

## 刍议美国生物类似药行动计划

黄文慧<sup>1</sup>, 董江萍<sup>2\*</sup>

1. 江西省赣州市食品药品监督管理局, 江西 赣州 341001
2. 国家食品药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

**摘要:** 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比制剂具有相似性的治疗性生物制品。结合美国、欧盟、日本和世界卫生组织对生物类似药研发及监管思路, 重点介绍了2018年度美国食品药品监督管理局发布的《生物类似药行动计划——简介和概述: 创新与竞争间的平衡》, 以期对我国生物类似药监管政策的制定提供借鉴。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 生物类似药; 生物类似药行动计划; 药品监管

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0185-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.030

## Discussion on FDA's Biosimilar Action Plan

HUANG Wenhui<sup>1</sup>, DONG Jiangping<sup>2</sup>

1. Ganzhou Food and Drug Administration, Ganzhou 341001, China
2. Center for Food and Drug Inspection of CFDA, Beijing 100044, China

**Abstract:** A biosimilar product is a biological product based on a showing that it is highly similar to an approved biological product, known as a reference product, and has no clinically meaningful differences in terms of safety and effectiveness from the reference product. In this paper, the US, EU, Japan and the World Health Organization's thoughts on the research, development and supervision of biosimilar are reviewed. And then we focused on the U.S. Food and Drug Administration's Biosimilar Action Plan — Introduction and Overview: Balancing Innovation and Competition, in order to provide references for the formulation of regulatory policies for biosimila in China.

**Key words:** FDA; biosimilar; Biosimilar Action Plan; drug regulation

自1982年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首个通过重组DNA技术开发的人源化胰岛素以来,生物制品已成为许多严重威胁人的生命疾病治疗重要的选择<sup>[1]</sup>。随着原研生物技术药物专利的陆续到期,生物类似药的研发成为国际制药行业研究的热点。为推动生物制药领域健康有序发展,同时满足公众用药的可及性,美国、欧盟、日本、韩国等国家和地区的药品监管机构不断推进生物类似药的政策体系的构建,并逐步完善生物类似药监管的政策和技术指南体系。

美国作为全球生物技术产业最集中、发达、创新生物产品最多的国家,FDA为进一步加快生物制品仿制药的上市进程,2018年7月18日于发布了《生物类似药行动计划(BAP)——简介和概述:创新

与竞争间的平衡》<sup>[1]</sup>,旨在维持鼓励和激励药品创新与促进公众健康市场竞争环境之间的平衡,同时将其作为FDA提升和保护公共卫生使命的措施。本文结合生物类似药研发及监管背景,重点介绍此行动计划主要内容,以期对我国生物类似药监管政策的制定提供借鉴。

### 1 生物类似药的国际监管背景

主要介绍欧盟、日本、世界卫生组织、美国对生物类似药的监管情况。

#### 1.1 欧盟

在生物类似药监管领域,欧盟率先开展了监管工作,处于国际领先地位。在2001年的“欧盟指令2001/83/EC”中就提出了生物类似药的申报要求2004年欧盟药品局(European Medicines Agency,

收稿日期: 2018-10-10

第一作者: 黄文慧(1993—),女,硕士研究生。Tel: 18810522580 E-mail: huang19940703@163.com

\*通信作者: 董江萍,女,主任药师,从事药品研发、注册管理、监管检查政策研究。Tel: (010)68441997

EMA)颁布了全球首部《生物类似药指南》(Guideline on Similar Biological Medicinal Products),2005年正式生效。阐明了生物类似药技术审评的总体要求,必须通过可比性研究证明其与参比制剂在质量、安全性和有效性等方面“高度相似”。随后EMA对该指南的实施效果进行了持续评估并多次修订完善。并于2006年批准首个生物类似药<sup>[2]</sup>。

欧盟生物类似药法规指导原则分为3类:生物类似药的定义原则;生物类似药质量、安全和功效评价原则和针对产品类型特异性指导原则。欧盟生物类似药监管要求生物类似药必须对质量、安全、功效进行比较性研究,证实与原创药参比制剂具有相似性,以降低生产制造过程改变导致的不确定性<sup>[3]</sup>。

## 1.2 日本

2009年,日本药品和医疗器械局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)发布了4项涉及生物类似药研发注册、审评审批、药物命名等方面的指导文件,其主要内容与欧盟生物类似药指导原则相似<sup>[4]</sup>。

## 1.3 世界卫生组织

世界卫生组织(WHO)为协调各成员国之间在生物类似药评价和管理办法方面达成一致,借鉴欧盟经验,成立专门的工作组并举办多次磋商和学术研讨,2009年9月正式发布《治疗性生物制品相似物评价指导原则》,是全球公认的生物类似药审批及上市的指导原则<sup>[5]</sup>。

