

抗体类生物类似药命名管理及其影响分析

沈洁, 蒋蓉, 邵蓉*(中国药科大学, 国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211100)

摘要: **目的** 规范我国抗体类生物类似药命名, 完善其全生命周期管理体系。**方法** 深入研究世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、欧盟、美国、日本及我国关于抗体类生物类似药的命名要求, 分析不同命名方式对药品全生命周期管理的影响。**结果** 目前, 国内外抗体类生物类似药的命名原则不尽相同, 但总体遵循 WHO 的国际非专利药名系统不同的命名方式将对处方安全性、药物警戒、医保准入与支付等方面产生影响。**结论** 建议药品监管部门逐步与国际接轨, 基于国际非专利药名系统并结合我国实际情况尽快出台生物类似药命名相关文件, 以明确抗体类生物类似药命名。此外, 建议加强药物警戒管理、制定科学审慎的生物类似药医保支付决策, 从而构建生物类似药尤其是抗体类药物的全生命周期管理体系。

关键词: 抗体; 生物类似药; 命名

中图分类号: R926

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)20-2589-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.022

引用本文: 沈洁, 蒋蓉, 邵蓉. 抗体类生物类似药命名管理及其影响分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2589-2592.

Analysis of the Management and Influences of the Naming about Biosimilar Antibodies

SHEN Jie, JIANG Rong, SHAO Rong* (*The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To standardize China's naming of biosimilar antibodies and improve the whole life cycle management system of biosimilar antibodies. **METHODS** Carried on deep research into the naming principles of World Health Organization(WHO), EU, USA, Japan and China. And analyzed the effects of different naming methods towards drug life cycle management. **RESULTS** At present, the naming principles of biosimilar antibodies were not the same at home and abroad, but they were based on the international nonproprietary names for pharmaceutical substances(INN) system established by WHO generally. Different naming methods would influence prescription safety, pharmacovigilance, the access and reimbursement of medical insurance. **CONCLUSION** To be in line with the international standards step by step, it is suggested that the drug regulatory departments shall issue related documents about the naming of biosimilars according to the actual situation of our country as soon as possible, based on the INN system. Thus, the naming principles of biosimilar antibodies will be clear. In addition, to establish the whole life cycle management system of biosimilars, especially the antibodies, it is suggested to strengthen the administration of pharmacovigilance and make scientific and prudent decisions on the reimbursement of medical insurance about biosimilars.

KEYWORDS: antibody; biosimilar; naming

根据《中国药品通用名称命名原则》规定, 药品英文名应尽量采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)编订的国际非专利药名(international nonproprietary names for pharmaceutical substances, INN)。因此, 我国生物药通用名正逐步与国际标准接轨, 处于传统结构描述性命名向 INN 过渡阶段。

随着越来越多的创新生物药专利到期, 我国生物类似药将迎来发展机遇。其中, 抗体类占在研生物类似药的比例最高。与传统化药不同, 由于抗体类生物类似药与参照药相似但并不完全一致, 不同生物类似药之间也会存在差异, 因此生物类似药的命名体系仍有待完善, 从而为后续的临床使用、药物警戒等提供良好的信息基础, 保

基金项目: 国家社会科学基金重大项目(15ZDB167)

作者简介: 沈洁, 女, 硕士生 Tel: 15261491301
(025)86185193 E-mail: shaorong118@163.com

E-mail: ajasmineshen@126.com

*通信作者: 邵蓉, 女, 博士, 教授, 博导

Tel:

证药品全生命周期管理。

1 抗体类生物类似物的定义与特点

目前,各个国家及各药品监管机构对于生物类似物的命名和定义尚未达成统一。我国仅在《药品注册管理办法》中做出过解释,定义生物类似药为在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品,见表1。生物类似药种类繁多,通常包括抗体、干扰素、血液制品、疫苗等几类。其中,抗体是指机体由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质。因此,抗体类生物类似药能够识别并特异性结合抗原,阻止病原体入侵。

表1 不同国家或地区生物类似物的定义

Tab. 1 Definitions of biosimilars in different countries or regions

国家/地区	生物类似药名称	生物类似药定义描述
WHO	similar biotherapeutic products, SBPs	与一种已批准的参比生物治疗产品在质量、安全性和效力方面均相似的生物治疗产品 ^[1]
欧盟	similar biological medicinal product, SBP	与已经存在的生物药(即参比药)类似的生物药;在批准时,该生物类似物自身的可变性以及参比药的任何不同之处均不应被证明不影响仿制药的安全性和有效性 ^[2-3]
美国 ^[4-7]	follow-on protein products	与美国批准的参比生物产品高度相似,尽管无活性组分允许有小的差异;但是临床应用上和参比生物产品相比在安全性、纯度与效力方面没有显著差异
日本 ^[8]	follow-on biological medicinal product, FOBMP	由不同的企业生产的、与已获批准的参照原研药具有可比性(≈参照原研药)、同质/同效的生物技术药物,是否与原研药等效不由《日本药局方》标准品决定,而是由可比性实验决定
中国 ^[9]	生物类似药	在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品

