

国外仿制药参比制剂选择简介及对我国的启示

关皓月, 马玲云, 许鸣镛* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 为完善我国仿制药一致性评价中参比制剂选择机制和程序提供参考, 为仿制药企业在应用选择参比制剂时提供思路。方法: 详细介绍了美国FDA有关参比制剂选择指南草案的最新描述, 以及欧盟、日本和WHO对于参比制剂的相关要求。结合我国现阶段仿制药一致性评价工作实际, 为完善参比制剂选择程序提出建议。结果与结论: 美国详细规定了仿制药参比制剂的选择思路和实际操作程序, 为我国仿制药参比制剂的选择提供了新的思路。我国正处于仿制药一致性评价参比制剂遴选的关键时期, 制定全面、完善的参比制剂遴选体系和机制, 有助于规范参比制剂的选择程序, 加快一致性评价工作进程, 提升我国仿制药一致性评价参比制剂选择的科学性和完整性。

关键词: 参比制剂; 仿制药; 一致性评价; 美国药监局; 欧盟

中图分类号: R95; R951.3/7 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0445-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.004

Introduction of Selection of Reference Medicinal Product for Foreign Generic Drugs and its Enlightenment to China

Guan Haoyue, Ma Lingyun, Xu Mingdi* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To provide references for the selection mechanism and procedure of reference medicinal product for consistency evaluation in China and to provide ideas for generic enterprises to select the reference medicinal product. **Methods:** The current reference medicinal product in ANDA draft guidance by US food and drug administration (FDA), as well as the relevant requirements of reference medical product in European Union (EU), Japan and WHO were introduced in details. Some suggestions to improve the selection procedure of reference medicinal product were put forward according to the present situation of consistency evaluation of generic drugs in China. **Results and Conclusion:** US specified the ideas and practical operation procedures for the selection of reference medicinal product for generic drugs, which provided new ideas to select the reference medicinal product in China. China is in the critical period of the selection reference medicinal product for generic drugs consistency evaluation. It is necessary to formulate a comprehensive and perfect selection system and mechanism of reference medicinal product, which can help to standardize the selection procedure of reference medicinal product, to speed up the process of consistency evaluation, and to enhance the scientificity and completeness of the selection of reference medicinal product for generic drugs consistency evaluation in China.

Keywords: reference medicinal product; generic drug; consistency evaluation; FDA; EU

为尽快提升我国仿制药的质量水平,自2016年《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》^[1](国办发[2016]8号)公布后,国家食品药品监督管理总局(CFDA)陆续发布了一系列仿制药一致性评价的相关配套文件,用以指导国内企业正确开展仿制药一致性评价工作。参比制剂的选择确定是开展仿制药一致性评价的重要环节,随着我国大量仿制药企业进行参比制剂备案,参比制剂本身的一些问题也显现出来,比如原研药品撤市、持有人转换、产地变更不明、规格剂型改良等等,原研药品的可获得性存在很多动态变化,由此导致参比制剂选择过程中的延迟,这也成了一致性评价工作的限速步骤。

目前,美国、日本和WHO均出台了仿制药参比制剂目录,以指导和规范各国仿制药的审评。目前在我国,对于仿制药一致性评价的参比制剂选择仅有一个基本原则,缺少橙皮书作为参考依据,因此,建立规范有效的参比制剂选择指南就显得尤为重要。为了更好地探索符合我国仿制药一致性评价的参比制剂选择程序,本文通过介绍美国、欧盟、日本和WHO关于参比制剂的选择指南,特别是美国2017年初出台的参比制剂选择参考指南草案,以及我国现阶段参比制剂的选择原则,分析了参比制剂选择过程中存在的主要问题并提出建议,为完善我国仿制药一致性评价参比制剂的选择途径提供思路和参考。

1 仿制药参比制剂的一般描述

仿制药参比制剂一般是指仿制药与之参照的对照制剂,各国和有关组织对参比制剂的描述大体一致但稍有不同。

FDA将仿制药参比制剂分为药学参比制剂(reference listed drug, RLD)和生物等效性参比制剂(reference standard, RS)^[2]。RLD是指仿制药为了达到药学等效,在药学研发评估时使用的参比制剂,原则上是由FDA通过FD&C ACT法案中505(c)批准的具有安全有效性的药品,通常从橙皮书目录收录的药物(listed drug)中选择,不同品规药品选择相对应的品规RLD,仿制药要与所选的RLD治疗等效。RS是指在申报仿制药过程中,对于需要进行体内生物等效性试验所必须采用的参比制剂。FDA通常对同品种药物仅指定唯一的RS。RS一般是从RLD中选择,RLD若有多个规格,FDA

