研究终点。C_{trough}和t_{max}也应作为次要终点进行分析。申请人应提出适合于评价PD终点的范围和统计分析。②安全性、免疫原性和疗效应作为次要终点描述性评估。

我国尚无类似治疗性蛋白质产品与参照药可互换性研究的指导原则,而且目前在国外也只有美国在这方面提出了指导原则^[12]。本文详细介绍FDA“供企业用证明与参照药可互换性考虑的问题指导原则”,期待对我国这方面的研究和监管走在世界前列有帮助并对我国消费者尽快用上便宜的可互换的治疗性蛋白质生物类似药有益。

参考文献

- [1] 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>.
- [2] 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)[2020-01-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.
- [3] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry (final) [EB/OL]. (2015-04-28)[2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
- [4] FDA. Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-05-21) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/125484/download>.
- [5] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-06-04) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/113913/download>.
- [6] FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-28)[2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/88622/download>.

- [7] FDA. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-01-23) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/119788/download>.
- [8] FDA. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-05-21) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/70858/download>.
- [9] FDA. Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act Guidance [EB/OL]. (2018-12-13) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/119258/download>.
- [10] FDA. Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment[EB/OL]. (2005-03-22) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Postmarketing Adverse Experience Reporting for Human Drug and Licensed Biological Products: Clarification of What to Report [EB/OL]. (1997-08-01) [2020-01-16]. <https://www.fda.gov/media/71635/download>.
- [12] 张彦彦, 王晓东, 沈梦娟, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 916-920.