

【审评规范】

FDA对生物类似药说明书的要求

孙 昱, 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2018年7月发布了“供企业用生物类似药说明书指导原则”。该指导原则提出了起草生物类似药说明书的一般原则,并对生物类似药说明书的内容提出了许多具体建议。而我国目前尚无类似的指导原则。详细介绍FDA的该指导原则主要内容,对我国撰写、阅读和监管生物类似药说明书有重要的参考价值。

关键词: 美国食品药品监督管理局;生物类似药;说明书;指导原则

中图分类号: R926

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)01-0018-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.003

FDA requirements for biosimilar products labeling

SUN Yu, XIAO Huilai

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

Abstract: FDA issued *Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry* in July 2018. This guidance puts forward the general principle of drafting the biosimilar products labeling, and submits many specific suggestions on the content of the biosimilar products labeling. And our country does not have similar guidance at present. This article describes in detail the FDA guidance for writing, reading and supervising biosimilar products labeling, which has important reference value in China.

Key words: FDA; biosimilar product; labeling; guidance

美国食品药品监督管理局(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”^[1],目的是帮助生物类似药申请人起草医生用的说明书。该指导原则包括前言、背景、起草的一般原则、对内容的具体建议、对患者用说明书的建议、说明书的修订和对提交资料的要求等。我国目前尚无类似的指导原则,本文详细介绍该指导原则的内容,期待对我国生物类似药说明书(biosimilar product labeling)的撰写和监管有启发。

1 该指导原则出台的背景

2010年3月23日美国颁布了2009年的“生物制品价格竞争与创新法”(BPCI Act),作为“患者保护和平价医疗法案”(Affordable Care Act)(公法111-148)的一部分。BPCI Act修订了“公共卫生服务法”(PHS Act)和其他法规,以便为证明与FDA许可的参照药生物相似的或可互换的生物制品,创建简

化的许可途径(见Affordable Care Act第7001至7003条款)。PHS Act第351(k)条款(BPCI Act增补的),规定了对提交生物类似药申请和提交可互换产品申请或补充申请的要求。

根据PHS Act第351(i)条款的定义,生物相似性是指“生物制品与参照药高度相似,尽管临床上无活性成分有细微差别”和“生物制品与参照药之间在产品的安全性、纯度(purity)和有效性方面没有临床意义的差别”。

为了达到可互换性标准,申请人必须提供足够的信息证明生物相似性,并且还要证明,可预期生物制品在任何特定患者产生与参照药相同的临床效果,并且如果该生物制品给予个体一次以上,在生物制品和参照药之间,交替或互换使用的安全性或降低有效性的风险,不大于没有这种交替或互换使用的风险[PHS Act 351(k)(4)条款]。可互换产

收稿日期: 2018-11-03

第一作者: 孙 昱,女,博士,主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

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

品可以替代参照药,而无需处方医疗人员干预[见 PHS Act 第 351(i)(3) 条款]。

根据 PHS Act 第 351(k) 条款提出的申请,除其他资料外,必须包括证明该生物制品与参照药相似的资料,这些资料依据的数据来自:证明该生物制品与参照药极为相似的分析研究,尽管临床无活性成分略有差异;动物研究(包括毒性评估);充分证明参照药被许可并拟使用的以及该生物制品寻求许可的一种或多种适当使用条件下的安全性、纯度和有效性的一项或多项临床研究(包括免疫原性和药动学或药效学的评估)。

根据 PHS Act, FDA 有权酌情确定上述因素在 351(k) 申请中是不必要的。

根据 FDA 的规定,处方药说明书必须提供充分的信息,使医疗人员能够“安全地使用该药物,并达到预期的目的”;为此,经批准的处方信息(即,医生用说明书)应概述,医疗人员安全和有效地使用药物所需的必要的科学信息。处方药说明书反映 FDA 对在说明书的使用条件下药物安全性和有效性的看法^[2],并有利于做出处方决定,从而能够安全和有效的使用药物(包括生物制品),并减少可能的用药错误。