通常指定最大剂量为RS。

欧盟将仿制药参比制剂(reference medicinal product)描述为已被欧盟成员国或委员会授权上市,按照欧盟相关要求提供了完整的药学质量、临床试验等研究资料的药品,由于欧盟成员国众多,仿制药申请人需要详细地了解参比制剂上市许可持有人、所属成员国等一系列信息^[3]。

WHO以参比产品(comparator product)来描述仿制药参比制剂,通常是指在临床使用中能够与多来源药品互换的药品。参比产品一般是安全、有效、质量可控的原研产品,与多来源药品具有相同的质量和安全性,一般由国家药品管理机构进行筛选推荐^[4]。

我国在《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》^[5]中明确指出:仿制药参比制剂是指用于仿制药质量和疗效一致性评价的对照药品,通常为被仿制的对象,如原研药品或国际公认的同种药物。参比制剂应为处方工艺合理、质量稳定、疗效确切的药品。

2 FDA 仿制药参比制剂选择指南

2017年1月,FDA发布了第37版橙皮书(Orange Book)^[6-7],同时发布了“仿制药申请中参比制剂选择指南草案”,旨在指导仿制药申请人合理地选择RLD和RS,以及明确了仿制药(ANDA)申报文件中RLD与RS的填写要求,以期解决2017年之前美国橙皮书中关于RLD和RS指代不明引起的混淆问题。该草案详细阐述了RLD和RS的区别,对在ANDA申请时如何准确地选择RLD和RS提出了具体建议及程序。

2.1 参比制剂的选择

FDA在505法案中对于药品申报规定了几种分类:505(b)(1)章节适用于新药申报^[8];505(j)章节适用于仿制药申报;505(b)(2)章节是指介于505(b)(1)和505(j)章节之间的改良型新药类申报^[9]。

在仿制药申请人选择RLD或者RS时,如果存在FDA未指定或者RLD/RS撤市等情况,申请方可以向FDA提出公民请愿^[10]。

2.1.1 RLD的选择与应用

FDA在选择RLD过程中主要根据以下几项原则:①基于经505(b)(1)批准的新药具有完整的安全有效性数据以及完整的说明书信息,FDA

优先考虑该类新药作为RLD。②如果在505(b)(1)和505(b)(2)批准了同品种药品的情况下, FDA一般不选择505(b)(2)批准的药品作为RLD; 如果505(b)(1)和505(b)(2)批准的同品种药品稍有不同(如适应证不同等), FDA会考虑将505(b)(2)的药品作为新增的RLD。③FDA也可以选择橙皮书中“已终止药品目录”(discontinued drug product list)中因非安全有效性原因而撤市的药品作为RLD。

在仿制药申请人选择或应用RLD过程中, 如果出现下列情况可以区别对待: (1) 如果FDA未指定某品种的RLD, 申请人可以向FDA提出书面申请(controlled correspondence)指定具体的RLD。

(2) 如果申请人选择的RLD与FDA指定的RLD不同, 同时两者的药学等效, 申请人可以通过公民请愿(citizen petition)途径要求FDA增加一个RLD。

(3) 如果RLD已被转移到“已终止药品目录”中, 同时FDA并未明确其是因为安全有效性而撤市的, 申请人需要准备完整的资料用以说明撤市原因, 进行公民请愿, 请FDA确定该RLD是否因为安全有效性原因而撤市。(4) 除一些特殊情况外, 仿制药说明书内容必须与所选的RLD说明书内容一致, 并且处方评估要参考RLD而不是RS的处方。

(5) 仿制药一旦被批准后, 仿制药申请人不得修改RLD; 如果申请人确实需要替换RLD, 必须重新申报仿制药。

2.1.2 RS的选择与应用

FDA在选择RS过程中, 主要根据以下几方面原则: (1) RS通常从RLD中选择, 在RLD存在多规格的情况下, 一般选择最大规格作为RS。(2) 当出现RLD药品撤市(非安全性有效性原因)的情况, FDA无法选其作为RS, 将指定一个与该RLD等效的仿制药作为RS; 如果存在多个符合该条件的仿制药, FDA一般会选择市场销售量最大的仿制药作为RS^[11]。(3) 为了加快仿制药的上市进度, FDA会在特定情况下适时考虑重新选择一个RS, 包括现有RS是否正常上市; 对应的RLD是否因为安全有效性问题而撤市; 重新选择一个RS是否有助于解决特定药品市场短缺的问题; 现有RS供应量是否能满足市场需求等情况。同时, 也综合考虑其他因素, 如该备选RS的剂量规格是否能满足所有规格的使用等。

