

美国紫皮书制度研究与构建我国“生物制品已上市产品目录集”必要性及可行性探讨

杨建红¹, 李洁², 杨柳², 沈梦娟¹, 张象麟^{1*} (1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100010; 2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100027)

摘要 目的: 对美国 FDA 紫皮书制度进行研究, 结合我国生物制品监管现状与发展, 探讨构建我国“生物制品已上市产品目录集”的必要性和可行性。方法: 文献研究和对比研究法。结果: 对美国紫皮书的内容和作用、美国紫皮书的制度支持及其关键要素进行了研究, 在此基础上分析我国“生物制品已上市产品目录集”构建的必要性和可行性。结论: 我国现阶段构建“生物制品已上市产品目录集”已具备一定的实施基础, 具有可行性和必要性。

关键词: 紫皮书; 生物制品; 上市产品目录集

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)09-0966-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.09.001

Study on Purple Book of the United States and Discussion on the Necessity and Feasibility of Establishing Catalogue of Listed Biological Products in China

Yang Jianhong¹, Li Jie², Yang Liu², Shen Mengjuan¹, Zhang Xianglin^{1*} (1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100010, China; 2. Pfizer, Beijing 100027, China)

Abstract Objective: To discuss the necessity and feasibility of establishing a catalogue of listed biological products in China by studying the purple book of FDA of the United States and the current situation and development of the regulation of biological products in China. **Methods:** Literature review and comparative study were used. **Results:** Content and function, system support and key elements of the purple book of the United States were studied. The necessity and feasibility of establishing a "catalog of listed biological products" in China were analyzed. **Conclusion:** It is necessary and feasible to establish a catalogue of listed biological products in China due to certain implementation basis.

Keywords: purple book; biological products; catalogue of listed biological products

美国于2014年9月出台了“紫皮书”^[1], 即“目前包含参比品独占期以及生物相似性或可互换性评估信息的获批生物制品列表”(Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability

Evaluations)。其目的在于帮助业界了解根据相关法律法规许可的生物制品, 是否已被FDA认定为某参照药的生物类似药或者可互换性生物制品, 并提供参照药及其独占期信息。虽然我国生物制品批准药品信息可在国家药品监督管理局网站查询, 但尚

没有形成已批准产品目录集。本课题在我国目前正在积极推进药品审评审批改革的背景下,通过对美国紫皮书的研究,提炼出“紫皮书”构建需要的制度支持及其关键要素;并结合我国生物制品的监管现状与发展,分析我国“生物制品已上市目录集”构建的必要性和可行性,以准确掌握我国批准生物制品产品的情况,为生物制品注册管理制度体系提供强有力的支持。

1 美国紫皮书研究

2010年3月23日,奥巴马总统签署了《患者保护和平价医疗法案(ACA)》,简化了“经证明与FDA已批准的生物制品具有生物类似性和可互换性的生物制品”获取许可的途径,这一申报途径在ACA中的一部分—《生物制品价格竞争与创新法案(BPCIA)》^[2]提及,并随着ACA修订进入《公共健康服务法案(PHSA)》的第351(k)款。因此,生物类似药和可互换性生物制品最相关的法案就是BPCIA,BPCIA为生物类似药和可互换性生物制品提供了简化许可途径,并首次为创新生物制品提供独占期,建立了生物类似药和可互换性生物制品的审评审批制度和创新生物制品的数据保护制度,专利之舞制度^[3]。

在上述法规基础上,美国于2014年出台了紫皮书,即“目前包含参比品独占期以及生物相似性或可互换性评估信息的获批生物制品列表”。

1.1 紫皮书收录的内容

紫皮书收录的药品为FDA根据PHSA许可的所有生物制品,包括BPCIA出台后批准的新生物制品和生物类似药:①根据PHSA 351(a)许可的新生物制品,具体信息包括批准日期,以及FDA是否认定其作为参照药并具有参照药独占期。如果FDA已经判定该产品正处于独占期,则紫皮书将标明其首次许可日期和参照药独占期到期日。紫皮书不会明确列出生物制品中孤儿药的独占期期限及到期日,这些日期可在“指定和/或获批的孤儿药品的数据库”中获得。②根据PHSA 351(k)批准的生物制品是否已被FDA认定与参照药具有生物类似性或可互换性。

