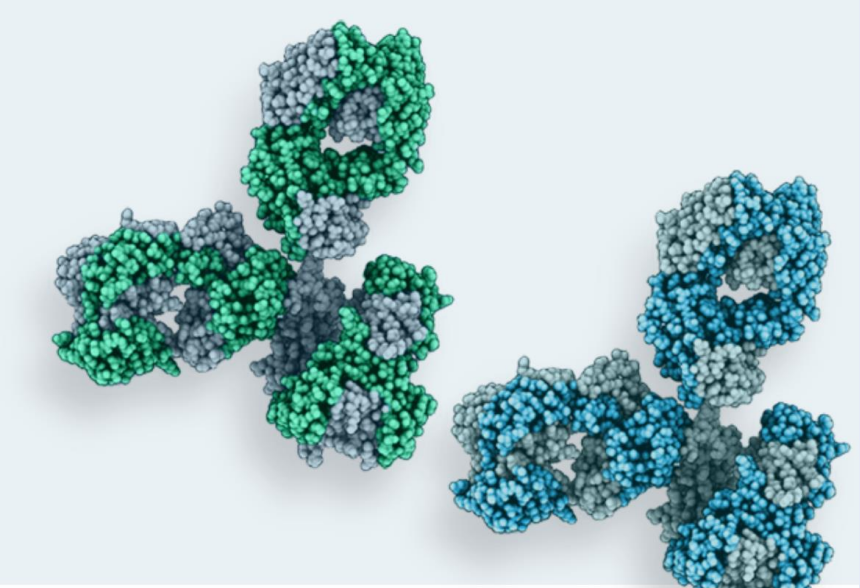
BIOsim

护士培训师之培训课程

模块1



（由辉瑞公司的无限制拨款支持）

生物仿制药发展的背景

- 本节课的目标

- 在本节课结束时，护士将能够
  - 了解生物仿制药发展的背景
  - 对生物药的增长过程有一定的了解
  - 理解适用于生物仿制药的外推法和免疫原性等术语
  - 了解其对患者和保健系统的好处

问：我们所说的生物药是什么意思？

生物药是

- 一种由活体组织或其产物制成的物质，用于预防、诊断或治疗癌症和其他疾病。生物药物包括抗体、白细胞介素和疫苗。也称为生物药和生物剂。

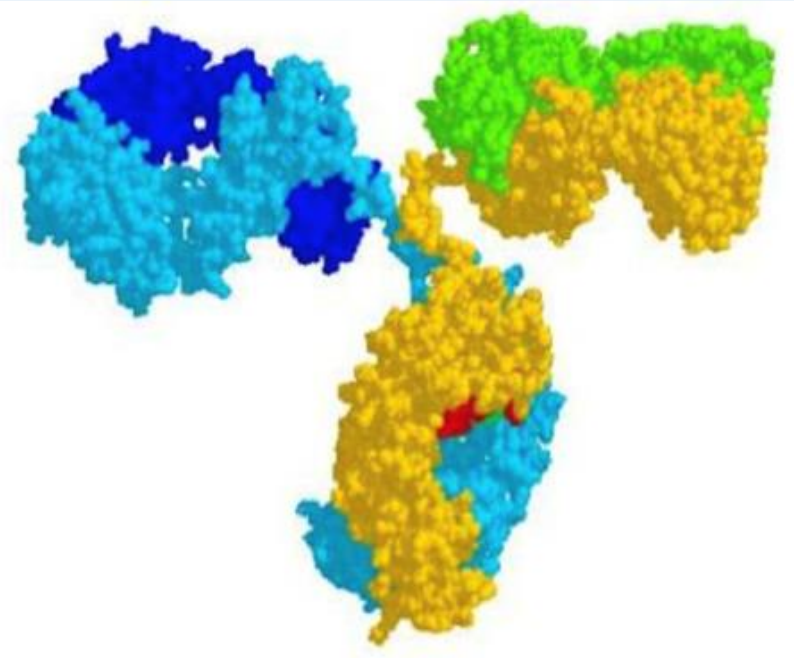
- https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug2018年9月访问