## 1.4 美国

2010年实施《生物制品价格竞争与创新法案》(BPCI Act),建立了生物类似药简化申报途径(351K),FDA还发布了9个生物类似药的技术指南,内容涵盖BPCI Act的政策解读、证明生物类似的总体考虑、药学和临床药理学的考虑等<sup>[6]</sup>。该简化途径允许生产商部分依靠FDA先前对参比制剂的安全性和有效性的判定来寻求生物类似药或可互换产品的批准。美国对生物类似药的审评严格,成立了生物类似药专家委员会,要求进行全面的药理学相似、临床等效的对比研究。从2014年批准第一个生物类似药至今,FDA共批准12个生物类似药。

2018年7月,FDA发布了《生物类似药行动计划(BAP)——简介和概述:创新与竞争间的平衡》。该行动计划分为6个部分,主要内容包括:(1)计划出台的背景及意义;(2)FDA正采取的关键行

动;(3)生物制品和生物类似药:确保获得安全有效的选择;(4)根据BPCI Act证明生物类似性;(5)BAP的4个关键要素;(6)对计划的小结及展望。

## 2 生物类似药行动计划(BAP)

### 2.1 计划出台的背景及意义

生物类似药行动计划(BAP)阐明了行动计划出台的初衷:基于患者的需求和百年监管的实践,FDA认为其在帮助确保美国在医疗创新领域的主要领导地位、促进充分且适时的市场竞争,以加强患者可及性、减少患者和医疗保健系统的成本负担方面均发挥重要作用。监管机构促进创新和实现产品可及性之间的平衡,需依法制定监管政策和措施。

针对当前美国生物类似药发展缓慢,监管机构必须要通过积极制定促进生物类似药的发展政策以降低医疗成本,包括提高研发和审批效率、加强审评机构和申请人的沟通交流等措施推动生物类似药的开发。例如,制定创新产品市场独占期机制;设计高效、可预期的、基于科学决策的药物审评途径;高效地批准更低成本的仿制药和生物类似药替代品营造具有竞争性的行业生态。

因此,随着前沿创新药的发展,安全有效的新产品的研发可以扩大治疗选择,解决尚未满足的医疗需求,与此同时,患者使用的创新产品类型也在发生变化。如抗体药物和其他治疗性生物制品的使用取得了越来越多的重大进展。创新药的专利或独占期失效后,若后续产品(follow-on products)上市,该产品的价格会急剧下降,这潜在降低了患者和支付方的成本,同时也扩大了创新药的可及性。

### 2.2 FDA已采取的主要措施

BAP清晰地表达了FDA近年来对促进生物类似药竞争已采取的11项有效的措施:

(1)在审评审批环节,设计和采用了新的审评审批工具。例如为提高FDA审评的效率,增进FDA对这些产品评价信息的公开,专门制定了生物类似药上市许可申请标准化的技术审评模板。

(2)为生物类似药的研发者提供评价工具和与工具相关的信息资源,使生物类似药研发更高效。例如:药代动力学和药效学响应与临床表现相关性评价的计算机模型、模拟的评价工具等。

(3)完善生物类似药参比制剂目录集(即紫皮书Purple Book),全面收录已批准上市的更多生物制品的相关信息,包括与参比制剂市场独占相关的

信息。

(4) 开创与国外监管机构的数据或证据的共享机制。允许生物类似药申请中使用非美国许可的对照药品的某些研究数据或证据。

(5) 专门成立治疗用生物制品和生物类似药办公室。该办公室可以加强对依据生物类似药使用者付费法案开展的相关活动全面协调,在快速回应各方关切,实现高效的运营和政策制定提供支持。

(6) 加大生物类似药的培训与宣传活动,扩大生物类似药的推广。如给医疗保健专业人员提供知识培训;发布生物类似药介绍的系列视频。

(7) 发布指导生物类似药说明书的制定或修订的指南文件,明确申请人在药品说明书文件中应包含的数据和信息。

(8) 明确原研药和生物类似药可互换性研究的技术标准,如发布最终或修订的指南草案。

(9) 提供证明生物类似的明确且灵活的评估产品结构和功能的分析方法。如发布修订的数据分析方法(包括统计方法)使用指南草案。

(10) 提供产品质量和生产工艺评价的标准。如明确关键产品质量属性指标,以及减少所需参比制剂批次的方法。

(11) 广泛收集公众的意见和建议,建立公众建议档案。通过听证会加强与公众对话,并设立公众建议的卷宗。就生物类似药行动计划实施,FDA应考虑采取哪些其他的政策措施听取公众建议。

