

# 美国化学药品治疗等效性评价体系的简介及启示

张辉<sup>1</sup>, 赵建中<sup>2</sup>, 郭志鑫<sup>2\*</sup> (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要** 目的: 介绍美国《治疗等效性评价行业指南》的最新内容, 梳理仿制药与原研药品治疗等效性的考量因素, 以期为我国仿制药研发前参比制剂的选择提供借鉴。方法: 通过阐述《联邦食品、药品和化妆品法案》中批准的多源处方药等效性类别及美国药品橙皮书中等效性药品的标记方式, 分析橙皮书中等效性评估体系的认定原则和动态管理模式, 为我国仿制药参比制剂的确定及管理提供借鉴。结果与结论: 美国化学仿制药治疗等效性的判定原则以及治疗等效性代码在橙皮书中的使用, 为我国化学仿制药研发中参比制剂的选择、治疗等效性评估及参比制剂的管理模式提供了借鉴。

**关键词:** 化学药品; 治疗等效性; 评价; 参比制剂; 启示

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0843-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.014

## Introduction and Enlightenment of the Evaluation System of Therapeutic Equivalence in the United States

Zhang Hui<sup>1</sup>, Zhao Jianzhong<sup>2</sup>, Guo Zhixin<sup>2\*</sup> (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**Abstract Objective:** In order to provide references for the selection of reference medical products before the development of generic drugs in China, this paper introduces the latest content of “Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry” in the United States, and sorts out the factors to consider the equivalence of generic drugs and original drugs treatments. **Methods:** By introducing the equivalence categories of multi-source prescription drugs approved under the Federal Food, Drug, and Cosmetics Act (FD&C Act) and the labeling of equivalent drugs in the US drug orange book, the identification principle and dynamic management mode of the equivalence evaluation system in the U.S. FDA Orange Book, were analyzed in order to provide ideas for the determination and management of reference medical products of generic drugs in China. **Results and Conclusion:** Judgment principle of therapeutic equivalence of chemical generic drugs in the United States and using the therapeutic equivalence code in the Orange Book, it provides reference for the selection, therapeutic equivalence evaluation and management mode of reference medical products in the development of chemical generic drugs in China.

**Keywords:** chemical drugs; therapeutic equivalence; evaluation; reference medical products; inspiration

在美国,随着患者的医疗需求及医疗保健部门对仿制药使用的鼓励,仿制药成为患者治疗用药的选择之一。历史上曾因缺乏合理有效的监管,导致仿制药质量参差不齐,部分仿制药的药效与原研药相比存在较大的差异。如何实现仿制药与原研药的治疗等效,成为原研药可靠的临床替代,也曾经是美国药品监管部门亟需解决的难题。本文通过对美国仿制药发展历史的梳理,发现美国的仿制药监管和临床替代也是在摸索中发展,通过不断完善,逐渐建立了相对科学的监管模式。在化学仿制药的发展进程中,两部法典起到了关键性的作用:一是众所周知的小儿磺胺酞剂死亡事件促使美国国会于1938年通过了《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)<sup>[1]</sup>,其作为美国的基本食品药品法,经多次修订,至今仍然发挥着不可替代的效用;二是1984年颁布的《药品价格竞争与专利期补偿法案》(Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, Hatch-Waxman Amendments),法案允许食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准已上市原研药的仿制药申请,简化了仿制药的审批程序,仿制药申请人仅需向FDA提供数据,证明该仿制药与参比制剂药学、生物学等效即可,无需为证明其安全有效而进行重复研究,称为简化新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA)。这一法案的出台,加快了低成本仿制药的供应,也有效地解决了临床可及性。

FD&C法案确立了关于药品上市的法规505(b)(2)和505(j)批准途径,并在此基础上逐步建立了药物治疗等效性评估体系,治疗等效性的评估的基础以代码字母的形式呈现,评估思路是FDA对橙皮书中公布的根据FD&C法案第505条目录批准的多源处方药产品认定标准的具体应用<sup>[2-4]</sup>。

本文通过详细介绍在药品橙皮书框架下,美国FDA对原研药品及仿制药治疗等效性的评价方式和管理制度,治疗等效性代码的分配,以及等效性评估系统的具体实施,分析如何在药学等效、生物学等效的基础上,最终以是否治疗等效来判断参比制剂选择的合理性,为我国仿制药在参比制剂选择过程中如何把握治疗等效的科学思路提供依据,最终为完善我国参比制剂的动态管理提供借鉴。