生物药是什么？

- 与大多数化学合成并且结构已知的药物相反，大多数生物药是不容易识别或进行表征的复杂混合物[1]

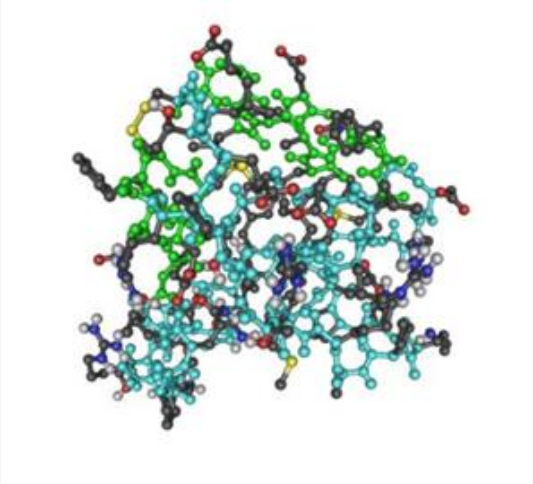
单克隆抗体

150,000道尔顿



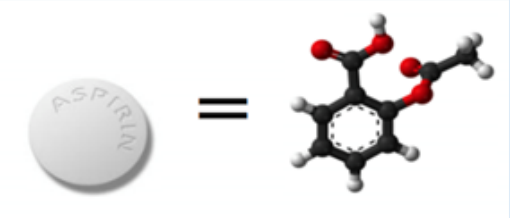
胰岛素

5,700道尔顿



阿司匹林
（乙酰水杨酸）

180道尔顿



未按比例

[1]美国食品药品监督管理局（FDA）。有关“生物药”含义的问答。[2014年9月访问]http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm

生物制造

- 生物药产自生物体

修改宿主细胞
（例如细菌、酵母、哺乳动物）
产生重组蛋白

培养细胞
在受控条件下（发酵、上游流程）

提取、重折叠、纯化
生成药物物质（下游流程）

配制成稳定的
成品药物
药瓶、注射器、针筒

改编自EGA生物仿制药手册，可从网页http://www.egagenerics.com/index.php/publications获得

http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK_MKT_SDZ_17_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf (2018年9月访问)

https://www.pfizerbiosimilars.com/manufacturing-biosimilars

定义

参照药（Reference product）

- 参照药是由美国食品药品监督管理局根据《公共卫生服务法》（Public Health Service Act）批准的生物药，批准的依据是完整的制品特定数据，包括非临床和临床数据。

生物仿制药（Biosimilar product）

- 生物仿制药是一种生物药，尽管在临床上其非活性成分方面有细微差别，但与参照药高度相似，并且在安全性、纯度和效力（安全性和有效性）方面与参照药没有临床意义上的差异。

什么是生物仿制药？

生物仿制药

生物仿制药是一种与生物药非常相似的药物，但它们不完全一样。

制造商必须证明使用生物仿制药治疗与使用参照药治疗，二者同样有效和安全。

参照药名称

四个字母的生物仿制药名称

生物药（参照药）

- ✓ 有效
- ✓ 安全
- ✓ FDA批准

生物仿制药

- ✓ 有效
- ✓ 安全
- ✓ FDA批准
- ✓ 可能成本更低

*JAMA Oncol.*2018;4(7):1023. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0999

仿制药（generic drug）和生物仿制药（biosimilar drug）之间有什么区别?

