

我国已上市治疗用生物制品问题分析及监管建议

辛中帅¹, 张辉², 杨建红³, 张彦彦³, 邵颖^{3*}【1. 复星医药万新医药科技(苏州)有限公司, 苏州 215123; 2. 国家药品监督管理局, 北京 100037; 3. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100010】

摘要 目的: 对我国已上市治疗用生物制品现状及存在问题进行分析, 并在此基础上从鼓励创新、系统构建注册法规等多个角度提出完善监管的建议。方法: 基于对我国已上市治疗用生物制品批准情况的深度分析, 通过专家咨询, 提出建议。结果: 治疗用生物制品产业发展迅速, 在一定程度上满足了我国公众临床用药的需求, 但仍与国际先进水平存在较大差距。结论: 从鼓励创新、促进生物类似药发展、完善药品批准文号等方面提出建议。

关键词: 生物制品; 监管建议; 现存问题

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)09-0982-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.09.003

Analysis of the Problems of Listed Biological Products for Therapeutic Use in China and Recommendations for Regulation

Xin Zhongshuai¹, Zhang Hui², Yang Jianhong³, Zhang Yanyan³, Shao Ying^{3*} (1. Vonsun Pharmatech Co Ltd, Suzhou 215123, China; 2. National Medical Products Administration, Beijing 100037, China; 3. School of Yehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To analyze the current situation and existing problems of listed biological products for therapeutic use in China and put forward suggestions for improving regulation from various aspects such as encouraging innovation and systematically establishing registration regulations. **Methods:** Suggestions were put forward based on the in-depth analysis of the approval status of the listed biological products for therapeutic use in China as well as through expert consultation. **Results:** The industry of biological products for therapeutic use has developed rapidly and has met the need of public clinical use of medicines in China to a certain extent. But there is still a large gap with the international advanced level. **Conclusion:** Suggestions are put forward from the aspects of encouraging innovation, promoting the development of biosimilars, and perfecting the system of drug approval number.

Keywords: biological products; regulatory advice; existing problems

我国治疗用生物制品几十年的监管发展, 对生物医药产业的推动、创新技术的实施、人民群众用药的保障等方面均起到积极促进作用, 在满足我国公众临床用药需求方面做出了重要贡献。但通过

对已上市产品进行深度分析, 可以看到我国治疗用生物制品产业与国际先进水平相比还存在较大差距和一些问题, 推动行业的发展需要多方的努力。本文重点分析我国治疗用生物制品领域存在的主要问

题以及提出完善监管的建议。

1 主要问题分析

1.1 创新能力不足

我国整个医药行业在创新能力方面与国际先进水平仍存在较大差距,治疗用生物制品也不例外,从各个领域内的产品分析可以看出不论是在治疗领域涵盖的产品种类还是具体产品的代次,都和国际先进水平有明显差距。由于基础研究的薄弱、创新人才的短缺、创新技术的水平不高,国内企业在新靶点的发现和新分子实体的开发上能力明显不足,目前上市产品中真正意义上的first-in-class创新的产品几乎没有,绝大多数为仿制国外已上市产品,少数创新产品为已有治疗靶点的上市分子结构改变或剂型改变等改良型新药,以及一些在特定时期批准的我国特有产品。而FDA在2009年到2017年的9年中,平均每年批准的全新分子实体(NME)创新药超过33个,2018年更是达到了59个,仅2016和2017年就批准了20个创新生物药物,均创历史新高^[1]。尽管近年来有一大批海外科学家归国创业,大大加快了我国治疗用生物药物,尤其是抗体类药物的研发和创新速度,并在2018年底和2019年初获批上市了两款国产抗体治疗创新药物(均为PD-1靶点的单抗药物),一定程度上弥补了国产治疗用生物药物的创新不足,但从创新和技术水平上看,仍旧是已有上市产品的靶点和技术,并没有实质性的突破。整个产业的创新能力提升,还需要扎实的基础研究、建立良好的业态环境,不断积累来实现。

1.2 缺乏具有全球竞争力的龙头企业和重磅产品

国内治疗用生物制品的生产企业规模都相对较小,没有一家大型制药企业,或者虽是依托大型医药集团,但在生物药物的生产和市值方面规模却不大。2018年的全球制药企业排行榜上,没有一家中国制药企业排进前50强,更不用说单纯的生物药物生产企业。虽然有上市品种数量和批件数量比较多的企业,但这些企业几乎都是血液制品生产企业,其品种数量多并非因为创新能力强或产品价值高,而是因为血液制品的提取分离本身会得到各种不同的产品组分,大多数血液制品生产企业都会对这些提取分离的不同组分产品进行注册申报,形成不同的上市产品,这些产品几乎都是在上世纪90年代获得批准,大都属于技术含量不高的产品。除去血液制品,拥有较新技术产品的企业,其品种数量

