

生物仿制品现状——从促红素、干扰素案例分析谈人胰岛素仿制品的免疫原性

高勇义 韩刚 李秀钧

【提要】 一批原创生物治疗药品的专利保护即将到期。预计其仿制品在不久将来会竞相上市。生物制品是利用高端生物技术研制的大分子蛋白质,其分子结构及生产流程均较经典化学药品复杂得多。因此生物仿制品在结构、作用及安全性等方面与其原创品只相似而不相同,故不能替代原创品。临床应用时应对其质量及安全性,尤其是免疫原性等问题有充分了解。同时药监部门应对生物仿制品的研发,生产及上市的报批以及上市后不良反应监察等环节严格监管。

【关键词】 生物治疗药;生物仿制品;人胰岛类似物;人胰岛素仿制品;促红细胞生成素;免疫原性

Perspective of biosimilars: A brief comment on immunogenicity of human insulin biosimilars based on viewing of severe adverse events of epoetin α and roferon A GAO Yong-yi*, HAN Gang, LI Xiu-jun. * Department of Endocrinology, Hainan Provincial Hospital, Haikou 570311, China
Corresponding author: LI Xiu-jun, Email: Xjl629@aliyun.com

【Summary】 A number of biosimilars will be soon marketing due to the expiration of patent protection of their originators. Unlike classical chemical drugs, biotherapeutics are proteins with large and complex molecules produced by biological high-tech with sophisticated manufacturing procedures. This leads to the difficulties of the copy of biosimilars from their originators, and the almost inevitable distinctions between the two products. Thus biosimilars are only similar but not identical to their reference drugs in terms of structure, action, and safety. It is important for physicians to understand these differences before using biosimilars. Optimal management by a national regulatory authority with rigorous standards is very important in all aspects of authorization of the development, production, marketing, and postmarketing surveillances for biosimilars.

【Key words】 Biotherapeutics; Biosimilars; Human insulin analogues; Human insulin biosimilars; Erythropoietin; Immunogenicity

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29; 637-641)

自上世纪 80 年代初生物治疗药 (biotherapeutic medicine 或 biotherapeutics) 问世以来,迄今获准上市的生物药品已达 150 余种,为临床上不少难治性急、慢性疾病的治疗提供了有力的武器。如促红素 (epoetin) 之用于肾性贫血或肿瘤化疗的辅药,人胰岛素及人胰岛素类似物用于糖尿病,人生长激素之用于生长激素缺乏症;干扰素之用于淋巴瘤、白血病;集落因子用作肿瘤或 HIV 化疗辅药等。进入新纪元后一批原创生物药品的专利保护即将逾期,兼之专利药品价格昂贵,因此在全球催生了对原创生物药品的复制 (仿制) 热潮。2006 年欧盟 (EU) 的欧洲药品评审署 (European Medicines Agency, EMA 或 European Agency for the Evaluation of Medicinal Product, EMEA) 首次批准

两个人生长激素的仿制品上市^[1]。目前生物治疗药的仿制品 (生物仿制品, biosimilar) 在生物治疗药品市场中的份额正日益增大,几占药品市场 50% 的份额。中国药业也在采取行动,抢占这一市场契机。

生物仿制品的上市,固然使仿制药业获利。同时因价格较其原创药品低廉,也使患者得到便利与实惠。但在仿制生产和应用中也存在一些问题:主要是仿制品的质量和安全性问题,尤其是对仿制和产品上市准入标准不严和上市后不良反应缺乏监管 (pharmacovigilance, post-marketing surveillance)。

本文拟通过对促红素,干扰素和胰岛素的案例分析对生物仿制品,着重胰岛素仿制品的免疫原进行讨论,同时对世界卫生组织 (WHO)、欧美药品监管机构对生物仿制品管理法规也略加介绍。为临床合理用药提供参考。

一、术语

为避免混淆及误解,在切入正题之前首先将本文所用的几个关键术语作简要介绍:

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.08.001

作者单位:570311 海口,海南省人民医院内分泌科(高勇义);乌鲁木齐石化总医院(韩刚);成都,四川大学华西医院内分泌代谢科(李秀钧)

通信作者:李秀钧, Email: Xjl629@aliyun.com

1. 生物治疗药 (biotherapeutics) 是指用重组 DNA 技术生产的治疗性蛋白质。本文着重讨论胰岛素促红素等, 不涉及疫苗、单克隆抗体及血浆制品。