生物仿制药和仿制药之间有什么不同？

仿制药**完全复制了某一品牌的**药。当其成分是简单的化学品时，厂商能够生产出相同版本的药物。**然而，一些**药物的成分，如疫苗、生长因子或用于癌**症的**单克隆抗体，都是由活细胞制成，要做成仿制药太过复杂。这些复杂的药物称为生物药。**生物仿制**药是与这些生物药非常相似的药品，但不是完全**的复制。生物仿制**药所基于的生物药称为*参照药。*

为什么是“生物仿制药（biosimilar）”而不是“生物相同药（bioidentical）”？

- **微观异质性（Microheterogeneity）**
  - 用于生产的生物系统的内在变异性带来的影响
  - 产物是同一蛋白质的不同形式的混合物

- **转译后修饰（Post-translational modifications）**

  糖基化，甲基化，氧化，脱氨
  - 可能在改变细胞系或生产工艺后发生
  - 产物与原研药高度相似，但不完全相同
  - 使复杂的分子，如单克隆抗体和受体融合蛋白，特别难以复制

但是……原研药也有变异性

Weise M, et al. Nat Biotechnol 2011;29:690-3，欧盟委员会。您需要知道的关于生物仿制药的情况。一份共识信息文件。[2014年9月访问]http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf，Dörner T, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:322-8. 4.Schneider CK.Ann Rheum Dis 2013;72:315-8.）

同样的成分，同样的配方

均为蛋糕，均可食用

指纹单克隆抗体：评估结构/功能关系的分析方法/生物学方法

主要结构，例如：
液相色谱-质谱联用完整质量
液相色谱-质谱联用子单位
肽图谱

高阶结构，例如：
核磁共振
CD光谱
傅里叶变换红外光谱

杂质，例如：
CEX，cIEF酸性和碱性变体
LC糖化
肽图脱酰胺、氧化、突变、糖基化
SEC/FFF/AUC聚集

翻译后修饰（PTMs），例如：
NP-HPLC-(MS)N-聚糖
AEX N-聚糖
MALDI-TOF N-聚糖
HPAEC-PAD N-聚糖
MALDI-TOF O-聚糖
HPAEC-PAD唾液酸
RP-HPLC唾液酸

生物活性，例如：
结合测定
ADCC测定
CDC测定

组合属性，例如：
多元数据分析（MVDA），数学算法

一整套方法以及正交分析方法的组合，可以揭示结构-功能关系、提供深度可比性信息并允许对非测量属性进行外推

FDA指南下载：生物仿制药——更新，http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMarterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf

生物药
化学属性
物理属性
微生物属性
关键质量属性

必须评估和控制关键质量属性的批次变化，以确保制品质量的一致性

可接受的变化	• 只要不影响预期用途，某种程度的变化可以接受
变异性控制	• 通过了解、控制和验证每批放行产品的生产工艺评估，进行严格的控制
定义的规格	• 定义为分析过程的测试参照清单和适当的参考框架，即范围或极限
具体的标准	• 药品在生产过程的任何阶段都应符合的标准清单
批量放行产品的规格	• 美国食品药品监督管理局（FDA）提出并论证的质量标准，以确保在保质期内的安全和有效

过程的变化

- 大多数生物药厂商在某些时候需要对其生产系统进行调整——如改变原材料的供应商，或更换一台设备。
- 批量放行产品的规格以及在生产前后变化的可比性分析等措施，均是必要的检查，以确保生物药的变异性在可接受的范围内。
- 因此，即使生物药存在固有的批次间和批量间的差异，也可以对这些差异进行评估和有效管理。

