

生物类似药研发相关问题问与答

发布日期：20190731

自2015年2月原国家食品药品监督管理总局发布《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》以来，截至目前国内已有多个治疗用生物制品按生物类似药申报，并已有产品获准上市。随着国内生物类似药研发的不断深入，相关研究单位通过沟通交流咨询的生物类似药相关技术问题也显著增多。经过系统梳理，现就比较集中和普遍的问题以及我们当前的考虑总结如下：

问题一、生物类似药的适用范围？

答：适用于结构和功能明确的治疗用重组蛋白质制品。候选药物的氨基酸序列原则上应与参照药相同。建议使用与参照药类似的宿主细胞和表达体系，因为不同的细胞类型会影响翻译后修饰的模式，如糖基化等。

如果使用不同于参照药的表达体系，需进行充分的药学比对研究证明所表达的蛋白具有相同的氨基酸序列、相当的高级结构和翻译后修饰以及生物学活性；如果生物类似药候选药与参照药进行药学比较后，发现二者之间翻译后修饰程度和类型上有差异，还须对安全性和有效性潜在的影响进行论证。如果候选药采用新的表达系统，通常会增加糖基化模式的差异和新的工艺相关杂质，还应考虑对临床免疫原性的影响问题。

问题二、生物类似药的整体研发策略？

答：类似药研发的总体思路是以比对试验证明其与参照药的相似性为基础，支持其安全、有效和质量可控。应采用逐步递进的顺序，分阶段开展药学、非临床、临床比对试验。

完成前期药学和非临床比对研究后，建议申办方与中心开展pre-IND沟通交流，明确后续的研究内容和研究设计。建议临床研究阶段应先行PK比对研究，在完成PK研究后建议与中心进行沟通交流，经初步评估具有PK等效性后，再开展头对头的疗效和安全性比对研究。

问题三、参照药的选择和来源？

答：参照药应选择在国内上市销售的原研药，研发过程中各阶段所使用的参照药，应尽可能使用相同产地来源的产品。

对不能通过商业途径在国内获得的，可以考虑其他合适的途径，但应增加不同来源参照药的桥接比对研究或提供不同来源参照药之间可比的证据，同时关注原液的来源。

申请人应尽可能选择已在我国获批进口注册或临床试验的原研药作为生物类似药临床试验用参照药。为保护受试者安全，对申请人拟选择与在我国获批进口注册或临床试验产地不一致的同一企业的原研药品作为参照药的，在临床试验开始前，应提供不同产地原研药之间可比的证据或按照我国药品监管部门关于生物类似药研究与评价的相关技术指导原则要求，开展不同产地原研药品的比对研究并证明二者可比后，以补充申请方式提交国家药监局药品审评中心。待国家药监局药品审评中心审评认可后，申请人方可将未获批产地的原研药用于临床试验。申请人在研发的各个阶段开展相似性比较研究所选择的参照药应为同一产地产品。

问题四、免疫原性比对试验的一般考虑？

答：建议申办方在所有临床研究（包括人体PK或PD研究）中收集全部受试者免疫原性的数据。

根据不同产品的免疫原性特征设定合理的取样时间点和随访期限，需考虑疗程的持续时间、制剂药代动力学特征以及体液免疫反应的发生时间等因素。建议结合具体品种与CDE进行讨论。

生物类似药和参照药间任何的免疫应答差异都应引起重视，并结合具体情况分析导致差异的原因、对有效性及安全性的影响等。

问题五、如何确定生物类似药临床比对的等效性界值？

答：生物类似药临床疗效比较研究中，需要合理选择比值或差值作为主要终点指标的效应量。等效性界值一般基于原研产品疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。原研产品的疗效通常依据于原研产品与标准治疗（或安慰剂）随机对照优效性研究的Meta分析结果。纳入Meta分析文献的选择、分析结果的利用等需要综合考虑目标适应症国内外临床实践、种族差异、样本量可行性等因素。

问题六、生物类似药适应症的外推需考虑哪些方面？

答：参照药已在国内获批多个适应症的，如果候选药通过比对研究证实了与参照药临床相似，可以考虑外推至参照药的其他适应症。适应症外推需根据品种特点和相似性研究数据的充分性个案化考虑。

外推的适应症，应当是临床相关的病理机制和/或有关受体相同，且作用机理以及靶点相同的；临床比对试验中，选择了合适的适应症，并对外推适应症的安全性和免疫原性进行了充分的评估。

申请人须提供充分的科学证据以支持适应症外推的申请。

问题七、与参照药进口说明书相比，生物类似药说明书撰写的注意事项？

答：生物类似药说明书的撰写应当以不影响临床使用和有利于上市后安全性监测为基本考虑。

目前，建议在说明书首页页眉添加，例如：“类似药商品名（XYZ单抗）是参照药商品名（XYZ单抗）的生物类似药”；首页页脚添加生物类似药的定义：“生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似，并且没有临床意义上的差异。本品说明书与原研产品说明书保持一致。”

生物类似药说明书中的临床试验数据应体现有效性和安全性，而不是体现相似性。生物类似药说明书中名称的使用需注意参照药商品名、类似药商品名与通用名的差别。在引用参照药临床研究数据时，建议使用参照药的通用名而非商品名。