很少有超过3个上市产品的情况。近年来,国内一些以传统化学药创新研发为主的企业,如恒瑞、正大天晴、复星、石药等公司,也纷纷进入生物药物领域,在生物药物研发方面进行了大量的投入,但由于研发和生产的基础相对薄弱,至今为止鲜有治疗用生物药物创新产品批准上市。由于生物药的技术壁垒和前期投入要高于化学药品,因此要赶超国际先进水平,还需要鼓励全球技术、资本和人才引入我国,提升国内企业的全球竞争力。

产品方面,国内企业还没有真正意义上的重磅产品,整个国内治疗用生物制品行业的年产值还不及阿达木单抗一个产品的年销售额。国内产品要形成真正意义上的重磅产品,一方面要从创新和技术上找突破口,另一方面还要从临床上去突破,开发具有临床优势的治疗药物。值得注意的是2013年批准的国产的创新重组蛋白药物康柏西普,上市后的表现正在成为国内生物药物的重磅,近一年内上市的几款抗肿瘤单抗产品也有望成为潜在的重磅产品。

1.3 重复申报依旧存在

重复申报一直是国产上市药品的一个突出问题,化学仿制药尤为严重,从已批准产品数据分析来看,在不同治疗领域或技术特点的产品中,治疗用生物制品也同样存在重复申报的问题,特别是血液制品和早期批准的重组技术产品尤为突出。值得欣慰的是,这一问题在2010年以后申报的品种已经大大减少,超过5家生产企业对同一品种进行重复申报的情况并不多,说明企业在产品开发上更加趋于成熟。但是,当前最热的PD-1和PD-L1单抗、细胞免疫治疗产品的研发,尽管批准上市的产品并不多,但根据申报情况来看,又呈现出明显的扎堆开发的趋势,仅PD-1单抗药物的研发机构就超过100家,处于临床研究阶段的也有24家之多^[2]。可以预见,在未来的几年内这几类产品将会出现大量的重复申报和上市。

1.4 国内特有品种和非可比生物制品

已批准上市的产品中,有一类上世纪90年代前后批准的国内特有品种,这类产品是在当时特定条件下批准上市的,其药学和临床研究与当前的科学标准可能存在一定的差距。不少产品仍然活跃在临床一线,这类产品真正的临床价值是否需要再评价有待进一步调研。此外,随着生物类似药法规与技术要求的国际共识形成,国产已上市的治疗用生

物药物中存在一定数量的非可比生物制品,即一些批准上市的仿制的生物制品没有按照生物类似药的可比性研究的技术要求开发。如何对这些国内特有品种和非可比生物制品进行持续评估也是监管需要关注的问题。

1.5 文号管理追溯体系

截至2017年,我国治疗用生物制品产品的批件数量超过一千个,然而品种数量仅有160余个,可以看到80%以上的批件并不是新产品上市,而是来自于重复申报以及增加规格等情况^[1];另外,很多产品,尤其是进口产品,如再注册或补充申请批准之后会给予新的批准文号,结果很难通过新的批件号追溯其批准历史,这不但造成批件繁多,还非常不利于产品整个生命周期的管理。文号管理系统的更新升级也是监管层面亟待解决的一个问题。

2 监管建议

2.1 继续加大鼓励创新的政策支持

自2015年以来国家启动药品审评审批制度改革^[3],已经出台了多项鼓励药品创新的政策措施,如调整药物临床试验审评审批程序^[4]、优先审评审批制度^[5]、药物研发与技术审评沟通交流管理办法^[6]、接受药品境外临床试验数据的技术指导原则^[7]、药品试验数据保护实施办法(征求意见稿)^[8]等等,这些政策对鼓励创新研发发挥了积极的促进作用。但有些政策的真正落地尚需细化的实施细则,同时需要与定价、招标、医保支付体系等形成良性闭环。基于我国目前药物创新相对落后的发展现状,应有更加切实可行的举措支持药物的创新研发,如遵循生物创新药研发规律,基于创新药临床研究的阶段性渐进性特点,制定科学合理的不同临床研究阶段的审评技术要求与变更管理技术要求;着力解决制约创新研发的技术瓶颈,包括各种评价能力,特别是早期临床试验能力、临床资源因垄断而严重短缺的问题等;积极营造支持创新的政策和法规环境,吸引全球技术、资本和人才进入我国等。

2.2 加快出台生物类似药注册管理法规

生物类似药尽管不属于创新药范畴,但对于治疗用生物制品而言,却是重要的补充,目前国内持续的生物类似药研发热潮,亟待系统地构建生物类似药注册管理法规及技术要求体系。建议以解决我国患者生物制品药物的可及性为核心目

标,遵循生物类似药研发规律、遵循国际共识^[9],完善建立生物类似药注册管理制度体系^[10]和技术指南体系^[11],有效指导生物类似药开发与评价,保障我国公众临床用药,尤其是一些被原研药垄断的临床未满足的用药需求。