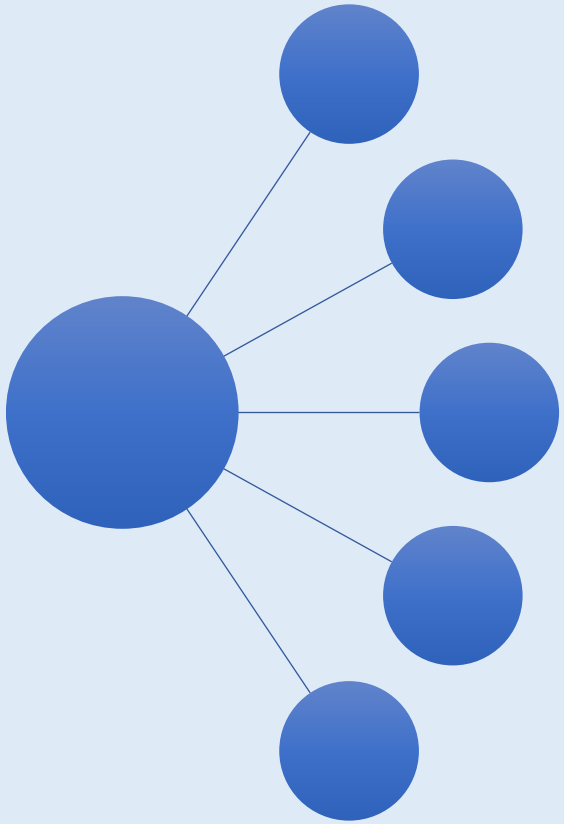
生物仿制药的监管程序不同，
但其严格程度不减

但证据呢？

- 我们是否需要通过大型临床试验来证明具有同样的疗效？

用于描述生物药的科学依据
生物仿制药抗体

因此……如果生物仿制药已经在少数适当的人群中进行了安全性测试，该药物可以外推到其他（更大的）人群中。



外推法

- 外推法是一项科学和监管原则，指的是批准一种生物仿制药用于治疗参照药的适应症，但在与生物仿制药的比较性临床试验中没有直接进行研究。
- 如果一个全面的可比性计划已证明与参照药的生物相似性，包括适合检测潜在的临床相关差异的关键适应症的安全性、疗效和免疫原性，并且有足够的科学理由进行外推，则可以考虑将疗效和安全性数据从一个适应症外推到另一个适应症。
- 数据的外推是一项既定的科学和监管原则，已经践行多年。

- 如果生物仿制药已经在一个人群中进行了测试，并且厂商可以证明在较小的人群中的安全性，以及执行严格的生产过程，那么该证据就可以*应用*于其他人群中。

- 因此不需要进一步的3期研究

实践中的适应症外推

ilFX适应症	CT-P13适应症
强直性脊柱炎（AS）	对250名患者进行的一期、随机、双盲试验。药物代谢动力学、安全性和疗效情况均与ilFX相当
类风湿性关节炎（RA）	对606名患者进行的三期、随机、双盲试验。疗效非劣效性、免疫原性和安全性与ilFX相当
银屑病性关节炎	
牛皮癣	
节段性回肠炎	
溃疡性结肠炎	

根据成功的强直性脊柱炎和类风湿性关节炎数据、**分子相似性**的详细证明以及对所有当前ilFX适应症的**保守病理生理学**的认识，从而外推出更多的适应症

通过传统临床试验计划获得的适应症——英镑和年数。
无法对生物仿制药进行重复研究

生物药：监管视角

特性	351(a) 原研药	351(k) 生物仿制药	351(k)(4) 可互换 生物仿制药	351(a) 非原研药 生物药	351(a) 下一代“改良型生物相似性药物（Biobetter）”
说明	生物分子药物率先上市；很可能是参照药	与参照药“高度相似5’；通过生物仿制药途径获得批准	在未经处方医生许可的前提下，可替代参照药的生物仿制药	它是一种已获得批准的生物药的“另一个品牌名称”	生物药已被改变，以达到更好的临床结果
向FDA提交的数据深度	“标准”数据包：疗效和安全性	简化的可比性数据包	针对所有参照药许可医治的病症，更广泛的可比性数据包证明了可互换生物仿制药会产生相同的临床效果。	“标准”数据包：疗效和安全性	“标准”数据包：疗效和安全性
与原研药相比？	不适用	是	是	是或否	有可能（治疗标准）

Lucio SD等人。Am J健康系统制药。**2013；70：2004-2017。美国食品**药品监督管理局（**FDA**）。
证明与参照药互换性的注意事项：行业指南。**2017年1月。**