## 1 治疗等效性评价(Therapeutic Equivalence Evaluation, TE)行业指南的简介

20世纪70年代,为控制日益上涨的医疗费用并使之有效使用,美国通过了鼓励使用仿制药的相关法律,对应出台了一系列原研药替代目录。随着仿制药研发技术的不断发展,为完善行业规章制度,1980年FDA发布了第一版《具有治疗等效性的已批准药品目录》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation),通常被称为橙皮书(Orange Book)<sup>[2-4]</sup>。《药品价格竞争与专利期补偿法案》(Hatch-Waxman Amendments)要求FDA开始公布所有已上市药品、非处方药和处方药的最新清单,并以清单为基础对橙皮书进行动态修订,确保纳入橙皮书的药品安全、有效,但临时批准的药物不能纳入橙皮书<sup>[5]</sup>。在上述管理框架下不断完善对仿制药的认定和动态管理。2022年7月, FDA发布了《治疗等效性评价供企业用指导原则》(Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry)<sup>[4]</sup>,该原则通过科学合理的证据,采用适当的代码,及时有效地对仿制药进行认定,形成治疗等效性评价体系,既方便药品监管机构的监督检查,也可使医疗机构和患者受益,逐渐发展成为仿制药研发指南。

## 2 治疗等效性评价的基本原理

治疗等效性评价包括药学等效评价、生物等效评价以及在说明书规定的使用条件下临床疗效和安全性相同。药品只有符合药学等效性和生物等效性的法规标准,且安全性得到保证,才被认为在治疗上是等效的<sup>[4]</sup>。

### 2.1 药学等效性评价

药学等效是治疗等效的前提。判定仿制药与原研药是否药学等效,主要考察依据如下:

2.1.1 具有相同的剂型和给药途径;

2.1.2 含有等量的相同活性药物成分,即含有相同治疗性成分的同种盐或酯,如果剂型是需要贮存器或过量的改良释放剂型,或者残留可能变化的预充式注射器等形式,保证能够在相同的给药期内释放相同量的活性药物成分;

2.1.3 不一定含有相同的非活性成分,但符合相同的药典或其他适用的鉴别、规格、含量和纯度,包

括效价和含量均匀度（如适用）、崩解时限和/或溶出速率。

## 2.2 生物等效性评价

为达到治疗等效性，仿制药与原研药品还须同时具备生物等效性。“生物等效性”是指在适当的研究中，在相同的条件下以相同摩尔剂量给药时，药学等效物或药学替代产品中活性成分或活性基团在药物作用部位可用率和程度无显著差异。对不吸收入血的药品，申请人可以通过科学有效的测定来评估生物等效性，以反映活性成分或活性基团在作用部位的可用率和程度。FDA 颁布了关于证明生物等效性的法规，申请人可参考“根据ANDA提交的药物药代动力学终点的生物等效性研究”等指南开展研究<sup>[6-7]</sup>。

## 2.3 相同临床效果和安全性特征

若仿制药与原研药品符合药学等效和生物等效，还需在说明书规定的使用条件下给患者用药，方可预期具有相同的治疗效果和安全性特征。FDA对说明书进行评估，以确定药品在其使用条件下是否具有相同的临床效果和安全性特征。因此，说明书不同的药学等效产品可能不被认为治疗等效。

## 3 评价治疗等效性的产品及参比制剂的选择

FDA仅评价根据FD&C法案第505条目批准的某些药品的治疗等效性，包括：505（b）（1）、505（b）（2）新药申请（New Drug Applications, NDA）以及505（j）ANDA<sup>[8]</sup>。