抗体类生物类似药与传统化学药相比,分子量巨大,并且蛋白质空间结构复杂,以单抗药物为例,其分子量已经达到了150~160 kDa。此外,抗体类生物类似药需经过复杂的转录、修饰和纯化步骤制成,同时可能因自身生物活性引起不良反应。

2 我国抗体类生物类似药命名管理

2.1 命名依据

2006年9月21日,国家药典委员会发布《中国药品通用名称命名原则》,明确提出药品英文名应尽量采用WHO推行的INN系统。为进一步完

善和规范我国生物制品通用名命名管理,药典委员会于2017年3月1日、2018年11月21日相继发布《生物制品通用名称命名原则规程-征求意见稿》《生物制品通用名称命名指南(上网公示稿)》。其中,后者再次提出参照INN命名原则指定通用名称,但尚未对生物类似药命名提出具体要求。

2.2 命名方式

2019年2月22日,我国首个国产抗体类生物类似药利妥昔单抗注射液(商品名:汉利康)获批上市。目前,我国生物药命名正处于向INN命名原则过渡阶段。我国抗体类生物类似药与参照药同通用名,同时还赋予一个新的商品名。但传统化学药只有新药有商品名,因此,抗体类生物类似药与化药命名方式相矛盾,只能参照创新生物药命名原则。

3 国外抗体类生物类似药命名管理

为区分每个药物,赋予其独特、全球公认的名字,WHO最早在1950年一次世界健康会议提出建立INN系统,1953年开始正式推行并出版第一份INN名单^[10]。INN主要由特定词干、其他区分同一家族不同物质的音节、字母构成,对于药物识别、处方安全、药品分销、卫生专家以及科学家间的信息交流发挥重要作用。针对生物药,WHO生物药标准专家委员会负责按照规定要求为其选取科学合理的名称。至20世纪90年代,已形成单克隆抗体药物的系统性命名框架,其特定词干为-mab,并且可通过INN表明抗体来源和预期用途。

由于同INN的生物类似药之间仍然存在细微差别(例如糖基化),因此需要赋予其额外的希腊字母。2013年10月22日,WHO举办第57届国际药用物质非专利药名称咨询会确定生物类似药的生物制品限定编码,2016年4月开始试行生物制品限定编码方案^[11]。

WHO推行的INN系统有助于统一全球抗体类生物类似药的命名。以英夫利昔单抗为例,虽然美国、欧盟、日本关于抗体类生物类似药的通用名原则不尽相同,但总体遵循了INN系统,资料来源于药渡数据,见表2。

3.1 欧盟

2012年12月20日,欧盟委员会发布指令2012/52/EU,明确生物药必须采用通用名(通常为INN)和商品名^[12]。因此,生物类似药与参照药通

表 2 抗体类生物类似药命名比较(以英夫利昔单抗为例)

Tab. 2 Comparisons of the naming of biosimilar antibodies(take infliximab as an example)

国家	生物类似药		参照药		批准时间	生产厂商
	商品名	通用名	通用名	商品名		
欧盟	Remsima	Infliximab	Infliximab	Remicade	2013.09.10	Celltrion 韩国
	Inflectra	Infliximab	Infliximab	Remicade	2013.09.10	Hospira 美国
美国	Inflectra	Infliximab-dyyb	Infliximab	Remicade	2016.04.05	Celltrion/Hospira
日本	インフリキシマブ BS 点 滴静注用 100 mg 「CTH」 (注射用英夫利昔单抗 BS1)	Infliximab[infliximabBS1]	Infliximab	Remicade	2014.07.04	日本化薬株式会社/ Celltrion Inc. [日本化药株式会社/ Celltrion Inc.(韩国)]

用名相同, 但生物类似药会有一个区别于参照药的商品名, 在药物销售、临床使用等环节中使用商品名和批号以确保药物警戒措施。

3.2 美国

2015 年 8 月, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布《生物药品非专有命名指南草案》, 最终指南于 2017 年 1 月 12 日完成^[13]。该指南提供了 FDA 关于生物类似药命名惯例的基本原理。生物制剂的非专利名称将由发起者产品的核心非专利名称加上无意义但可区分的后缀, 后缀为每个产品独有的 4 个小写字母。

3.3 日本

2009 年 3 月, 日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)在欧盟经验基础上, 针对生物类似药出台《生物类似药质量、安全性和有效性保障指南》及其他相关通知^[14]。其中对于生物类似药命名, 要求使用商品名和与参照药相同的通用名。

生物类似药通用名后应当加上标注, 以表明同通用名下该生物类似药所处顺序^[15], 其通用格式为原研药通用名+BSn(n 表示第几个生物类似药)。生物类似药商品名中除标注“BS”外, 还需注明剂型规格和厂商名。

4 不同命名方式对药品全生命周期管理的影响

4.1 处方安全性

2018 年 7 月 10 日, 国家卫生健康委员会出台《医疗机构处方审核规范》, 明确规定医师在开具处方时使用药品通用名。在使用抗体类生物类似药时, 若处方医师只使用通用名并且该类似药通用名与参照药相同, 那么容易导致处方混淆, 无法与同通用名其他生物类似药及参照药进行区分。处方混淆可能会出现生物类似药与参照药反复交替使用的情况, 那么将出现不可预知的后果。