### 2.3 确保安全有效的生物制品和生物类似药可及性的考虑

FDA认为生物制品已成为严重疾病患者越来越重要的治疗选择,如:癌症、类风湿关节炎、糖尿病和多发性硬化症。当前,由于科学界对复杂慢性疾病调节机制和降低第一代生物制品严重副反应的研究水平都有所提高,生物制品能够为患者提供越来越安全和有效的治疗。然而,这些产品的研发成本持续增加,其在美国药品支出中的份额也持续增加。尽管药品价格非属FDA的监管范畴,但FDA在最大限度地减少研发时间和成本、促进有效竞争等方面可以发挥重要作用,从而改善安全、有效的生物制品和生物类似物的可及性水平。

目前FDA的关注点有如下3个方面:

(1) FDA的BPCI Act于2010年生效实施,平衡了创新和消费者利益的关系。当参比制剂为FDA许可的产品时,申请人可根据该法案通过简略审批途径申报生物类似药。

(2) 大多数化学药品有确定结构特征,而与之相比,大多数生物制品是复杂的蛋白质或活细胞的其他副产物,其安全性和有效性可能受生产、包装或储存(即温度变化)过程的微小变化影响。FDA的生物类似药评估标准将继续整合新的工具以评估生物类似药相对于参比制剂的结构和功能特性。

(3) FDA将继续寻找解决的方法,防止参比制剂生产商不正当阻止生物类似药上市的行为。

因此,FDA认为相关促进和防范措施,一方面可保证未来符合批准标准的生物类似药通过降低临床的治疗成本和规模生产来提高生物制品的可及性。另一方面通过增加治疗的选择,增进生物制品市场的良性竞争,同时不影响对创新的激励效果。

### 2.4 实施BPCI法案证明生物类似性的相关措施

根据BPCI Act,FDA实施了生物类似药和可替代产品的简略审批途径。该简略途径允许生产商使用已批准参比制剂的部分安全性和有效性数据进行生物类似药或可替代产品的申报。生产商通常不需要进行昂贵且冗长的临床试验来证明安全性和有效性,但是必须证明其产品与FDA批准的参比制剂相比具有生物类似性或可替代性。

为平衡简略申请途径下生物类似药和可互换产品的研发和审批,BPCI Act对研发创新型新产品采取鼓励措施,同时还为部分生物制品生产商提供独占期。在参比制剂首次获得许可之日起12年内,FDA不予批准生物类似药或可替代产品的申请。

(1) 设立治疗性生物制品和生物类似药工作组(Therapeutic Biologics and Biosimilars Staff, TBBS),对生物类似药和可替代产品的研发和批准进行政策制定和一致性的技术审评。TBBS与FDA药品评价与研究中心(CDER)的其他办公室和部门协调管理生物类似药和可替代产品的研发和批准。

(2) 制定生物类似药产品研发(Biosimilar Product Development, BPD)计划,以促进生物类似药和可替代产品的快速发展。通过参加此计划,FDA向生产商提供详细且基于特定产品的建议。截至2018年7月1日,共有68个生物类似药和可替代产品研发项目参加了BPD计划。

(3) 优先向利益相关方分享监管信息。FDA关于监管信息分享的政策和建议指南的基础上,还发布紫皮书,提供获批生物制品的信息,包括独占期以及产品与参比制剂相比是否具有生物类似性或可替代性的信息。

## 2.5 BAP实施的关键要素

FDA认为当前是生物类似药市场兴起的关键时期。预计未来几年批准的生物类似药和可互换产品的数量将继续增加。FDA确定了BAP实施的4个关键要素。

(1)继续提高生物类似药和可替代产品的研发效率和审评效率。具体措施如:开发生物制品许可证申请(Biologics license applications, BLAs)专门的审评模板。标准化格式化的审评,旨在简化FDA审评流程,并公开相关的评估信息。

计划在将治疗用生物制品(TBBS)移交新成立的治疗性生物制品和生物类似药办公室(OTBB)管理。

为了继续做好CDER内部的协调工作,并支持矩阵式审评流程,CDER在关键的学科审评部门中都设立了生物类似药副主任职位。这些人员在各自的审评学科内提供具有针对性的观点,以提高生物类似药和可替代产品研发和批准的效率和一致性。

FDA还将开发信息资源和工具,帮助申请人使用最先进的技术研发高质量的生物类似药和可替代产品。

(2)继续明晰生物类似药产品研发的科学和监管要求。具体措施如:FDA为了进一步阐明生物类似药和可替代产品的监管路径,将尽快起草新的指南,内容涉及参比制剂的独占期、“视同许可”条款的实施、类似性的分析统计方法、工艺和上市后变更等。