2. 生物仿制品, 按 EMA^[1] 定义生物仿制品是指对某一原创有专利权的生物治疗药品的复制品。由于复制品活性物质的特征属性与原创品仅相似而不相同, 故欧洲以及 WHO 生物学标准专家委员会制订关于“生物治疗相似品评价指南”^[2] (Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products, SBPs) 称为“biosimilar”。而美国食品和药品管理署 (FDA) 则称为“follow on biologics (FOBs)”。本文将 biosimilar 译为生物仿制品, 而未直译为生物类似物, 或生物相似品。理由有二: 其一, biosimilar 虽谓“复制”但非真正、完全意义上的复制, 其特征与专利品仅相似而已, 实则为仿制; 其二, 如译为相似或类似物又易与现存的来得时、诺和锐、优泌乐、诺和平等人胰岛素类似物相混淆; 而这些胰岛素类似物均为专利品, 并非仿制品。当然, 对人胰岛素类似物 (长效或速效) 的复制品仍系生物仿制品。在中国市场上人胰岛素仿制品已然存在。

3. 原研生物药品 (originator) 为原创研发生物治疗药, 生产商提供了药品质量, 有效性, 安全性的完整注册资料, 而获某一国家药品管理部门 (NRA) 尤其是 FDA 或 EMA 批准注册发照, 拥有专利保护的生物药品。

4. 生物治疗参照品与生物仿制品 [reference biotherapeutic product (RBP) and similar biotherapeutic product (SBP)] 在研制、报批生物仿制品时 WHO 或 EMA 的人用药品科学委员会 (CHMP) 指南规定必须选其一个原研品作参照, 即参照品 RBP 与其进行头对头的比较实 (试) 验, 并证明仿制品在质量、安全性和有效性方面与参照品具有相似性, 始能称生物仿制品 SBP, 否则需增加实 (试) 验材料另类申报, 此另类申报的产品不能称生物仿制品。而唯有上述获照的原创品始能作参照物。但必须指出此参照药品与通常实验室所使用的国际或国家参考标准品 (试剂) 是两种不同的概念, 不能混同!

二、生物仿制品与原创药品的差别

1. 经典化学药仿制品与原创品相同。化学药品一般为小分量 (<400) 化合物, 结构相对简单, 且不含氨基酸, 容易复制。复制品 (仿制品) 可达到与原创药 (参照品) 结构完全等同。同时也能达到等效和安全性相同。一个化学药专利保护到期后, 可能有多个仿制品出现。如上所述, 由于其药代动力学和药效动力学 (或药效学) 等质量特征和安全性与参照品相同, 因此可称通用药品, 命名为通用名 (generics)。不仅如

此, 通用品在剂量, 给药途径等方面也与参照品完全相同, 故可以互相替用。

2. 生物仿制品则不然, 他与原创品仅相似而不相同。与化学药品不同的是, 生物治疗药品是用高端生物技术 (biotechnology), 如 DNA 重组技术生产的大分子蛋白质, 其分子量较化学药大 100 ~ 1 000 倍以上, 其生产流程更是较化学药品复杂得多。以人胰岛素为例, 首先需将人胰岛素基因克隆至特定的载体上再转染至宿主细胞 (大肠杆菌, 或酵母菌), 令其表达, 发酵产生大量胰岛素前体分子。然后破碎细胞, 释放出前胰岛素原 (preproinsulin); 再经复杂纯化, 酶切步骤收获具有生理活性的人胰岛素。此外, 胰岛素在细胞内合成过程中尚需经翻译后修饰, 肽链折叠等形成三维空间结构。在生产人胰岛素类似物时还需要采用基因工程技术在肽链上 (B 链) 置换某些氨基酸, 如门冬胰岛素, 赖脯胰岛素; 或加入某些功能基团, 如甘精胰岛素, 地特胰岛素。此后是赋形, 加入防腐剂、稳定剂, 如酚、Zn²⁺, 调整 pH, 加入鱼精蛋白延长吸收等。经过这一系列复杂过程仿制品要作到分子结构及药品纯度与原研品完全相同是十分困难的。以结构而言, 即使其蛋白质的一级结构 (氨基酸序列) 完全相同, 但在二级结构, 如肽键的 α 螺旋以及 β 折叠, 三级甚至四级结构 (三维空间结构和构象) 方面, 却难以达到等同。只要结构上的细微变化, 即可致仿制品与原研品之间出现质量和安全性的差异^[3-7]。