可互换性

- 医生和药剂师经常因为不同的原因而互换药物
  - 有一个更便宜的品牌可供选择
  - 令人不快的副作用
  - 一笔采购交易

- 这种情况在仿制药中很常见
- 然而，生物药的互换性带来了一些令人担忧的问题

可互换性

- 可互换性是指在生物仿制药和原研药之间进行交替或切换时，与不进行交替或切换而选择使用原研药的情况相比，生物仿制药的使用不会影响到安全性或疗效
- FDA已经发布了关于生物仿制药和参照药互换性评估的指南
  - 目前并无经批准的可互换生物仿制药
- 一种药物必须指定为可互换药品，才允许药剂师在没有处方许可的情况下进行药物替代
  - 药物替代法规由各州制定
  - 将生物仿制药指定为可互换药品不会自动允许进行药品的替代

Lucio SD等人。Am J健康系统制药。2013；70：2004-2017。美国食品药品监督管理局（FDA）。证明与参照药互换性的注意事项：行业指南。2017年1月。

最后，对生物仿制药的免疫反应是什么？

免疫原性

一种物质引发免疫反应或机能的能力

诸如单克隆抗体这样的复杂蛋白质的免疫原性是不可预测的；两种类似的复杂蛋白质制品可在不同的患者身上具有免疫原性。

已知……

- 所有的单克隆抗体（mAb）疗法，包括生物仿制药，都要服从于抗体的发展。
- 免疫原性受许多因素的影响（药物的性质、杂质、辅料、稳定性、给药途径、给药方案、患者特征、药瓶、瓶塞）
- 产生抗体的患者更有可能出现输液反应

未知……

- 生物仿制药的长期不良事件情况是什么？
- 生物仿制药的抗体发展是否会影响疗效和安全性？

生物仿制药并非新鲜事物

- 2006年，首个生物仿制药在英国上市
- 从那时起，生物仿制药的安全特性与参照药和产品类别一致[1,2,3]
- 生物仿制药目前已在NHS中普遍使用，尤其是在风湿病学和胃肠病学中

1. Gascon P等人支持治疗癌症2013；21(10)：2925—2932
2. Romer等人Horm Res 2009；72(6)：359-369。
3. 有关副作用的完整情况，请参阅Zarzio和Omnitrope SPCs，网址为：www.medicines.org.uk/emc