FDA将为生物类似药申请人提供更多明确的信息,就提交文件的撰写制定指南。例如,当参比制剂的某个适应症受专利保护无法申请时,申请人该如何申请较参比制剂少的适应症。

FDA正在制定相关规则,以解释BPCI法案中“生物制品”的定义,为申请人提供更加清晰和可预测的审批途径。

FDA正在评估生物制品许可申请提交和审评的相关法规,以明确法规的适用范围。

FDA正在起草加强版的紫皮书,以提供获批生物制品的及时、易于使用的信息、参比制剂独占期及新批准或撤销的BLAs的信息。

FDA正在努力加强与欧洲、日本和加拿大监管部门的合作,与各国共享监管经验,支持生物类似药进入全球市场。同时,FDA也正在探索数据共享协议,以更好地了解生物类似药在实际应用中的安

全性和有效性。在某些情况下,也有助于使用非美国批准的参比制剂的研究数据支持申报。

FDA将收集现有的数据,包括FAERS、Sentinel信息,以及与私人保险公司、医疗保险和医疗补助服务中心等合作,用来支持安全性评估和生物类似药的合理使用。

(3)加强与患者、临床医生和支付方对生物类似药的有效沟通。具体措施如:开展生物类似药教育和宣传活动全面更新FDA的生物类似药网页,以加强医疗保健专业人员和其他利益相关方对生物类似药和可替代产品的理解;开发一些工具,用来帮助专业协会和利益相关组织内部分享生物类似药的信息。开发更多的视频资源,解释关于生物类似药和可替代产品的一些重要概念;针对医疗保健专业人员计划举办第二届网络研讨会,讨论与生物类似药和可替代产品的标签和处方相关的信息;还计划针对业界感兴趣的专题举办网络研讨会;为了进一步与利益相关方沟通,解决知识鸿沟,鼓励利益相关方使用FDA生物类似药网站和资源,2018年4月,FDA在Reddit网站举办了AMA(Ask Me Anything)论坛。

(4)支持市场竞争,减少试图规避FDA要求的博弈行为或其他不正当阻止竞争行为。具体措施如:FDA将明确对参比制剂独占期问题;采取行动以减少试图规避FDA要求的博弈行为,并将与联邦贸易委员会合作,以解决反竞争行为;将根据需要与立法者合作,消除可能导致独占期后延迟生物类似药上市的漏洞;FDA将依据“药品竞争行动计划”(DACP)里的原则,对阻止生物类似药和可替代产品的研发和上市行为加快解决,包括拒绝出售研发所需的原研样品。

## 3 结语

自20世纪80年代以来,生物技术药物的陆续上市,其市场份额也不断攀升。但生物技术药研发投入大、风险高、耗时长,上市后的垄断性高价引发医疗卫生费用激增和药物可及性的问题,使得生物类似药的市场容量剧增<sup>[8]</sup>。

为增加生物类似药患者用药可及性,发达国家和地区监管机构基于临床需求、此类药物研发和评价特点等,就生物类似药科学监管的法律、法规和指导原则体系进行了广泛的探讨和实践,同时推进监管机构间生物类似药审评审批沟通交流机制和平台建立,推进高质量、安全、有效的生物类似药尽早上市应用,增加患者可及性。无疑,FDA的监

管研究和实践经验对我国生物类似药的监管具有良好的借鉴价值。

#### 参考文献

- [1] FDA. Biosimilars Action Plan: Balancing Innovation and Competition [EB/OL]. (2018-07-18) [2018-07-20]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>.
- [2] 陈永法, 伍琳. 欧盟生物类似药注册监管政策实施效果及启示 [J]. 中国新药杂志, 2016, 15(1): 7-12.
- [3] 范玉明, 王雅雯, 郑丽娥. 国内外生物类似药注册管理概述及启示 [J]. 中国药事, 2016, 30(4): 309-320.
- [4] 陈永法, 卞云云, 伍琳. 日本生物类似药注册监管政策绩效评价研究及启示 [J]. 中国卫生政策研究, 2016, 9(12): 50-55.
- [5] 韦薇, 白玉, 尹红章. WHO"生物类似药"质量研究相关指导原则的解析 [J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(6): 868-872.
- [6] 萧惠来. FDA对生物类似药临床药理学生物相似性研究的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 586-592.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-02-28) [2018-08-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.
- [8] 陈永法, 王翠玲, 伍琳. 美国生物类似药研发与上市制度及对我国的启示 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(10): 1333-1338.