除药物的基本结构而外, 生产过程中发酵, 活体细胞株, 复杂的纯化技术方法, 赋形剂, 稳定剂等配方等方面, SBP 均难达到与 RBP 完全一致, 这是因为此复杂的生产流程属于原创生物制品研发商的核心机密, 仿制者难于获取。因此, 仿制品与原创药之间或仿制品之间均可能存在或多或少的差异性^[3-7]。典型案例如 2007 年印度 Marvel Lifesciences 公司向 CHMP 申报三个人胰岛素仿制品 (速效、长效和 30 : 70 混合) 上市; CHMP 发现其研发申报资料存在诸多缺陷: 如发酵、纯化步骤、方法健全性、杂质检测方法, 产品稳定性, 分离过程的质控, 免疫原性以及所用的胰岛素参照品是否合格等信息均不明确。此外, 三制剂的临床正糖钳夹试验未按规定采用盲法设计, 且内源性胰岛素分泌未被抑制, 未另作药代动力学试验。其水溶性制剂注射后第 1 小时降糖作用较参照品 Humulin S 强 45%, 而葡萄糖曲线下面积长效制剂又较参照品低 23%, 混合制剂高 27%。因此, 三制剂申请均为 CHMP 所拒绝^[8], 此为人胰岛素仿制品研发失败的典型案例, 颇值关注。

尚须指出, 由于生物治疗药研发及生产过程的高

度复杂性,其质量鉴定,检测的技术方法尚未完善,例如对某些杂质的检测目前尚缺乏可靠的方法。某些质量指标的国家、国际标准亦尚未建立,这更为生物仿制品与原研品之间残留了产生质量差异和安全隐患的空间。如前所述,生物仿制品与原研品只是相似而不相同,故生物治疗药不使用生物通用名(biogenerics)而应使用商标名。在临床用药中,WHO 及 EMA 指南以及一些国家,如德国、西班牙、法国等均规定生物仿制品与原研药品不得替换使用,否则即视为治疗方案的改变。同时也使对生物仿制品进行有效的上市后不良反应的监测变得十分困难。这些规定均强调生物仿制品不能取代原创品的地位^[1-3]。

三、生物仿制品免疫原性严重不良事件案例启示

1. 促红素 PRCA 事件^[6,9,10]:生物制品免疫原性导致严重临床结局及对生物制药业有深远影响的案例莫过于著名的促红素 α (epoetin α , EPO)所致纯红细胞再障(pure red cell aplasia, PRCA)事件。上世纪 90 年代末短短数年间在应用 EPO 治疗肾性贫血的患者中 PRCA 案例骤增至 200 余例。产生这一事件的原因很复杂,后来的研究认为与该制剂改变制剂成分有关。此前 EPO α 用人血清白蛋白(HSA)作稳定剂,后改用吐温 80。分析认为这种新剂型稳定性较差,如保存应用不当时易于变性和凝聚,而诱导中和抗体形成。此抗体不但结合药用 EPO,令其失效;还能结合内源性的促红素,而引起 PRCA 致患者需终生依赖输血或需肾移植。由于这些案例多采用皮下注射途径。考虑 PRCA 发生可能与用药途径也有关。后来将制剂及包装、贮藏条件等进行改进,并改静脉途径用药后 PRCA 发生率即显著下降,这一事件也证明生物仿制品生产过程的微小变动即可导致严重的免疫原性事件发生。

2. 干扰素及巨核细胞生长发育因子(MGDF)仿制品的免疫原性所致安全性问题^[5]:干扰素 IFN- α -2a (Roferon-A)的仿制品 Alpheon 在其临床试验中由于其不良反应,特别是治疗癌肿时复发率明显高于其参照药 Roferon-A,2006 年其申报被 EMEA 拒绝。不良反应发生系由于产生中和抗体所致。亦有报道 IFN- β 产生中和抗体而致生物利用度降低而临床疗效降低。MGDF 应用所发生的不良事件的情景与 EPO 事件酷似。本品为血小板生长因子,具有促血小板生成素(thrombopoietin)的生理作用。在临床试验时也由于产生中和抗体,此抗体不但中和治疗用药,令其失效,更为严重的是也同时与患者自身的小血小板生成素起反应,而致输血(小板)依赖。

3. 胰岛素仿制品的免疫原性:前述 Marvel Lifesciences 公司向 EMEA 申报上市的三个人胰岛素仿

制品的申报材料中产品免疫原性信息缺如其申报失败的重要原因之一。但该公司在另一个包括 526 例 1 型和 2 型糖尿病患者为期 12 个月的临床试验结果显示仿制品与人胰岛素参照品在 2 型糖尿病患者中的不良事件发生率相似(25% 对 31%),前 24 周抗胰岛素抗体(IgG)检出率亦相似(10.7% 对 12.5%);但在 1 型糖尿病患者中,仿制品组的不良事件发生率及抗体检出率均高于参照品,分别为 24% 对 12% 及 21.9% 对 14%^[6]。