英国的一个实例

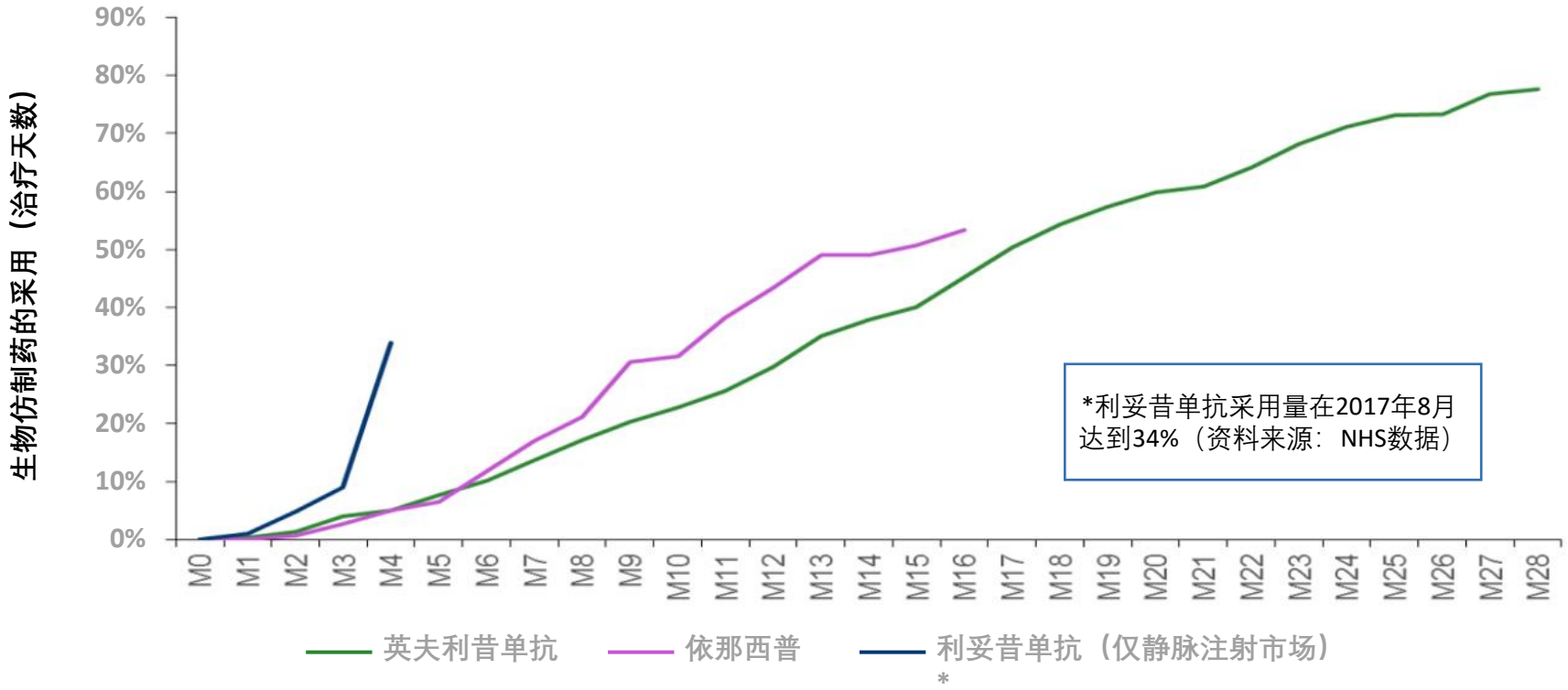
- 生物仿制药利妥昔单抗（rituximab）

RMH和加州大学洛杉矶分校的早期经验

- 7月17日——所有患者完全改用生物仿制药利妥昔单抗
- 2017年9月底，RMH和加州大学洛杉矶分校：
  - 317例患者接受生物仿制药利妥昔单抗治疗
  - 796次输液
  - 主要是1级和2级反应，与原研药一致