仿制药申请人在选择和应用RS过程中, 在下列情况下可能要求FDA重新选择RS: (1) FDA未指定RS。(2) 申请人认为除FDA指定的RS之外有更合适的RS。(3) 当RS移至橙皮书的“已终止目录”且FDA尚未确定新的RS。(4) 当橙皮书的上市药品目录中未收载某品种的RS, 申请者可以书面申请FDA指定RS。(5) 当橙皮书上市药品目录中指定的RS在市场上数量不足, 仿制药申请人可以通过公民请愿的方式要求FDA新增一个RS。(6) 一旦FDA选定了新的RS, 即使原来的RS(如已撤市RLD)恢复上市, 通常仍保持新选定的RS。

2.2 其他情况

对于与RLD稍有不同的仿制药(如复方中一种活性成分不同、给药途径不同、剂型规格不同等), 仿制药申请人需要向FDA提交公民请愿, 这种请愿属于“适用性请愿”(suitability petition)。仿制药申请者需要先向FDA提交“公民请愿书”(citizen petition)进行适用性请愿。获得FDA批准性回复信后, 申请人方可继续采取所选的参比制剂提交仿制药申请。如果FDA否定了请愿申请, 申请人可以与审评部门继续沟通, 提供相应的用以证明其安全有效性的完整资料。

如果仿制药与RLD出现了疗效差异, 那么仿制药要么自愿撤市、要么补充临床试验证明其有效后, 再按照505(b)(2)进行申报。

美国仿制药申请中, 参比制剂选择指南草案出台前后具有一个明显的区别: 该草案出台前, ANDA如果选择一个因非安全有效性因素而撤市的目录药品(listed drugs)作为RLD, FDA不予批准; 该草案出台之后, 只要选择的RLD不是因为安全有效性而撤市(listed drugs), 均允许进行申报。这一改革有效地推进了美国仿制药的开发进程。

3 欧盟仿制药参比制剂的选择

欧盟由多个成员国组成, 药品的审批程序既要考虑欧洲经济一体化的整体性, 又要兼顾各成员国独立自主的个体性, 因此其药品审批程序存在多样化, 主要分为成员国审批程序、集中审批程序、互认可程序。2001年, 欧盟对这些指令进行了梳理整合, 最终由欧洲议会和理事会通过了欧盟药品管理法2001/83/EC指令^[12], 该指令是目前欧盟最全面、最系统的药事法律。2004年, 欧盟针对

2001/83/EC指令中有关人用药品上市以及监管的部分内容进行了全面修改。欧盟没有指定参比制剂目录,也没有参比制剂的相关指导原则,在法规中对参比制剂的陈述也非常有限,但强调了仿制药申报前参比制剂讨论会议的重要性。

2001/83/EC第十条包括了一些关于参比制剂的描述:若某一成员国已批准一个仿制药但未批准参比制剂;那么在这种情况下同品种仿制药可以继续在该成员国申请,同时申请人需要将其系用的其他成员国的参比制剂履行批准互认程序并要求在一个月內完成。仿制药互认条件其中之一,就是要求仿制药的药物信息摘要必须与原研药一致;但如果在仿制药上市时,原研药物的适应证或剂型专利还未过期,为规避专利冲突,这部分内容允许不一致。

2001/83/EC同时指出,欧盟定义的仿制药是指与参比制剂具有相同的活性物质成分和剂型,且具有生物等效性的药品,不同的盐、酯、醚、同分异构体等都被视为同一活性物质,除非上述改良的物理和化学特性能够引起安全有效性的问题。不难看出,在改良型药品的概念上,欧盟比我国的定义宽泛很多。另外在欧盟,不同速释口服剂型均被视为同一剂型。