紫皮书还包括BPCIA出台前FDA基于修订前的PHSA批准的生物制品。2020年后,原来基于化药监管的主体法规(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)批准的生物制品也会从橙皮书移到紫

皮书中(例如胰岛素)。

1.2 紫皮书的作用

紫皮书的目的是帮助业界了解根据PHSA 351(k)许可的生物制品,是否已被FDA认定为某参照药的生物类似药或者可互换性生物制品,并提供参照药及其独占期信息。

在美国,医师在处方上开具某原研生物制品(参照药),药剂师就必须发放该原研生物制品,不可以用它的生物类似药代替,除非该生物类似药被认定为与参照药具有“可互换性”。紫皮书列出已批准的生物类似药以及可互换性生物制品,可让药剂师在州法律允许的条件下用可互换性生物制品替代参照药。目前,美国尚无可互换性生物制品获得批准,将来一旦有可互换性生物制品被FDA批准,药剂师通过查阅紫皮书便可知哪些产品可被替换。

药品评价和研究中心(CDER)以及生物制品评价和研究中心(CBER)会根据其监管的生物制品类别分别发布紫皮书列表^[4-5]。当FDA根据PHSA 351(a)或351(k)许可某生物制品时,和/或确定“根据PHSA 351(a)许可的生物制品”的首次许可日期时,这些列表将会被更新。

1.3 美国“紫皮书”构建需要的制度支持及其关键要素

1.3.1 紫皮书需要的制度支持

《生物制品价格竞争与创新法案(BPCIA)》为生物类似药和可互换生物制品创建了简化申报途径,根据该途径申报的产品无需提交针对产品的全部临床前和临床研究数据。同时,该法案建立了创新生物制品的数据保护制度和专利之舞制度。这些制度是紫皮书建立的法律保障,紫皮书则是保证这些制度有效实施的信息载体。

除联邦监管法规外,美国各州也有药店不同层级的管理法规。一般来说,拥有允许可互换性生物制品替代法规的州,要确保患者了解他们正在服用的药物,医生可保留配药单据作为书面证据,并且保留药店记录以确保药品的可追溯性。

此外,美国建立了强有力的药物警戒系统。为确保药物警戒,美国采取了如下措施:①建立有区分的命名原则,生物类似药在内的所有生物制品的命名,在INN后附加一个后缀,便于FDA跟踪特定制造商的药物的整个生命周期内安全信号及不良

事件检测。通过名称区分识别生物制品的制造商，有助于针对特定药品采取补救措施，以避免牵涉到不存在此类问题的药品。②生物疗法的独特标识，对生物类似药在内的所有生物制品实施独特的药品标识和批次信息，便于患者、药剂师和处方医师使用。

1.3.2 紫皮书的关键要素及要素定义

FDA网站紫皮书背景介绍^[6]中明确了紫皮书的关键要素及其定义，具体如下：

(1) 参照药及参照药独占期

参照药：根据PHSA法案第351条(i)款第(4)项的规定，“参照药”是FDA根据《PHSA法案》第351条(a)款许可的单一生物制品，将该产品作为参照，评估根据第351条(k)款提交的生物制品申请。

参照药独占期：按照PHSA法案第351条(k)款第(7)项的规定，参照药独占期的定义是从参照药首次许可之日起算，在此期间内，不允许申办方提交参照了参照药的生物类似药351(k)申请，同时FDA也不得对该申请做出批准。具体来说，如果参照药具有独占期，则在参照药首次获得许可之日起4年(数据独占期)内不允许提交生物类似药351(k)申请，在参照药首次获得许可之日起12年(市场保护期)后方可批准生物类似药351(k)申请。

通常12年指的是在美国首次批准后的12年。如果参照药还有儿科适应证获批，则另外增加6个月独占期，具体为如果该儿科适应证许可在数据独占期的前4年内获得，则4.5年内不得受理该儿科适应证的生物类似药申请，12年的市场保护期也顺延为12.5年；如果该儿科适应证许可在数据独占期后获得，则在12.5年内不能批准相关生物类似药。即6个月将根据该儿科适应证获批时间节点不同，分别添加到4年的数据独占期或12年的市场保护期之后。

(2) 生物类似药及可互换性生物制品

生物类似药：根据PHSA法案第351条(i)款第(2)项的规定，“生物类似药”或“生物类似性”是指某生物制品与参照药非常相似，尽管非活性成分存在微小差异，但该生物制品与参照药在产品的安全性、纯度和效价方面的差异并无临床意义。