2 起草生物类似药说明书的一般原则

生物类似药开发方案的目的是,证明提出的产品与参照药之间的生物相似性,而不是独立地证实提出的产品的安全性和有效性。证明生物相似性是指,除其他外, FDA 确定提出的产品和参照药之间在安全性、纯度和有效性方面没有临床意义的差异。因此, FDA 对参照药的安全性和有效性的看法(如 FDA 批准的处方资料中所反映的),可通过向医疗人员提供所需的必要科学信息,帮助其在提出的生物类似药处方条件下使用(如,适应症、给药方案)做出处方决定。因此, FDA 建议生物类似药说明书包含,参照药说明书的相关数据和信息并作适当修改,如本指导原则第 4 节和第 5 节所述。

提出的生物类似药的临床研究的信息和数据,只有在必要时才应在说明书中描述,以告知医疗人员安全和有效的使用。一般来说, FDA 观点是生物类似药说明书不应包括,支持证明生物相似性所进行的临床研究的描述或数据。一般不为支持提出的生物类似药的安全性或有效性的独立论证,而设计支持证明生物相似性所进行的临床研究。因此,通常不期望其促进对产品安全性和有效性的理解。例如,为支持证明无临床意义的差异而进行的临床

研究所使用的终点,可能与评价支持参照药许可的终点不同,并且因此不能告知有关安全性和有效性的处方决定。同样,其患者群可不同于为支持确定参照药的安全性和有效性的临床试验的患者群。例如,在为支持证明生物类似药和参照药之间没有临床意义差异所进行研究的受试者,可以是健康志愿者,或研究的使用条件可以是参照药没有许可证,或者生物类似药的申请人不寻求许可证,但充分的数据表明,人群或使用条件对检测产品之间的临床意义的差异足够敏感(如果存在的话)。

因为一般不为支持安独立地论证安全性或有效性,而设计支持证明生物相似性所进行的临床研究。为支持安独立地论证安全性或有效性的研究,可能在药物说明书的背景下被误解,从而导致对生物类似药的风险-效益的不正确理解。因此,为支持生物相似性所进行的研究,一般不应包括在生物类似药的说明书中。生物类似药说明书应包含参照药说明书的相关数据和信息,包括支持 FDA 对参照药安全性和有效性看法的临床数据。

按照 21 CFR 201.56(c)(1) 的要求,生物类似药必须符合 21 CFR 201.56(d) 和 201.57 所述的医生说明书规则(PLR)的内容和格式要求,而不论参照药说明书的格式如何^[3]。此外,生物类似药说明书必须符合 21 CFR 201.57(c)(9)(i) 至 (iii) 所述的妊娠和哺乳期说明书最终规则(PLLR)内容和格式的要求,而不论参照药是否必须符合这些要求^[4]。

3 对生物类似药说明书内容的具体建议,

生物类似药说明书应纳入参照药说明书的相关数据和信息,并适当修改,如本指导原则第 4 节和第 5 节所述,应纳入生物类似药说明书的参照药说明书的相关数据和信息,将取决于申请人是为生物类似药寻求参照药所有使用条件(如,适应症、给药方案)的许可,还是寻求少于参照药的所有使用条件。

在基于参照药说明书的生物类似药说明书的一些项目,应预先考虑其文本将与参照药说明书的相应文本相似,基于参照药的文本不必与参照药说明书完全相同,并应反映安全和有效使用该生物类似药所需的现有信息。生物类似药和参照药说明书之间的某些差异可能是适当的。例如,符合 PLR 和/或 PLLR 的生物类似药说明书可能与参照药说明书不同,因为参照药说明书可能不需要符合生物类似药许可时的那些要求。此外,生物类似药说明书可包括针对了解其安全有效的使用所必需的

物类似药信息(包括给药方法、制剂、贮存或安全性信息)。这种信息可与参照药说明书的信息不同,因为它反映了生物类似药和参照药之间的差异,但这并不妨碍生物类似药的许可。

3.1 产品标识方法

产品标识方法取决于所提供的信息的背景。FDA 承认,本节概述的一般概念会有变化,因为产品标识方法将取决于具体的描述。本节中的说明性示例使用虚构的参照药 JUNEANT(replicamab-hjxf)和虚构的生物类似药 NEXSYMEO(replicamab-cznm)。