欧洲药品管理局网站上总结了关于仿制药集中审评的问答建议,其中包括参比制剂的部分信息,基本上可以解答申请人在选择和填报参比制剂时的疑惑。

4 日本参比制剂的介绍

为保证不同厂家生产的仿制药能具有相同的生物等效性,日本曾前后进行过3次再评价,其中第三次被称之为“药品品质再评价工程”,是对所有仿制药(主要是口服固体制剂生物利用度的差异)进行质量一致性和有效性再评价。由日本厚生劳动省将再评价结果公布于《医疗用医药品品质情报集》(即日本橙皮书)中,公布药品的有效活性成分、理化性质、溶出试验参数及溶出曲线特征等^[13]。日本PMDA网站尚未公布日本橙皮书中参比制剂的选择原则或依据。在橙皮书中对可作为参比制剂的描述:实施了临床试验的原研药以及已确认与原研药具有生物等效性的不同剂型、不同含量,且设定了合理的溶出试验的药品^[14]。另外规定,所选参比制剂均是日本已上市药品。

5 WHO参比制剂的介绍

2015年,WHO发布了世界卫生组织药品标准专家委员会第49次报告,包括附录8“可互换多来源药物(仿制药)等效性评价用对照药品选择指导原则”。该原则站在WHO的角度对仿制药的可获得性给予了充分考虑,对于一个全球范围使用的对照药品,不仅要考虑药品本身的安全有效性,还要考虑药品的可获得性。基于上述考虑,WHO拟发布两个指导原则:一个是对照药品的基本选择指导原则;另一个是国际对照药品目录指导文件,以方便数据的随时更新。这里所指定的对照药品是各个国家或地区相关机构推荐的药品。

由于原研药品可获得性较差、而且撤市现象较为频繁,各国所选的对照药品一般都是市场上销售使用量最大或者是首仿的药品;由此,就存在各国选择的同一品种的对照药品可能有所不同的情况。最终评判参比制剂选择标准应基于以下几项原则:①已有完整的安全有效质量研究并已被国家批准授权的原研药品。②被国家批准授权的且在国内上市销售量最大的药品。③如果WHO推荐的对照药品存在异议,或者对照药品中主药的活性成分有争议,将转到WHO预认证部门进一步研究。④如果选择原研药品,需经过ICH机构进行审核授权。⑤经ICH成员国国家授权的药品。⑥如果没有符合上述要求的药品可作为对照药品,社会申请人可以自行推荐对照药品;推荐后,需经过如下程序进行审批:WHO预认证部门审核、有大量有效的临床使用报告、具有长期无异议的上市后监管数据。同时,对照药品还需要符合相关药典的质量标准。

另外,如果某药品已自行选择了对照药品进行仿制并获得某国批准,但其所选的对照药品在该国内并未获得上市许可,那么这个仿制药不一定能够与该国家已批准上市的其他仿制药互换。因此,申请人在选择对照药品时,要提前与相关机构进行充分沟通和了解后再做决定。

6 我国仿制药参比制剂的选择原则

国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布的《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》(2016年第61号)中明确了参比制剂的选择原则:首选国内上市的原研药品,其次选择国内上市国际公认的同种药物,后选欧美日上市并被列为参比制剂的药品。

为进一步明确参比制剂的选择流程,CFDA出台了《关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告》^[15](2016年第99号),其中对原研地产化产品申报作为参比制剂的资料要求作了详细说明,以便地产化产品加快自证进度;同时,明确了企业备案参比制剂信息的流程。

为进一步细化品种分类,有效开展一致性评价,CFDA出台了《关于发布仿制药质量和疗效一致性评价品种分类指导意见的通告》^[16](2017年第49号),将品种主要分为六大类,其中对于第五类“改规格、改剂型、改盐基的仿制品种”(以下简称“三改”)的仿制品种,需按照国家食品药品监督管理总局发布的《仿制药质量和疗效一致性评价工作中改规格药品(口服固体制剂)评价一般考虑》《仿制药质量和疗效一致性评价工作中改剂型药品(口服固体制剂)评价一般考虑》《仿制药质量和疗效一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑》等指导原则开展一致性评价。应结合原研药品的上市情况,充分论证“三改”品种的科学性、合理性和必要性。以该品种原规格参比制剂为对照,系统进行药学对比研究,然后根据具体情况进行生物等效性试验或临床试验。

根据CFDA 2017年发布的《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告(征求意见稿)》^[17]的相关内容,参比制剂遴选顺序为:①原研药品:进口原研药品、原研地产化药品、未进口的原研药品;②在原研企业停止生产的情况下,可选择美国、日本或欧盟获准上市并获得参比制剂地位的药品。同时,地产化产品仍需自证。