可互换性生物制品：根据PHSA法案第351条(k)款第(4)项的规定，可互换生物制品是已被证明与参照药具有生物相似性的产品，并且预期可以在任何用药患者中产生与参照药相同的临床结果。此外，在确定可互换性生物制品时，必须证明，对于个体接受一次以上给药的生物制品来说，与没有交替或替换而仅使用参照药的情况下产生的风险相比，因交替或替换使用该生物类似药和参照药而产生的安全或疗效降低的风险不应更大。

某参照药下的首个获批的生物类似药没有独占期，但该参照药下首个批准的可互换性生物制品则具有1年的独占期。在美国药店，参照药可以被可互换性生物制品替代，正如小分子原研药可以在药店被仿制药替代一样。美国对挑战专利成功的小分子仿制药会给予180天的独占期，对可互换性生物制品则给予1年独占期，其目的是鼓励生物类似药制造商完成更多的试验，将生物类似药转化成可互换性生物制品。

在首个可互换生物制品的独占期内，FDA可以批准该参照药下的其他生物类似药，但不可以将该参照药下的其他生物类似药也认定为可互换生物制品。

FDA明确了可互换性生物制品的独占期的管理，首个可互换性生物制品拥有的1年独占期是从该产品投放市场开始算起，如果没有法律问题阻止产品投放市场，则需要在批准后18个月内投放市场，否则就丧失独占期；如果有已解决的法律问题，则需要自法院判决或驳回诉讼后的18个月内投放市场，否则就丧失独占期；如果尚存在法律问题阻止产品投放市场，则可以在批准后的42个月内解决正在进行的诉讼而不会失去独占期；但如果在42个月内没有解决，就会丧失独占期。

(3) 许可日期及首次许可日期

“许可日期”：指申请获得批准/许可上市的日期，可通过FDA的记录确定每个申请的许可日期，为客观实际的批准日期。

“首次许可日期”：指参照药独占权开始生效的日期。与“参照药独占期到期日”相关联，用于FDA决定该产品是否有参照药独占期并计算参照药独占期到期日。

在大多数情况下，产品的首次许可日期是最初在美国获得许可的日期。确定参照药的首次许可

日期可决定是否有参照药独占期以及该独占期的到期日。FDA通常会出于监管的必要性和/或应351(a)申请持证商的要求才确定首次许可日期。申办方应该在提交351(a)申请时,或如果351(a)申请已经获得许可,则在申请的信函中,向FDA提供此信息。申办方还可以在351(a)申请的补充申请中提供该信息。

并不是所有根据351(a)获得许可的产品都有“首次许可日期”从而具有参照药独占期;另外,紫皮书中首次许可日期也会出现“不适用(NA)”的情形。主要情况:

①产品虽根据351(a)获得许可,但其获得许可的日期属于351(k)(7)(C)所述的例外情形:根据351(k)(7)(C)条规定,如果某申请是由生物制品相同或相关申办方针对变更提交的后续申请(不包括对其之前获批生物制品的结构进行的修改),这些变更涉及新的适应证、新给药途径、新给药方案、新剂型、新给药系统、新给药器械或新规格等变化,但并未导致安全性、纯度或效价的改变,这些变更申请不具有“首次许可日期”。

②自产品获得许可之日起已经超过12年(如果是获得儿童用药独占权的产品,则为12年零6个月),产品所享有的参照药独占权期限已经到期,因此不需要再确定351(k)(7)(C)规定的任何独占期是否适用。在这种情况下,“首次许可日期”为不适用,“参照药独占权到期日”中也将出现“不适用(NA)”。

另外,紫皮书中首次许可日期会出现“空白”,表示FDA尚未确定其首次许可日期。虽然FDA尚未确定紫皮书列表中所有351(a)生物制品的首次许可日期,但并不意味着该列表中的生物制品现在或过去不具有独占期资格。通常来说,确定根据PHSA法案第351条(a)款提交的生物制品的首次许可日期以及现有参照药独占期到期日,均出于监管必要性和/或351(a)申请持证商提出的要求。

“参照药独占期到期日”是指①351(k)(7)所述首次获得许可之日起12年;②根据“FD&C法”^[7]第505(A)款授予的任何儿科用药独占期(如适用)。参照药独占权到期日是351(k)申请可能获得许可的日期,其前提条件为不

