

· 专家共识 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200914.1036.002.html\(2020-09-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200914.1036.002.html(2020-09-15))

科学认识生物类似药,推动生物类似药的合理使用和发展 ——抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识

单锦露¹,孙建国²,阮志华³,任必勇⁴,杨志祥⁵,李毅⁶,田福华⁷,康保国⁸,
赵晓辉⁹,刘作金¹⁰,南映瑜¹¹,邓媛¹²,朱宇熹¹³,王东林¹¹,陈正堂²,王东^{1△}

(1. 中国人民解放军陆军特色医学中心,重庆 400042;2. 中国人民解放军陆军军医大学
新桥医院,重庆 400037;3. 中国人民解放军陆军军医大学西南医院,重庆 400038;4. 重庆大学
附属三峡医院,重庆 500101;5. 重庆市中医院 400011;6. 重庆市北碚区中医院 400700;
7. 重庆市九龙坡区人民医院 400050;8. 重庆市两江新区第一人民医院 401147;
9. 重庆市第九人民医院 400700;10. 重庆医科大学附属第二医院 400067;
11. 重庆大学附属肿瘤医院 400030;12. 重庆市急救医疗中心/重庆市第四人民医院 400010;
13. 重庆医科大学附属第一医院金山医院 401120)

[摘要] 抗肿瘤生物类似药在肿瘤临床治疗中发挥着重要作用,如何合理应用生物类似药是临床实践必须面对的问题。重庆专家重点探讨了抗肿瘤生物类似药的有效性、安全性、适应证外推及参照药转换问题,对其在临床应用上具有指导意义。

[关键词] 肿瘤;生物类似药;有效性;安全性;适应证;专家共识

[中图分类号] R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3685-03

To promote the rational use and healthy development of biosimilars through scientific understanding of biosimilars:Chongqing experts consensus on the application of anti-tumor biosimilars

SHAN Jinlu¹,SUN Jianguo²,RUAN Zhihua³,REN Biyong⁴,YANG Zhixiang⁵,LI Yi⁶,
TIAN Fuhua⁷,KANG Baoguo⁸,ZHAO Xiaohui⁹,LIU Zuojin¹⁰,NAN Yingyu¹¹,DENG Yuan¹²,
ZHU Yuxi¹³,WANG Donglin¹¹,CHEN Zhengtang²,WANG dong^{1△}

(1. Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China; 3. Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China; 4. Three Gorges Central Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 5001014, China; 5. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China; 6. Beibei Traditional Chinese Medical Hospital, Chongqing 400700, China; 7. People's Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400050, China; 8. The First People's Hospital of Chongqing Liang Jiang New Area, Chongqing 401147, China; 9. The Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China; 10. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400067, China; 11. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 12. Chongqing Emergency Medical Center/the Fourth People's Hospital of Chongqing 400010, China; 13. Jinshan Hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China)

[Abstract] Anti-tumor biosimilars are playing an important role in the clinical treatment of tumors. How to reasonably use biosimilars is a problem that must be faced in clinical practice. Discussion of Chongqing experts focused on the effectiveness, safety, indication extrapolation and conversion between anti-tumor biosimilars and reference drugs, which has guiding significance in clinical application.

[Key words] neoplasms; biosimilars; effectiveness; safety; indications; expert consensus

生物类似药是指与生物原研药含有相似的活性物质,在质量、安全性和有效性方面与原研药具有相似性,临床意义上无差异的药物^[1]。生物治疗药物已广泛应用于各个疾病治疗领域,随着早期生物制品专利和数据保护到期,国际上掀起了生物类似药开发的浪潮。生物类似药的上市打破了生物药市场垄断的格局,一方面可以更好地满足患者对生物治疗产品的需求,提高生物药的可及性;另一方面通过有效的竞争有助于降低价格,减轻患者及医疗保险负担。因此,许多国家都十分重视生物类似药的研发和管理工作。由于生物治疗药物的独特性和复杂性,生物类似药不可能与原研药完全相同。“化学仿制药”的临床使用原则不适用于生物类似药。

全球已有 20 多个国家或组织制订了生物类似药相关指南及明确的生物类似药上市审批途径,这既保证了患者能及时得到生物制品,又能确保生物制品的质量、有效性和安全性。目前我国有 270 个生物类似药处于研发状态,约有一半处于临床前研究阶段,其中 65 个提交临床申请,有 10 个已获得临床批件,有望近期开展临床试验^[2]。国内生物类似药研发品种主要集中在利妥昔单抗、阿达木单抗、曲妥珠单抗、英夫利西单抗、依那西普、贝伐珠单抗 6 个单克隆抗体/融合蛋白药物。随着抗肿瘤的药物如利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗等的专利到期,抗肿瘤生物类似药会在我国抗肿瘤治疗方面发挥重要的作用,也会不断地丰富我国生物类似药的研究结果。