4.2 药物警戒

由于抗体类生物类似药获批时所获取的安全性数据有限, 在上市后需开展药物警戒, 有助于检测生物类似药和参照药在安全性方面的潜在差异、评估外推适应证的安全性。

其中, 药品可追溯性是实现药物警戒评估的关键, 在药品使用过程中需对药品不良反应进行上报, 包括 INN、商品名、生产商、批号、来源国家等信息, 以确保及时发现问题并采取相关措施。由于抗体类生物类似药的命名尚无明确指南, INN 命名较复杂, 且在无唯一识别符号的情况下, 可能无法确定患者接受的是哪种药品。

4.3 医保准入与支付

由于我国医保药品按通用名支付, 生物类似药尤其是抗体类的命名会对医保支付标准的制定产生一定的影响。如果生物类似药的通用名和参照药相同, 那么在医保准入过程中医保支付标准的制定可能会参考传统化学药, 生物类似药和参照药的支付标准相同; 如果生物类似药的通用名和参照药不同, 那么生物类似药是否纳入医保药品目录需经过科学评估; 如果纳入医保药品目录, 那么该药品支付标准的确定仍有待考量。

5 讨论与建议

现阶段, 我国抗体类生物类似药研发呈现“集中扎堆”态势, 品种多有重复, 加剧了市场的无序竞争, 具体审评政策和技术要求尚未明晰。因此, 建议药品监管部门逐步与国际接轨, 基于 INN 系统并结合我国实际情况尽快出台生物类似药命名相关文件, 从而明确抗体类生物类似药命名、保证处方安全性。

在完善抗体类生物类似药命名原则的同时, 建议加强药物警戒管理、制定科学审慎的生物类似药医保支付决策, 从而构建生物类似药尤其是

抗体类的全生命周期管理体系。

关于加强生物类似药药物警戒管理。首先,建议加强对医师处方的把关,避免处方混淆。其次,建议加强对药师队伍的建设教育。在药房购药或配药时,在处方不确定的情况下需及时向处方医师进行确认、明确告知患者生物类似药的特殊性,并做详细记录。在禁止替换的情况下,坚决不能用生物类似药替换原研药。再次,加强对患者的教育。最后,加强药物警戒体系的追溯系统建设。

关于建立科学审慎的生物类似药医保支付决策与合理引导体系,应当充分考虑我国生物类似药实际情况,包括生物类似药研发水平、临床试验水平、审评管理水平等多个方面,由临床医师、药监部门、卫健委等多个利益相关方共同参与,基于药品临床试验(安全性和有效性)、药品审评中心审评结论、规范的生物类似药替代指南等多方面展开。同时,生物类似药还面临命名、适应证外推、可互换性等问题,都将对医保支付决策产生影响。在生物类似药纳入医保药品目录过程中,必要时还可通过卫生技术评估手段保证决策的科学性与合理。再次,在确定生物类似药的医保支付政策后,对于通过临床试验确证安全有效、可替代原研药临床使用的生物类似药,为节约医保基金,建议国家医疗保障局联合药监部门、卫健委等,共同建立生物类似药使用的合理引导体系,引导处方行为、改变患者选择。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products(SBPs) [EB/OL]. 2009. https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- [2] European Medicines Agency. Concept Paper on the Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product [EB/OL]. 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-similar-biological-medicinal-product_en.pdf
- [3] European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products(CHMP/437/04) [EB/OL]. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. 2015. <https://www.fda.gov/media/82647/download>
- [5] U. S. Food and Drug Administration. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. 2015. <https://www.fda.gov/media/82658/download>
- [6] U. S. Food and Drug Administration. Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants [EB/OL]. 2015. <http://wsqms.com/newsletter/files/25/15085fnl.pdf>
- [7] U. S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. 2016. <https://www.fda.gov/media/88622/download>
- [8] Ministry of Health, Labour and Welfare(MHLW). Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-On Biologics [R]. Tokyo: MHLW, 2009.
- [9] CFDA 网站. CFDA 发布生物类似药研发与评价技术指导原则[J]. 上海医药, 2015(7): 3.
- [10] World Health Organization. Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances [R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [11] 邵颖. 各国生物类似药命名法规的对比研究及启示[EB/OL]. 2017. http://www.sohu.com/a/145553930_195890
- [12] EC. COMMISSION IMPLEMENTING DIRECTIVE 2012/52/EU of 20 December 2012 [EB/OL]. 2012. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/cross_border_care/docs/impl_directive_prescriptions_2012_en.pdf
- [13] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. 2017. <https://www.fda.gov/media/93218/download>
- [14] YAMAGUCHI T, ARATO T. Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan [J]. Biologicals, 2011, 39(5): 328-332.
- [15] IHS Markit. MHLW Issues Guidelines on Biosimilars Development and Regulatory Applications [EB/OL]. 2009. <https://ihsmarkit.com/country-industry-forecasting.html?id=106595709>

收稿日期: 2019-03-10

(本文责编: 沈倩)