### 3.1 NDA

NDA包括依据50（b）（1）和505（b）（2）两种途径的药品申请。独立的新药申请（Stand-alone NDA）是指依据FD&C法案第505（b）（1）节提交并根据505（c）获批的申请，其中提交的安全有效性报告是完全由申请人开展、或由申请人委托实施、或申请人有使用权的。505（b）（2）申请是根据FD&C法案第505（b）（1）节提交的NDA并根据505（c）批准，包含安全性和有效性研究的完整报告，其中有部分批准所需的信息不是由申请人开展的、或不是由申请人完成且申请人未获得引用或使用权的研究（例如，FDA对已批准药品的安全性和/或有效性的发现，已发表的文献）<sup>[9]</sup>。FDA通常拒绝与已批准药物完全重复的药品505（b）（2）申请，此类药品可根据FD&C法案第505（j）提出ANDA申请。

对于独立NDA，获批的药品通常被指定为参比制剂（Reference Listed Drug, RLD），仿制药申请人可以依据这些药品开发ANDA药品。FDA不会定期对505（b）（2）申请批准的每种产品进行治疗等效性评估。但公民可通过请愿程序向FDA请愿，以获得505（b）（2）申请中批准的药品的治疗等效性评级。在实际评估治疗等效性时，505（b）（2）申请中批准的产品与另一种上市药品之间，因存在差异可能很难得出治疗等效性的结论。这些差异包括，不同的活性成分或新的适应证、剂型、规格或给药途径，或某些处方的不同。与独立NDA一样，505（b）（2）申请中批准的药品通常被指定为RLD，仿制药申请人可依据这些药品开发ANDA药品。

### 3.2 ANDA

ANDA通常是根据FD&C法案第505（j）节申请的药品，该类药品是已批准RLD的仿制药。ANDA通常必须满足：（1）在活性成分、使用条件、给药途径、剂型、规格和说明书方面（可以有许可范围内的差异）与RLD相同；（2）与RLD生物等效。如符合法定要求，ANDA可参考FDA已批准的RLD安全性和有效性结论。FDA通常将独立NDA和505（b）（2）申请下批准的药品指定为RLD，但不会将ANDA申请下获批的药品指定为RLD，因为ANDA不包含其他NDA药品可以依赖的安全性与有效性的独立结论。

若拟申请ANDA的药品与RLD存在不同，如改变剂型、给药途径、规格或复方制剂中包括不会引起安全性或有效性问题的成分，可以选择“适用性请愿”（Suitability Petition）申请。ANDA申请者需要先向FDA提交“公民请愿书”（Citizen Petition）进行适用性请愿（21 CFR 10.25(a) & 10.30）。获得FDA批准性回复后，才可以引用原请愿和回复信中确定的参照药品提交ANDA申请。如果FDA否定了请愿申请，企业可以与FDA药品评价与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）相应部门沟通，对否定的内容提交复议，或转为505（b）途径（NDA）进行申报。

请愿性ANDA的批准依赖于作为适用性请愿基础的RLD的安全性和有效性结论，但与橙皮书目录中的RLD不具有治疗等效性，因为请愿性ANDA中允许的差异使得药品与其不具有药学等效性。

一般而言,除了请愿性ANDA中批准的药品外,FDA在ANDA下批准的药品与其RLD是治疗等效性的,因为ANDA批准的要求包括建立治疗等效性的数据和信息。因此,ANDA申请人不需要向FDA请求治疗等效性评估。

#### 4 治疗等效性编码系统的介绍

美国橙皮书为多来源处方药分配了等效性代码(TE代码),TE编码系统旨在帮助用户快速确定某一特定获批的药品是否被评价为与另一种已获批药学等效药品在治疗上等效。通常,代码的第一个字母表示FDA是否已确定某一获批药品与另一种药品是治疗等效性的,第二个字母提供基于FDA评估的进一步信息。橙皮书中还包括具有单一来源的产品(即该活性成分、剂型、给药途径和规格只有一种批准产品),但此类产品不包括治疗等效代码<sup>[4]</sup>。TE代码作为FDA对外传递药品治疗等效性评价结果的信息和其他监管信息的重要标识,对于公众、医药行业和医疗机构都具有十分重要的参考意义<sup>[10]</sup>。

### 5 讨论

#### 5.1 美国化学药品治疗等效性评价体系对当前仿制药一致性评价的借鉴作用

##### 5.1.1 治疗等效性应作为仿制药研发的核心

治疗等效性评价系统的完善对于仿制药的研发与申报至关重要。我国新修订《药品注册管理办法》(2020年)、《化学药品注册分类及申报资料要求》(2020年)等法规文件中规定:仿制药应当与参比制剂质量和疗效一致。美国橙皮书制订的初衷,也是基于仿制药治疗等效性评价的判定原则,通过对参比制剂的动态管理,为仿制药企业提供了具有疗效和安全保证的仿制药的研发标准。