如何合理安全地使用生物类似药,是临床实践必须面对的问题。正在接受治疗的患者受限于其经济能力,能否替换成生物类似药;生物类似药的适应证外推是否合理等,都是存在争议的。面对生物类似药临床应用亟待解决的问题,2020 年 5 月 15 日中国临床肿瘤学会(CSCO)正式发布了我国首部《中国生物类似药专家共识》。2020 年 7 月 11 日在陆军特色医学中心王东教授、陆军军医大学新桥医院陈正堂教授和重庆大学附属肿瘤医院王东林教授的牵头下,汇集重庆市多家医院肿瘤相关专业 15 位专家召开了生物类似药的重庆专家共识会。通过对生物类似物相关法律法规和首部中国生物类似药专家共识的学习及经验交流,与会专家从临床合理应用的角度,探讨了生物类似药目前在临床使用环节中的具体问题,并就生物类似药的安全性监测、真实世界研究、加强适应证管理、药物经济学研究和处方医嘱审核及点评等方面进行了讨论,并对抗肿瘤生物类似药的临床应用形成建议,以期对基层医师的临床实践给予指导意见。

重庆作为我国的西部城市,在生物类似药的研发中也做出了积极的贡献。目前国内已上市的 4 个生物类似药,重庆市均有临床药物研究基地参与。如国内首个上市的生物类似药利妥昔单抗生物类似药汉利康(上海复兴医药集团股份有限公司)在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤适应证的上市临床研究中就有陆军军医

大学大坪医院的参与;贝伐珠单抗生物类似药安可达(齐鲁制药有限公司)在肺癌适应证的上市临床研究中重庆市肿瘤医院和陆军军医大学大坪医院均有参与。这不但为我国的生物类似药研发做出了贡献,也积累了一定的生物类似药的临床应用经验。与会专家针对使用抗肿瘤生物类似药的几个热点问题进行了重点讨论。

1 从生物类似药的概念本质理解抗肿瘤生物类似药的有效性

生物类似药是指在质量、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(NMPA)^[1]。生物类似药有 4 个主要特征:(1)与参照药高度相似。由于生物药固有的自然属性,生物类似药在物理、化学和生物特性方面不可能与参照药完全一致,即使参照药的同一批次内或不同批次间,都可能存在细微差异。(2)与参照药临床意义相同。生物类似药与参照药的临床表现无任何差异,如安全性、有效性。(3)生物类似药的差异性被严格限制。只有在科学证据表明不影响安全性和有效性时,这种微小差异性才被允许。生物类似药与参照药的允许差异范围与参照药批次间允许的差异范围相同。(4)生物类似药的质量、安全性和有效性有严格标准。生物类似药是按照与其他药品同样严格的质量、安全和疗效标准批准的^[3-4]。

中国生物类似药现行的审批监管流程与新生物制品一样,包括注册审批、生物制品的审批签发和上市后监管三大流程。生物类似药的研发基于逐步递进的原则,依赖全面的“比对研究”,通过药学、非临床药理毒理、临床药理和临床研究 4 个方面,总体评价生物类似药的等效性。可见,生物类似药的上市需要经历严苛的验证审核。

生物类似药的开发主要集中在肿瘤、免疫及血液疾病。截至目前,国内已上市的抗肿瘤生物类似药有利妥昔单抗生物类似药和贝伐珠单抗生物类似药。临床专家对生物类似药的应用有了一定的临床经验,真实世界的使用进一步证实了生物类似药的疗效及安全性与参照药无明显差异。

2 抗肿瘤生物类似药的安全性问题

生物类似药与化学仿制药不同,生物药来源于活体生物,工艺更加复杂,通常是更大更复杂的分子,需要多种技术鉴定其分子结构与参照药高度相似。

要重视生物类似药的上市后风险管理,需要严格按照国家规定开展上市后评价、Ⅳ期临床试验、安全性追踪与数据收集。以安可达为例,目前也在开展上市后的观察研究,评价安可达在肠癌患者中的安全性。从近半年真实世界的使用情况来看,生物类似药与参照药安全性相似,尚未发现生物类似药与参照药之间存在不良反应性质、严重程度或发生频率的差别,亦未发现有别于参照药的特殊不良反应。但是鉴于目前观察时间尚短,需要加强上市后临床数据的采