3.1.1 当推荐使用生物类似药名称时 生物类似药名称应该用于针对生物类似药或仅指生物类似药的说明书文本。如果生物类似药具有商品名称,则应在适当的部分使用商品名称(如 NEXSYMEO)。但是,如果没有商品名称,或提及原料药(如下文所述),则应使用生物类似药的专有名称(如 replicamab-cznm)。

生物类似药商品名称(或如果没有商品名称,其专有名称)应用于下列情况:描述的信息是针对生物类似药说明书的项目——包括但不限于下列项目:适应症及应用、用法用量、剂型和规格、性状以及如何供应/贮存和处理;预防、监测、处理或降低风险的指令性描述和建议(如,“在[不良反应]的患者中停用 NEXSYMEO”)——这种描述一般包括但不限于黑框警告、禁忌、警告和注意事项以及药物相互作用项目。

当提及原料药时,应使用生物类似药的专有名称。一个例子是在性状项目中使用生物类似药的专有名称。

3.1.2 当推荐使用参照药名称时 当在生物类似药说明书中描述来自参照药临床研究或数据时,应使用参照药的专有名称(如 replicamab-hjxf)。这些信息通常包括在不良反应(临床试验经验小节)和临床研究中,但不限于这些项目。

3.1.3 当推荐使用核心名称时 参照药的总体风险-效益状况与生物类似药相关,即使参照药说明书中包含特别严重的不良反应或其他风险,生物类似药在发许可证时可不报告。在风险同时适用于生物类似药和参照药的说明书项目(如,加框警告、禁忌症、警告和注意事项、不良反应(上市后经验小节)中,宜在参照药的核心名称之后加上“产品”一词[如 replicamab 产品],以表明安全使用该产品必然的风险或其他信息,既适用于生物类似药,也适

用于参照药(见本指导原则 第3.2节)。例如,在警告和注意事项中:参照药说明书描述为“JUNEANT 治疗增加各种器官系统和部位严重感染的风险,可导致住院或死亡。”而生物类似药说明书则描述为“replicamab 产品治疗增加各种器官系统和部位严重感染的风险,可导致住院或死亡。”

3.1.4 当推荐使用多种产品名称时 可能有适当地基于参照药说明书的文本应该使用多种产品标识方法,准确地传递信息。因此,生物类似药说明书所有文本,即使基于参照药的部分,都应仔细评估,以确定最合适的产品标识方法。在某些情况下,例如下面的例子,可以使用两种以上的方法:Replicamab 产品可引起肝毒性和急性肝衰竭,在 replicamab-hjxf 临床试验中,10% 患者 ALT 或 AST 高于正常人上限 3 倍以上,5% 进展为急性肝衰竭。在基线和 NEXSYMEO 治疗期间,每月评估血清转氨酶(ALT 和 AST)和胆红素……

3.2 内容介绍的方法

生物类似药说明书应针对其所寻求的使用条件(如,适应症、给药方案),并应与先前批准的参照药使用条件的用语一致。

当生物类似药申请人获得少于参照药所获许可的所有使用条件(例如,适应症、给药方案)的许可时,参照药说明书中与未被许可用于生物类似药的参照药使用条件相关的某些资料,通常不包括在生物类似药说明书中^[5]。然而,在某些情况下,可能有必要包括以下内容:生物类似药说明书中有关该生物类似药未经许可的适应症的资料,以帮助确保安全使用(如,当参照药说明书中的安全性资料与其产品的使用有关,而不是针对某一特别许可的适应症时,或者当仅针对该生物类似药适应症的资料,无法轻易获得时)。以一种并不暗示该生物类似药被许可用于参照药的适应症或该生物类似药尚未被许可的用途的方式编写这类资料。在这种情况下,可能受到影响的说明书的具体项目,包括加框警告、禁忌症、警告和注意事项、不良反应、药物相互作用和特殊人群用药。

例如,对于警告和注意事项以及不良反应等项目,参照药说明书可汇总和分类,所批准的参照药所有适应症的所有临床试验的事件。如果生物类似药申请人不寻求参照药获得许可的所有适应症,则参照药说明书所描述的汇总数据,应以非特定适应症的方式,列入生物类似药说明书中。然而,凡涉及生物类似药申请人目前未寻求许可的适应症