仿制药研发选择参比制剂时,依据美国化学药品治疗等效性评价判定原则,参比制剂首选原研药品,在原研撤市或其他原因不可及的情况下,应在“治疗等效”的原则下,遴选国际公认品种为参比制剂。对于是否“治疗等效”的判定,国内可以借鉴美国的评价思路,一般对于可以通过生物等效性(Bioequivalence, BE)试验确认生物学等效的品种,在充分比较工艺处方、质量标准及稳定性等药学研究基础上,通过BE试验确保与参比制剂生物学等效;对于无法通过BE试验或方法学尚未建立的品种,通过开展验证性等临床试验来确保治

疗等效。最终以治疗等效为判定原则<sup>[11-16]</sup>。

治疗等效性为FDA确定的评价体系的核心指标:经批准药品首先是已证明生物等效及药理学等效,在说明书规定的条件下给予患者时,预期具有相同的临床疗效和安全性。近几年,我国仿制药一致性评价工作取得了很好的进展,但仍处于不断完善的过程。例如仿制药说明书的安全性信息滞后于RLD<sup>[17]</sup>;对于仿制药的治疗等效性评价尚未建立代码管理体系;说明书信息库需及时更新<sup>[18]</sup>。

##### 5.1.2 规范参比制剂管理的必要性

参比制剂作为仿制药研发的标杆,是确保仿制药质量的关键因素之一。美国FDA对于仿制药评价指定了用于药理学和等效性研究的参比制剂,同时对于参比制剂的选择提供了相应的指导和建议。我国化学仿制药参比制剂的遴选工作起步较晚,但随着参比制剂的发布及仿制药研发水平的提升,可逐步探讨参比制剂的规范性目录管理措施。

FDA橙皮书中的药品代码在实际应用中是动态变化的,有一些特殊的变化需要引起药品处方医师和药剂师的注意,以便做出专业判断和裁量。例如,RLD可能在获批后发生变化(例如用药间隔的变化),从而对FDA评价与该药品具有治疗等效性的仿制药的可替代性产生影响。FDA认为RLD的变化对治疗等效性产生了明显影响时,FDA将会变更该药品的其他仿制药的治疗等效性等级,除非这些仿制药制造商能够提供额外信息以保证其药品在该变化条件下仍具有等效性。这一点值得我国参比制剂目录后续借鉴。

#### 5.2 建立中国“橙皮书”的必要性

为贯彻中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号),国家食品药品监督管理局组织制定了《中国上市药品目录集》(简称中国“橙皮书”),收录具有安全性、有效性和质量可控的药品,并确定参比制剂和标准制剂。该目录集使用指南<sup>[18]</sup>明确列出了药品的活性成分、药品名称、规格、剂型、生产厂商等基本信息,附录包含专利等信息,索引帮助使用者检索信息。目录集实行动态管理,及时将新批准上市的药品纳入,将存在安全风险和因安全性、有效性原因撤市的药品调出。其基本的管理理念与美国橙皮书一致,但与美国橙皮书相比,对多源处方的药品并没有实行评

估代码管理。

目前,我国药品监管体系正在经历变革和发展,提供临床可替代的高质量仿制药符合当前的社会需求。但我国药品橙皮书设计的TE代码标记规则尚未应用于实践,且存在相当一部分参比制剂还没有在中国境内上市等现实情况,也是在实际工作中难以对TE代码进行准确标记的原因之一,成为仿制药对原研药替代的不确定因素。自2017年12月原国家食品药品监督管理总局发布《中国上市药品目录集》公告以来,现共有6614条,说明书5467条记录,尚不能满足我国仿制药研发和生产等行业发展需求,也关系到集采和医保控费的要求。随着进入目录集药品的增加,参照美国橙皮书的治疗等效性编码方式,建立适合我国国情的科学评估代码,结合实际评估中所遇到的问题,形成系统的行业规章制度,及时对仿制药的等效性进行科学认定,同时实现精准动态管理,将对我国化学仿制药的管理具有重大的现实意义。