集,包括疗效和相关不良事件的数据采集,这需要临床医师互相协作,只有收集更多的真实世界使用数据才能更好地证实生物类似药的疗效和安全性。

3 关于抗肿瘤生物类似药适应证的外推问题

抗肿瘤生物类似药上市前的研究基于生物相似性研究,需要做全面的药物质量数据和质量比对研究;临床研究需要有药代动力学、安全性和有效性比对研究,上市即可获得已证实有效性和安全性相似的适应证,在一定条件下,可外推至参照药其他适应证。

各个国家对于适应证外推也有相应的规定,NMPA 对于适应证外推的要求:(1)对比对试验研究证实临床相似的,可以考虑外推至参照药的其他适应证。(2)对外推的适应证,应当是临床相关的病理机制和(或)有关受体相同,且作用机制及靶点相同的;临床比对试验中,选择了合适的适应证,并对外推适应证的安全性和免疫原性进行了充分的评估。(3)适应证外推需根据产品特点个案化考虑。对合并用药人群、不同合并疾病人群及存在不同推荐剂量等情形进行适应证外推时应慎重。欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)也有相似的规定。

以贝伐珠单抗生物类似药安可达为例,其上市前仅做了针对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的Ⅲ期临床研究,上市后又获批了晚期转移性结肠癌(mCRC)的适应证,这样的适应证外推是否合理尚未明确。NMPA 对于适应证外推的 4 个原则和要求,安可达完全符合,但生物类似药的上市后风险管理和药物警戒计划与参照药完全一致,需要严格按照国家规定开展上市后评价、Ⅳ期临床试验、安全性追踪与数据收集。目前已在进行安可达肠癌适应证的Ⅲ期临床研究,同时也在开展上市后的观察研究,并会积极推动Ⅳ期临床研究和临床使用的监管。

4 关于生物类似药与参照药转换问题

临床的药物转换是指由处方医生决定将一种药物转换为另一种治疗用途相同的药物。对于生物类似药来说,由于和参照药没有临床结果的差异,而治疗费用更低,可及性更好,所以也是临床转换选择之一。在欧盟,芬兰、荷兰、德国和挪威的国家监管机构已经声明,批准上市的生物类似药在临床可以和参照药互换使用^[5]。美国、加拿大、欧洲和澳大利亚的专业协会也指出,处方任何药物的决定应由处方者决定,但是要与患者进行知情协商^[6]。

与会专家认为,生物类似药可以极大降低患者的治疗费用,尤其是在重庆这样的西部地区,患者经济条件相对较差,生物类似药的使用能够使更多患者用上之前不可及的治疗方案,药物经济学的价值尤为重大。同时,生物类似药的临床使用对增加市场竞争有

利,可以刺激医疗产业新技术的发展。生物类似物的使用可以降低药品费用,减轻医保负担。例如重庆市每年贝伐珠单抗的用量约 5 万支,使用安可达每年约可节约药品费用 1 500 万人民币。虽然生物类似药的发展有助于为患者和社会带来真正的价值,但是其在我国研发时间较短,上市药物较少,发展仍需一定时间。因此,与会专家一致认为,对于正在接受治疗的患者,临床医生可根据患者情况,在与患者协商征得患者及家属同意后,谨慎决定由参照药转换成生物类似药。对于生物类似药的转换权限,需要有副主任医师以上资格专家进行确认,方可转换。此外,临床药师需要加强生物类似药在适应证及药量使用方面的处方审核和点评。这样既可保证患者的利益,也在临床使用安全上有审核保障。

我国生物类似药还处于发展起步阶段,王东教授、陈正堂教授和王东林教授共同呼吁重庆的专家协作开展更多的生物类似药临床研究和药物经济学研究,推动我国尤其是西部地区生物类似药的合理使用和良性发展。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局发布生物类似药研发与评价技术指导原则的通告;2015 年第 7 号[EB/OL]. (2015-02-28)[2020-08-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/ypqtgg/20150228155701114.html>.
- [2] 李光慧,林涛,王海辉,等. 各国生物类似药立法发展现状和批准产品的研究进展[J]. 现代药物与临床,2019,34(4):883-888.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法;局令第 28 号[EB/OL]. (2007-07-10)[2020-08-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101795.html>.
- [4] 金瑜,姚东宁,邵蓉. 我国生物医药产品的发展及监管[J]. 中国药科大学学报,2014,45(3):378-382.
- [5] SCHELLEKENS H, SMOLEN J S, DICATO M, et al. Safety and efficacy of biosimilars in oncology[J]. Lancet Oncol,2016,17(11):e502-509.
- [6] KURKI P, VAN AERTS L, WOLFF-HOLZ E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective[J]. BioDrugs,2017,31:83-91.