的资料以及为确保生物类似药的安全使用,而包括的适应症的资料,均应修订,以避免暗示生物类药已获许可用于这些适应症。

3.3 生物类似药说明书具体项目的处理方法

3.3.1 处方信息要点(Highlights) (1)美国首次批准时间:“要点”部分的美国首次批准时间是该生物类似药获得许可的年份。(2)生物相似性的描述:FDA建议,在“要点”部分紧接美国首次批准时间的下面一行,列入该产品与参照药具有生物相似性的描述。应该如下描述:[生物类似药的商品名称(生物类似药专有名称)]与[参照药的商品名称(参照药专有名称)]具有生物相似性*。星号应作为“生物相似性”一词后,插入的脚注符号出现。

例如,对于虚构的产品NEXSYMEO,应该如下描述:NEXSYMEO(Copicamab - cznm)与JUNEXANT(Copicamab-hjxf)具有生物相似性*。脚注应出现在要点部分的末尾(而在修订日期之上),并做如下说明:*生物相似指的是,根据证明与FDA批准的生物制品(称为,参照药)高度相似的数据批准的生物制品,并且生物类似药与参照药之间没有临床意义的差别。已证明[生物类似药商品名称]的生物相似性,适用于完整处方资料中所描述的使用条件(如,适应症、给药方案)、规格、剂型和给药途径。

3.3.2 适应症和应用 适应症和应用项目的资料应针对生物类似药被许可的适应症,应与先前批准的参照药的资料一致。生物类似药说明书应包括参照药说明书中与生物类似药适应症相关的使用限制的资料(见本文第3.2节关于涉及生物类似药申请人未寻求许可的适应症资料的建议)。

3.3.3 不良反应项目的免疫原性 治疗性蛋白质产品的免疫原性资料,通常置于不良反应项目标题为免疫原性的小项中。为了帮助医疗人员理解该信息的意义,应在基于参照药说明书的免疫原性数据之前,列入下列或类似的描述,作为该小项的第一段:与所有治疗性蛋白质一样,可能有免疫原性。抗体形成的检测特别依赖于检测的敏感性和特异性。此外,在检测中所观察到的抗体(包括中和抗体)阳性检出率可能受数种因素影响,包括检测方法、样本处理、样本收集时间、合用药物以及潜在疾病。鉴于这些原因,在下述研究中抗体检出率与其他研究或其他[核心名称]产品比较可能产生误导。

4 FDA批准的患者用说明书

如果需要“用药指南”,申请人必须遵守现有生

物类似药说明书“用药指南”规定。如果FDA批准的参照药患者用说明书包括“患者用药须知”,申请人应为生物类似药起草该生物类似药的“患者用药须知”,纳入参照药“患者用药须知”的相关资料,并适当修改。

如果FDA批准的参照药患者用说明书包括“使用说明(IFU)”,则提出的生物类似药的IFU应该编入参照药IFU的相关资料,并以类似的方式呈现其资料。如果这样的话,建议的IFU可不同于参照药的IFU,例如,为准确地描述生物类似药,有必要修改文字或图像。如果提出除准确地描述生物类似药必要修改之外的其他修改,申请人应与FDA讨论拟议的修改,包括此类修改是否合适,以及支持此类修改的追加数据是否合理。此外,如果有计划进行人体因素研究,而且申请人拟提交方案,供FDA审查,那么当提交人体因素研究方案,供FDA审查时,申请人应查找FDA提交IFU的输入端。对提出的产品说明书的全面和最终的评价(包括IFU)将出现在计划的351(k)申请的结果中,并可通过提交的任何人体因素研究结果或申请中包含的其他相关数据评价而告知。

5 生物类似药说明书的修订

5.1 安全性信息的更新

在生物制品的生命周期中,可能需要修改说明书,以提供安全和有效使用所需的最新信息。随着参照药和生物类似药更加广泛或在不同条件下使用,可能出现新的信息。这可能包括新的风险或已知风险的新信息。生物类似药的申请书持有人必须遵守关于不良经验评价、报告和记录保存的适用要求(见21 CFR 600.80)。

