



Biosimilars hurdles in safety monitoring

生仿制药的安全监管障碍

生物制品（BP）或生物制剂，是指由不同天然物质（哺乳动物，昆虫和植物的细胞培养物，酵母等）制成的多样化的医疗制品。这些医疗制品被用于防治疾病及医学诊断[1, 5]。生物制品自从被引入药品市场以来，对许多治疗领域的治疗方案进行了变革，例如肿瘤学[2]，皮肤病学，风湿病学等等，对类风湿关节炎，僵直性脊柱炎，克罗恩病，溃疡性结肠炎以及银屑病的病人对抗病症[5]。尽管这些多样的产品会根据不同的依据，例如，根据产品特点-来源（植物，哺乳动物，细菌等等），说明（抗风湿药，抗银屑病等等）及分子大小进行归类，如果根据后面的参数分类，最显著的之一是单克隆抗体（mAb），不只因为高分子量和结构复杂性。虽然单株抗体[mAb]中带来相对较新的药物种类专利保护，但是他们中的一些已经过期，（例如阿达木单抗，阿昔单抗，贝伐单抗，依那西普单抗，英夫利昔单抗，奥马珠单抗，力妥昔单抗）[4]，或即将期满，为后续生物制剂生产提供了大量的机遇（他们更多的被成为“仿制药”）[3]。

仿制药是原药品的“复制品”，他们只是相似，并不相同。其中差异可以被理解为无法准确的去复制原药品的生产过程，很明显这是由于原药品开发者公布的有用信息太少，反向研发的必然性，对原药品和仿制药对比，分子复杂性和其他一些因素缺乏可靠的分析方法。不幸的是，要提高后续仿制药和原药品的相似程度和改变现状看起来非常困难，不仅仅是因为上述原因，更因为法规要求的多变性。

一大批国家已经制定了仿制药批准总则。然而，至今为止，在仿制药的临床及药物上市后监管法规上，各国要求则不尽相同，有时相当模糊不清（见表格1）。

表格

Authority 监管机构	Description 说明
FDA 美国食品及药品管理局	FDA 对生物仿制药和生物制剂的调查方法非常深入 - FDA 遵循 WHO 的建议，仅在其出版几年后纳入 EMA / WHO 生物仿制药相关指南。然而，在这段时间内批准的这些少数生物制剂在安全和药效测试的数量上存在差异，因此可能具有不同的安全性。
EMA 欧洲药品管理局	EMA 为类似的生物医药产品提供了试行通用指南。然而，欧盟国家对生物仿制药替代品的要求的多样性反映了对药物安全性概况的理解的差异，从而可能导致某些产品的风险增加。
Roszdraznadzor 俄联邦医疗服务监督部门	俄罗斯生物制剂和生物仿制药市场正在快速发展，其特点在于以下几个安全相关问题，例如不断改进的国家和地区级的药物警戒系统并不总能满足地区和全球安全数据的需要。除此之外，俄罗斯和国外立法中的“生物制剂”，“生物仿制药”和“非创新者”的不统一的定义对注册过程存在潜在威胁。
CFDA 中国药监局	中国生物制品和生物仿制药市场也在迅速发展。然而，到目前为止，CFDA 没有发布生物仿制药或生物制剂的通用指南。但在体外诊断试剂，干细胞和疫苗方面，各自有一些明确而具体的指南。因此，当前的药物的规定和指南就是生物制剂和仿制药的指南。

考虑到 mAb 代表市场上结构最复杂和大量的生物制剂之一，研制相关问题的描述对产品质量（纯度，均匀性等）有很大影响[5]。因此，为了确保这类产品的安全性和有效性，需要更加完备的药物警戒计划以及更详细的临床前和临床阶段期间的研究。

然而，在 21 世纪的第二个十年期间，EMA 已经发表了单独的“含有单克隆抗体的类似生物医药产品 - 非临床和临床问题的指南”和批准用于单克隆抗体药物的生物仿制药。这些行为强调了对这些药物做出快速决定的高度重要性，这对于随后的全球规范更新提出了明确的要求：



Effective and standardized safety information exchange between local PV systems during clinical trials and post marketing
在临床试验和上市后监管中，不同地区的 PV 系统之间进行有效和标准化的安全信息交流



Cumulative registered biosimilars specific global database
累计登记的仿制药特定全球数据库



Corresponding registration procedures for different types of biosimilars around the world
世界各地不同类型生物仿制药的相应注册程序



Consistent approach to drug withdrawal from the market
持久的退市药物监管



Requirement for developers of original biologics to publish minimal data on manufacturing process after patent protection expiration
在专利保护期满后，原生物制剂的研发公司公布最低限度制造所需数据的要求。

考虑到生物制剂界讨论和加强信息交流全球化的趋势，我们期待改进欧洲的经验，（如 EMA / WHO 仿制药指南）并转化到所有其他国家，以增强 mAb 和其他仿制药的相似性，安全性和有效性。

References:

1. Public Health Service (PHS) Act, Section 262. Available at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm149278.htm> (accessed November 2016).
2. Schellekens H., Smolen J.S., Dicato M., Rifkin R.M. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol.* 2016;17 (11): 502-509.
3. Eichbaum C., Haefeli W.E. Biologics - nomenclature and classification. *Ther Umsch.* 2011; 68 (11): 593-601.
4. Jacobs I., Petersel D., Shane LG., Ng C.K., Kirchoff C., Finch G., Lula S. Monoclonal Antibody and Fusion Protein Biosimilars Across Therapeutic Areas: A Systematic Review of Published Evidence. Available at <http://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0203-4> (accessed November 2016).
5. Håkan Mellstedt Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013; 11(3): 1-11.