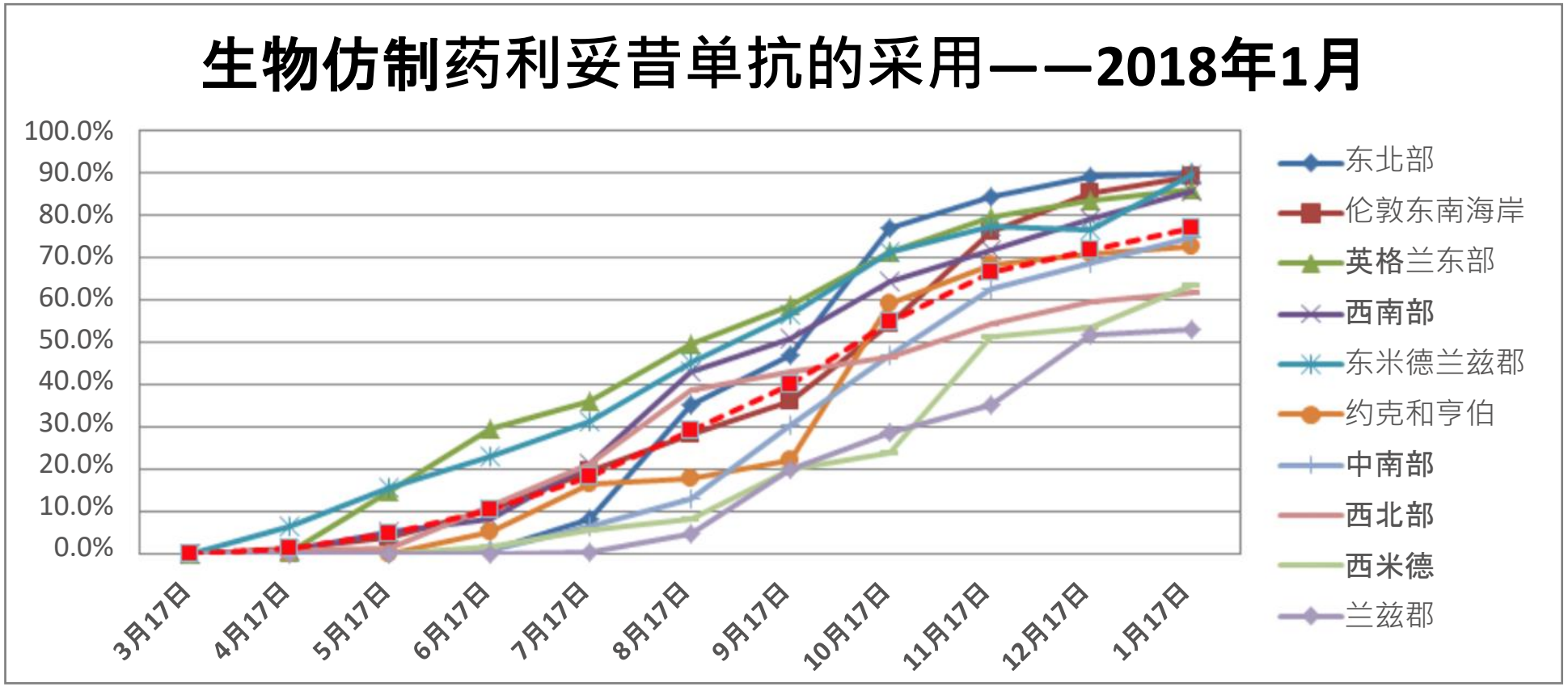
- 未发现实际问题

这一变化对英夫利昔单抗和依那西普的影响



资料来源：QI MIDAS限制 MTH，2017年6月；每个产品治疗日的份额是根据个人、相关准入市场来计算的

癌症先锋（Cancer Vanguard）是大曼彻斯特Cancer Vanguard Innovation、RM Partners和UCLH Cancer Collaborative所建立的合作伙伴



全年节约80% = 8,000万英镑

生物仿制药可能会为广大利益相关者带来许多潜在益处

生物仿制药对患者、采购者和提供商的潜在影响

增加了生物药的使用

以较低成本向卫生保健系统提供额外的治疗选择

改善了获取和疗效

增加生物药的获取机会，这可能会改善总体健康状况

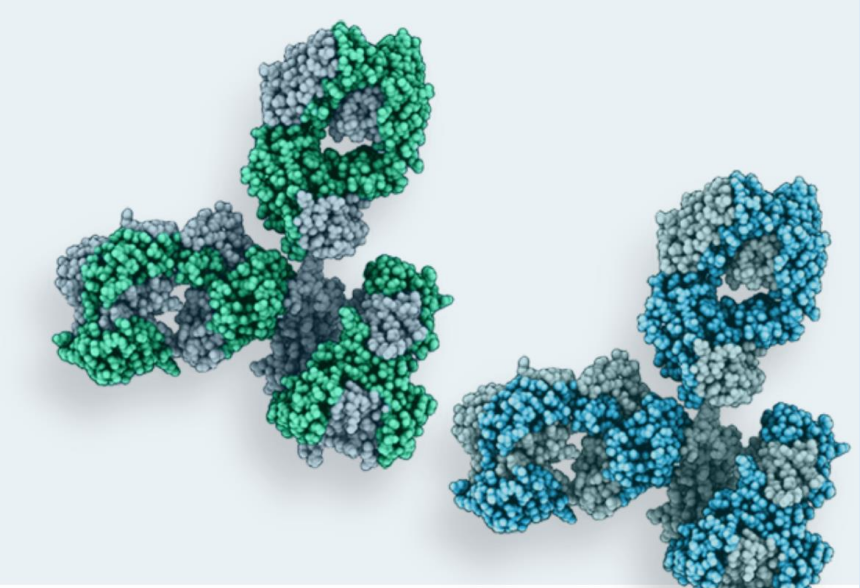
医疗保健系统的效率

医疗保健系统可能实现的节约和效率

扩大了患者的选择范围

提供了多种治疗选择

https://www.pfizerbiosimilars.com/health-care-system-benefits （2018年7月访问）

BIOsim

更多问题?