7 对我国参比制剂的选择建议和相关指南的探讨

对于原研药撤市或转移、无原研药且无国际公认等情况,建议参考美国FDA指南草案中对于参比制剂的选择思路和实际操作程序,将撤市、转移、多产地、多持证商等情况进行区分,明确各自的申请途径以及选择指南,并对其资料要求给予指导性建议。

对于“三改”品种,企业需首先对该品种的科学合理性、药学对比信息以及体内研究进行充分的论证;同时,相关部门应单独明确其请愿途径;可以采取企业和审评部门双方咨询讨论会的形式进

行合理选择。

对于一些因品种独家、成本问题自愿放弃的品种,需要进一步开展政策性的引导和统筹,提高品种的覆盖率。

对公布的参比制剂有异议等需要新增的情况,申请人首先要证明其所选择的新增制剂与原参比制剂治疗等效;然后,通过合理规范的新增参比制剂途径和程序进行申请。

8 结语

欧盟由于成员国众多的特殊性,对仿制药审批主要采取个性化方案、多国协作为主的方式。WHO则倾向于国家机构进行对照药品选择并且能够保证其持续可获得性的原则。美国详细规定了仿制药参比制剂的选择思路和实际操作程序,为我国仿制药参比制剂选择提供了新的思路。我国正处于仿制药一致性评价参比制剂遴选的关键时期,制定全面、完善的参比制剂遴选体系和机制,有助于规范参比制剂的选择程序,加快一致性评价工作进程。希望本文能够为仿制药申请人在选择参比制剂时提供一些帮助;为相关机构完善参比制剂的管理机制提供一些思路,结合我国仿制药特点以及未来的发展趋势,进一步探索出符合我国国情的参比制剂系统性程序。

参考文献:

- [1] 国务院. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[EB/OL]. (2016-03-05) [2017-05-11]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/146200.html>.
- [2] U.S FDA. Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions[EB/OL].(2017-01) [2017-05-11]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm129662.pdf>.
- [3] EU EMA. European Medicines Agency Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure for Generic/Hybrid Applications [EB/OL]. [2017-05-12]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf.
- [4] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-ninth report[EB/OL]. (2014-10-17) [2017-05-12]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf?ua=1.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布普通口服固体制剂

- 制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告[EB/OL]. (2016-03-18) [2017-05-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>
- [6] US FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 37th EDITION. [EB/OL].(2016-12-31) [2017-05-12].<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- [7] US FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 37th Edition Cumulative Supplement[EB/OL]. (2017-06) [2017-06-10]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM086233.pdf>.
- [8] US FDA. Small Business and Industry Assistance: Frequently Asked Questions on the Pre-Investigational New Drug (IND) Meeting[EB/OL]. (2014-09-01) [2017-05-12]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm069906.htm>.
- [9] US FDA. Guidance for Industry, Applications Covered by Section 505(b)(2)[EB/OL]. (1999-07-20) [2017-05-12]. [http://175.25.241.58/www.fda.gov/downloads/drugs/guidance compliance regulatory information/ guidances / ucm079345. pdf](http://175.25.241.58/www.fda.gov/downloads/drugs/guidance%20compliance%20regulatory%20information/guidances/ucm079345.pdf).
- [10] US FDA. Citizen Petitions and Petitions for Stay of Action Subject to Section 505(q) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. [EB/OL]. [2017-04-30]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079353.pdf>.
- [11] Garth Boehm, 姚立新, 韩亮, 等, 美国仿制药行业发展头25年的经验教训[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(16): 1849-1860.
- [12] EU EMA. Medicinal Products for Human Use Directive 2001/83/EC[EB/OL]. (2001-11-06) [2017-05-12]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf.
- [13] 牛剑钊, 刘佳, 李茂忠, 等, 日本仿制药品质一致性再评价介绍及对我国的启示[J]. 中国药事, 2013, 27(4): 429-440.
- [14] 中国食品药品检定研究院. 日本橙皮书前言及使用方法中文[EB/OL]. (2017-02-09). <http://www.nifdc.org.cn/directory/web/WS17/CL0881/9104.html>.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布仿制药质量和疗效一致性评价品种分类指导意见的通告[EB/OL]. (2016-04-05) [2017-05-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/171385.html>.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告[EB/OL]. (2016-05-19) [2017-05-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/153485.html>.
- [17] 国家食品药品监督管理总局. 总局办公厅公开征求《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告(征求意见稿)》意见[EB/OL]. (2017-06-09). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1756/173640.html>.

(收稿日期 2017年7月6日 编辑 王萍)