### 5.3 美国化学药品治疗等效性评价体系对我国药品监管的借鉴意义

我国是仿制药生产大国,随着我国医药产业的快速发展以及公众用药需求的提高,药品质量和标准也在不断提高,但仍有部分仿制药质量与原研药品存在差距。治疗等效性编码系统是药品监管机构向外界传递药品治疗等效性评价结果信息和其他监管信息的重要标识,对于公众、医药行业和医疗机构都具有十分重要的参考意义。美国橙皮书中设置的TE编码,是根据原研药与仿制药间的药理学等效性和生物等效性的评价结果设置,是仿制药替代原研药的技术基础。一方面,通过建立治疗等效性编码的技术标准及评价程序后,橙皮书即可作为仿制药与原研药替代使用的官方标准,便于药剂师在使用中选择仿制药替代原研产品,从而促进仿制药替代原研药。从现实意义上看,治疗等效性评价代码的设置将为药品监管机构、医疗机构、公众带来极大便利。另一方面,通过药品治疗等效性评价,仿制药可以达到和原研药同等质量,理论上,具有相同质量的仿制药和原研药应享有相同的价格,这意味着原研药享有的远超过仿制药同类药品价格的优势地位将受到挑战。对于低价仿制药来说,通过治疗等效性评价提升药品质量后,应提高药品价格,确保企业获得合理的利润,同时保障医院短缺

药的供应,逐步形成行业的良性循环。此外,通过进行等效性评价,实现药品市场集中度的提升,无形中减少企业的销售费用,降低企业成本,有利于医药企业的可持续发展。

在中国药品橙皮书中标记药品的治疗等效性评价代码既有必要性,也具有可行性,期待尽早建立符合我国国情的“治疗等效性评价代码”。监管部门应继续加强参比制剂遴选、仿制药的研发审批及化学药品上市目录集的管理工作,形成完整的动态管理体系,及时更新相关信息,助力业界精准选择参比制剂,同时也为医保集采及我国医药行业的平稳有序发展保驾护航。

### 参考文献:

- [1] FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2018-03-29) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.
- [2] Office of the Federal-Register, National Archives and Records Administration. Federal Register, Vol 44, No. 9[EB/OL]. (1979-01-12) [2023-04-11]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1979-01-12/pdf/FR-1979-01-12.pdf>.
- [3] FDA. Therapeutically Equivalent Drugs; Availability of List [J]. Federal Register, 1980, 45 (213): 72582-72608.
- [4] FDA. Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2022-07-21) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/media/160054/download>.
- [5] FDA. Orange Book Questions and Answers Guidance for Industry[EB/OL]. (2022-07-22) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/orange-book-questions-and-answers-guidance-industry>.
- [6] FDA. Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. March 2003[EB/OL]. (2003-03-19) [2023-04-11]. <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-2003-03-19/03-6491>.
- [7] FDA. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry (Draft)[EB/OL]. (2021-08-20) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search->

- fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug.
- [8] FDA. Orange Book Preface[EB/OL]. (2023-01-24) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b) (2) (Draft)[EB/OL]. (1999-08-12) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/media/72419/download>.
- [10] 李逸云, 廖彩云, 温宝书. 美国药品橙皮书框架下治疗等效性评价代码的介绍及启示[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(9): 813-816.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药品审评中心关于发布《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的通告(2020年第32号)[EB/OL]. (2020-10-16) [2023-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42ed76afd7c115901808048a9dafc71e>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-18) [2023-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑的通告(2017年第18号)[EB/OL]. (2017-01-25) [2023-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170207164701585.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年第103号)[EB/OL]. (2018-10-17) [2023-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtg/20181029173101911.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药品审评中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告(2020年第2号)[EB/OL]. (2020-05-14) [2023-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
- [16] 萧惠来. 中美两国氟喹诺酮类药品说明书更新的比较分析[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 919-924.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库说明书信息[EB/OL]. (2023-04-11) [2023-04-11]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/c723ac5960cee1811b7be33a2acf8224>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库使用指南[EB/OL]. (2017-12-29) [2023-04-11]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/3c49fad55caad7a034c263cfc2b6eb9c>.

(收稿日期 2022年11月16日 编辑 王丹)