2.3 着手国内特有品种及非可比生物制品梳理

由于历史的原因,我国曾批准了一些国内特有品种及非可比生物制品,随着科学认识的不断深入,对这些产品也有必要进行重新认识,以保障有限的医保支付资源被有效使用。建议对此类产品进行梳理,针对具体品种具体分析,对批准依据进行甄别,对于不符合当前评价标准的产品,设立一定的过渡期,要求生产企业在一定期限内循序渐进地开展相关研究工作,重新评估产品的相似性或者独立自证药品的安全性和有效性,为未来采取监管提供支持。

2.4 完善我国药品批准文号管理

药品批准文号主要应体现其管理属性,现行药品批准文号的方式不利于监督管理。建议完善生物制品批准文号格式,发挥批准文号在药品流通与生命周期管理中的关键作用,不仅让监管部门可以实现有效管理,也让使用者可以根据公布的药品文号编写规则,获知更多的药品信息^[12]。

建议实行一号终身制,从生物制品申报受理开始,绑定一个产品的唯一编码ID号,伴随产品申报周期,包括临床批件、注册批件和补充申请批件,可增加L、Z、B进行区分。

2.5 健全和完善产品全生命周期管理体系

建议加强上市后药品的管理,建立产品全生命周期管理体系。对于已上市产品,持续进行上市后的跟踪研究,尤其是临床疗效和不良反应的跟踪研究,对于保障公众用药安全有效至关重要。一方面,应进一步强化并落实药品上市许可持有人作为药品全生命周期质量保证和持续研究的主体责任;另一方面,应进一步完善上市后药品监管制度,建立上市产品的年度报告制度、药品再评价制度、药品退市制度等,同时由国家审评机构和评价机构形成联动机制,开展上市后年度报告的审评和药品再评价。对于安全性有效性存在重大问题的上市产品,应通过退市机制,及时退出市场。

2.6 加强重复申报产品的引导

监管部门应加强对行业发展的引导,及时从

官网发布注册申报动态信息,引导企业理性研发。及时披露临床前、I期临床、II期临床、III期临床及部药注册申报等不同阶段的进展情况供公众查询,帮助企业做出正确判断,减少扎堆申报,最大限度地合理分配好研发和临床资源,引导企业向未满足的临床用药需求方向开发,促进整个行业的健康发展。

3 小结

治疗用生物药物已在整个医药行业占据着举足轻重的地位,2018年全球销售额排名前10位的药品中,有8个是治疗用生物制品^[13],由此可见其重要性。我国已上市的治疗用生物制品,整体上和国际先进水平之间还有不小的差距。要缩小差距,一方面,需要工业界和学术界的共同努力,加大对新药研发的投入,从根本上提升自身的研发和创新能力;另一方面,需要政府和监管机构的重视和支持,以保障公众用药需求及推动整个产业发展为出发点,制定基于科学的合理可行的监管政策法规和技术指南,为我国治疗用生物技术产品实现弯道超车提供良好的政策支持和技术指导。

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] 刘志磊,张彦彦,李洁,等.已上市生物制品的批准情况及创新性浅析[J].中国生物制品学杂志,2018,31(10):1160-1162.
- [2] 新康界.赛道拥挤、资本泡沫、价格战……本土PD-1研发企业出路在哪?[EB/OL].(2018-09-29)[2019-04-24].<https://mp.weixin.qq.com/s/fabC5FKSeqm7iezYa8iTnA>.
- [3] 国务院.国发〔2015〕44号 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S].2015.

- [4] NMPA.国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL].(2017-07-24)[2019-04-30].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2111/329716.html>.
- [5] NMPA.总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见[EB/OL].(2017-12-21)[2019-04-30].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324193.html>.
- [6] NMPA.国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告[EB/OL].(2018-09-30)[2019-04-30].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331245.html>.
- [7] NMPA.国家药品监督管理局关于发布接受药品境外临床试验数据的技术指导原则的通告[EB/OL].(2018-07-06)[2019-04-30].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/325800.html>.
- [8] NMPA.国家药品监督管理局办公室公开征求《药品试验数据保护实施办法(暂行)》意见[EB/OL].(2018-04-25)[2019-04-30].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/227856.html>.
- [9] 邵颖,杨建红,李洁,等.我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则[J].现代药物与临床,2019,34(4):877-882.
- [10] 李洁,张彦彦,张薰文,等.各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议[J].现代药物与临床,2019,34(4):889-895.
- [11] 王海辉,张彦彦,巩威,等.各国生物类似药技术指南体系的比对研究及完善我国生物类似药技术指南体系框架的建议[J].现代药物与临床,2019,34(4):926-933.
- [12] 刘志磊,张彦彦,高恩明,等.关于完善生物制品批准文号格式的考虑[J].中国生物制品学杂志,2018,31(9):1047-1048.
- [13] 医药魔方.最新!2018年全球药品销售额Top100[EB/OL].(2019-04-19)[2019-04-24].<https://mp.weixin.qq.com/s/vCeX59bTHwWYyztQ6mAhDg>.

(收稿日期 2019年8月1日 编辑 邹宇玲)