当有新的信息导致说明书的信息不准确、错误或误导时,申请书持有人必须按照21 CFR 601.12.18,采取步骤改变其产品说明书的内容。所有生物制品上市申请书持有人一直有义务确保其说明书是准确和最新的。在违反“联邦食品、药品和化妆品法”(FD&C Act)中,当其说明书是错误的或误导的;未提供足够的使用说明和充分警告;或规定、建议或提示对健康有害的剂量、给药方式、给药次数或使用持续时间,则该生物制品为违标药[见21 U.S.C.331(a)至(b)和352(a)、(f)和(j)]。

5.2 追加使用条件

FDA认识到,在下列情况下,生物类似药申请书持有人,可关注在产品获得许可证之后寻求追加使用条件的许可证:生物类似药申请人最初获得少

于参照药被许可的所有使用条件的许可证,并且正在寻求一个或多个参照药获准的其余使用条件;参照药生物制品许可证申请书(BLA)持有人在生物类似药原许可证之后,又获得了新的参照药使用条件的许可证。

在这些情况下,生物类似药申请人可通过提交关于351(k)申请的优先批准的补充资料,寻求追加参照药使用条件的许可证,其补充资料包含必要的数据和信息,其中含有为包括所寻求的追加使用条件而修订的说明书草案。要获得更多关于如何支持生物类似药追加参照药使用条件的许可证的更多信息,请查阅FDA网站上关于生物类似药开发的指导原则文件。

6 如何提交初始和修订的说明书

为生物类似药说明书提交新的BLAs和补充资料应包括下列内容:起草生物类似药说明书所用的参照药说明书的清洁版本;建议的生物类似药说明书的跟踪变化和注释版本,解释与参照药说明书的差异;拟议的生物类似药说明书的清洁版本

7 可互换的产品

关于可互换产品说明书的任何具体建议,包括与本文第3.3.1.b节所述与生物相似性描述类似的任何互换性描述,将在今后的指导原则中提供。

8 结语

FDA“供企业用生物类似药说明书指导原则”指出,起草生物类似药说明书的一般原则是,生物类似药说明书应包含参照药说明书的相关数据和信息并作适当修改。一般不包括支持生物相似性的生物类似药临床研究的信息和数据。但可包括为安全有效的使用所必需的生物类似药的信息。生物类似药说明书必须符合PLR和PLLR的内容和格式要求,而不论参照药是否符合这些要求。该指导原则还针对生物类似药说明书的内容提出了许多具体建议,例如,适应症和应用项目的资料应针对生物类似药被许可的适应症,并应与先前批准的参照药的资料一致;生物类似药说明书应包括参照药说明书中与生物类似药适应症相关的使用限制的资料;治疗性蛋白质产品的免疫原性资料应置于不良反应项下,并在参照药说明书的免疫原性数据之前,规定有固定的描述。还特别强调,在生物制品的生命周期中,当有新的信息导致说明书的信息不准确、错误或误导时,必须修改说明书的内容,确

保其说明书是准确和最新的,否则可成为违标药。

我国国家药品监督管理局为规范生物类似药的研发与评价,于2015年发布了“生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)”^[6]。该指导原则规定“说明书应符合国家相关规定的要求,原则上内容应与参照药相同,包括适应症、用法用量、安全性信息等。当批准的适应症少于参照药时,可省略相关信息。说明书中应描述候选药所开展的临床试验的关键数据。”这只是对生物类似药说明书的原则要求。而我国还没有专门针对生物类似药说明书的指导原则。本文介绍的FDA指导原则对撰写和阅读生物类似药说明书有重要参考价值。也对生物类似药说明书的监管有启示。

参考文献

- [1] FDA. Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry [EB / OL]. (2018-07-18) [2018-09-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM493439.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products [EB / OL]. (1998-05-14) [2018-09-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072008.pdf>.
- [3] FDA. Physician Labeling Rule Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products [EB/OL]. (2006-01-24)[2018-09-15]. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/lawsactsandrules/ucm084159.htm>.
- [4] FDA. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry Draft Guidance [EB / OL]. (2014-12-03) [2018-09-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [5] FDA. Q. I. 7 in the guidance for industry Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [EB / OL]. (2015-04-28) [2018-09-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>.
- [6] 国家药品监督管理局. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-02-28)[2018-09-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=243>.