受到孤儿药独占期的限制,并且满足351(k)条规定的许可要求。紫皮书列表将列出首次许可日期和参照药独占期(包括任何附属的儿科独占期)到期日。该列表并未确认生物制品孤儿药独占期及其到期日。如需确定获许可参照药的适应证是否有未过期的孤儿药独占期,请参阅指定和/或获批的孤儿药数据库。

FDA已在确定新的生物制剂是否应该获得数据保护,并根据需要来确定已获批准的生物制剂的数据保护是否未超过保护期。紫皮书目前只确定了一小部分具有数据保护及其到期日的生物制剂。目前FDA已决定不主动确定具有数据保护的所有生物制剂或该保护的到期日期。FDA决定要求申办方在提交新生物制品申请时递交数据保护的申请,FDA要求申办方应当证明为什么拟申请的生物制品符合数据保护的要求。

FDA发布了解释BPCIA数据保护要求的指导草案^[8]。指南中提出的一些解释性问题包括哪些可以构成“许可人、前利益相关人或其他相关实体”;哪些属于“生物制品的结构修饰”;哪些属于“安全性、纯度或效价的变化”等。

目前,紫皮书尚未收录参照药的专利信息,2019年4月3日,美国众议院能源与商务委员会审议通过“2019紫皮书连续性法案(HR 1520)”,该法案规定:将在FDA紫皮书中发布已获批生物制品的专利,明确规定紫皮书应在FDA网站上以电子方式发布并定期更新,要求FDA考虑应在紫皮书中列出的专利类型。后续,随着紫皮书专利信息的收录,必将伴随着生物制品及生物类似药监管法规的进一步完善。

2 我国“生物制品已上市产品目录集”构建的必要性及可行性

美国紫皮书发挥的主要作用:第一,生物制品批准信息的及时发布,体现监管机构的权威性;第二,指定生物类似药的参照药,确定生物类似药研发的标杆;第三,认定参照药的数据保护信息,设定生物类似药提交申请和获得上市的期限要求,处理好鼓励创新和仿制的关系。批准药品信息的准确、及时、全面及权威的发布,对于我国药品监管机构、企业及药品使用者都尤为重要;指定生物类似药的参照药,对我国生物类似药研发,确定研发标杆至关重要;认定参照药的数据保护及期限要

求, 可为平衡创新与仿制并存发展提供保障。

以上三项作用, 对于我国生物制品监管而言均具有必要性且已基本具备了实施的法律基础。我国目前正在积极推进深化审评审批制度改革, 推动生物制品的创新与发展^[9], 可以说当下是建立我国“生物制品已上市产品目录集”的最佳时机, 以满足生物医药快速发展的需求, 而且我国生物制品的历史包袱不沉重, 解决历史问题的难度不大。因此, 有必要建立我国“生物制品已上市产品目录集”, 具体实施可以分步推进。

2.1 我国“生物制品已上市产品目录集”构建的可行性

我国现阶段构建“生物制品已上市产品目录集”具有一定的实施基础: 第一, 2017年12月我国《中国上市药品目录集》正式实施(仅收录化学药品)并不断动态更新, 已建立了相关的组织机构及工作运行机制。“生物制品上市目录集”一方面可在现有《中国上市药品目录集》的基础上, 增加生物制品专栏, 另一方面也可单独制定《生物制品的上市药品目录集》。第二, 国家药品监督管理局2018年5月已发布《药品试验数据保护实施办法》(征求意见稿)^[10], 包括了创新生物制品的数据保护, 为“生物制品上市产品目录集”收录数据保护信息奠定了制度基础。

2.2 我国“生物制品已上市产品目录集”的构建原则

2.2.1 明确定位

我国“生物制品已上市产品目录集”定位应与已颁布的《中国上市药品目录集》保持一致, 基于生物制品的特点具体体现在: 第一, 生物制品批准信息的及时发布; 第二, 指定生物类似药的参照药; 第三, 收录参照药的数据保护信息。

起步阶段可从生物制品批准信息的及时发布、指定生物类似药的参照药入手, 待我国药品试验数据保护实施办法实施后, 再赋予我国生物制品已上市产品目录集“收录参照药的数据保护信息”的作用, 并列出生效药的首次批准日期以及独占期到期日等信息。

2.2.2 明确参照药的认定原则

根据美国/欧盟/WHO的指南, 只有基于全面的质量、安全性和有效性数据而批准的新生物制品才能被作为参照药。我国参照药的认定原则应为我

国监管机构基于完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据批准的创新生物制品, 通常为原研产品。同时, 应从保证参照药的可获得性、参照药的质量以及全球同步研发需求的角度, 综合考量参照药的来源。

根据国际惯例, 生物制品应该不存在标准制剂的概念。

2.2.3 明确收录药品的基本原则

基于对美国紫皮书研究并结合我国生物制品监管现状, 提出两种建议:

(1) 我国“生物制品已上市产品目录集”收录的药品, 应与化学药品的收录原则保持一致, 即符合当前安全性、有效性、技术标准批准的生物制品, 具体包括: 创新生物制品和生物类似药。对于历史原因批准的“非可比性生物制品”, 只有申请人按照生物类似药研发技术要求重新评估并获得批准后, 才能纳入上市目录集中。

此建议的原则, 与《中国上市药品目录集》收录的药品原则保持一致, 以体现政策的延续性。按照此建议, 起步阶段收录品种数量可能有限, 后续可以动态增加。

(2) 我国“生物制品已上市产品目录集”收录的药品, 应与化学药品保持一致, 即符合当前安全性、有效性、技术标准批准的所有生物制品。但考虑到我国生物制品已上市品种数量不多, 为全面准确了解已上市生物制品信息情况, 在“生物制品已上市产品目录集”中将全部生物制品均收入, 但做好如下的标识并单独列表体现: ①参照药: 对符合参照药原则的新生物制品进行标识; ②生物类似药: 对按照生物类似药研发技术要求而获批的生物类似药进行标识。

对于“非可比性生物制品”, 只有申请人按照生物类似药研发技术要求重新评估并获得批准后, 才能获得生物类似药的标识。

此建议的原则, 与我国已发布的《中国上市药品目录集》收录的药品原则不符, 但可以展现所有已批准的产品, 并对按照当前技术标准批准产品进行单独标识。

美国紫皮书也收录了FDA批准的全部生物制品。

2.2.4 明确收录药品的基本信息

基于对美国紫皮书研究并结合我国生物制品监管需求, 建议收录药品的基本信息如下:

(1) 药品的基本信息：包括通用名、商品名、剂型、规格、给药途径、上市许可持有人/申请人、批准日期、批准药品类型（创新药、改良新药、生物类似药）、注册申请号、生产地址；

(2) 药品的批准信息：包括药品说明书和质检规程/质量标准的标准号；

(3) 药品的试验数据保护信息：待我国《药品试验数据保护实施办法》正式实施后，可收录数据保护信息及保护期限。

后续，随着我国生物制品及生物类似药监管法规的不断丰富完善，我国“生物制品已上市产品目录集”将收录更多的服务于监管的信息，更好地发挥保证各项监管制度有效实施的信息载体作用。

致谢

本文来自亦弘商学院组织开展的“我国生物制品产品目录分析及建立我国‘紫皮书’的必要性和可行性研究课题”，该课题由国家药品监督管理局药品注册管理司委托。感谢研究期间课题委托单位及业界专家同仁给予的大力支持！

参考文献：

- [1] FDA. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations [EB/OL]. (2015-03-05) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.
- [2] FDA. Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act of 2009 [EB/OL]. (2010-03-23) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>.
- [3] FDA. Biologics price competition and innovation act of 2009 [EB/OL]. (2010-03-23) [2019-04-26]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm216146.pdf>.
- [4] FDA. CBER List of Licensed Biological Products [EB/OL]. (2018-08-08) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.
- [5] FDA. CDER List of Licensed Biological Products [EB/OL]. (2018-12-21) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf>.
- [6] 美国联邦食品、药品和化妆品法案 (FD&C Act) [S]. 2009.
- [7] FDA. Background Information: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations (Purple Book) [EB/OL]. (2015-03-05) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>.
- [8] FDA. Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351 (a) of the PHS Act [EB/OL]. (2014-08) [2019-07-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM40784.pdf>.
- [9] 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 [EB/OL]. (2017-10-08) [2019-07-15]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）[EB/OL]. (2018-04-25) [2019-07-15]. <http://www.hebfda.gov.cn/CL0213/66568.html>.

(收稿日期 2019年8月1日 编辑 邹宇玲)