在 1982 年重组人胰岛素问世以前动物胰岛素时代,胰岛免疫原性事件发生率较高,主要表现为注射点的红、肿、硬结、脂肪萎缩、荨麻疹等。抗胰岛素抗体出现率也很高。邓尚平等^[11]比较了国产重结晶猪胰岛素、国产(徐州)单峰胰岛素以及丹麦的胰岛素(猪)抗体检出率,以重结晶胰岛素最高,注射 3 个月抗体检出率高达 90% 以上,而高纯胰岛素最低,但亦达 45%,人胰岛素抗体发生率低于动物胰岛素,但上市初期 Fineberg^[12]报告治疗 6 个月时检出率为 44%,而猪胰岛素注射 12 个月时为 60%。人胰岛素似物抗体检出率更低。抗胰岛素抗体也是一种中和抗体,其不良的临床后果主要是引起胰岛素抵抗(受体前),降低胰岛素疗效而需增加胰岛素注射剂量,或使胰岛素完全失效。再就是不可预测的低血糖反应。目前对抗体与药用胰岛素的结合与解离的规律性尚缺乏了解。所幸尚未见此中和抗体导致如同 PRCA 那样的“临床缺陷综合征”(clinical deficiency syndrome)严重后果的报告。

人胰岛素及其类似物引起严重全身性过敏少见。最近华西医院王椿等^[13]报告 1 例 63 岁男性 2 型糖尿病伴急性心肌梗死(AMI)患者对人胰岛素及人胰岛素类似物赖脯胰岛素发生皮肤及全身严重过敏反应。该患者因 AMI 行 PTCA,术后因出血,静脉注射鱼精蛋白 50 mg。术后 5 周,患者嗜酸性细胞(EOS)由 $0.37 \times 10^9/L$ (参考范围 $0.02 \sim 0.5 \times 10^9/L$)升至 $0.95 \times 10^9/L$,但无其他不适。术后 3 个月于胰岛素注射部位出现红斑,发痒,且反复发作,术后 4 个月一次于注射预混人胰岛素后 5 min 出现全身性荨麻疹,伴头晕、心悸。其 EOS 升至 $1.23 \times 10^9/L$,血清胰岛素抗体 IAA 测定值为 46.7% (正常 $< 5%$, RIA 法, Gif-sur-yvet, France),ICA、GAD-Ab 阴性。皮肤试验对重组人胰岛素(RI)及赖脯胰岛素呈现高敏反应。停用胰岛素换用口服降糖药(二甲双胍及格列美脲)后未再现皮疹。Naranjo 记分为 10,提示此过敏反应与上术人胰岛素及其类似物确定相关。本例术前曾用人胰岛素数月未曾发生任何过敏反应。故考虑此次不良反应可能与鱼精蛋白介导有关。

四、生物仿制品研发与应用的管理法规^[1-3]

鉴于生物治疗药仿制的难度远远超越传统的化学药品。为确保生物仿制品的质量和安全性,对其研发、申报、生产、临床应用以及上市后的监测等环节的管理,采用传统的化学通用药复制的管理法则显然不能适用,而须制定专门针对生物仿制品管理的严格的法规。在顺应这一历史潮流中行动最早、最为积极者,当推 EU 的 EMA。2005 年在紧随欧盟 EU 对生物仿制品入市立法之后,EMA CHMP 即制订了关于生物仿制品的详尽指南,2009 年 WHO 也制订出版了对生物仿制品评价的指南。该指南为生物仿制品的研发,报批,生产以及上市的管理提供了一个全球化的严格的国际标准,可作为世界各国对生物仿制品管理法规的参照依据。美国 FDA 关于生物仿制品的管理法规草案已于 2012 年初发布,其态度是积极的,支持生物仿制品的生产上市。

中国 SFDA 关生物仿制品管理的类似法规尚未见到,但 2009 年 WHO 指南制订时中国已有代表参加^[2]。今年 4 月全国医药技术市场协会在成都等地召开仿制药会议,催生管理法规的出台。

自 2004 年至 2009 年几年间,EU 已批准 6 个生物仿制品上市,分别为人重组生长激素 (Omnitrope, Valtropin),人重组促红素 α (Retacrit, Abseamed), Biogastim, Filgrastine 和 Hexal。其原创品分别为 Gentropin, Humatropin, Eprex (促红素 α), Eprex (促红素 Zeta), Nenprogen 和 Neupoges。但干扰素 α 及印度 3 个人胰岛素仿制品的申请被 EMA 拒绝。

以下将主要根据 WHO、EMA 指南就生物仿制品管理中一些重要问题略加讨论^[1,2]。

1. 生物仿制品的质量要求:指南对 SBP 的质量有严格的标准。规定 SBP 活性物质须与 RBP 进行一系列头对头的可比性实验,首先验证其质量与 RBP 有高度的可比性,包括:(1) 分子结构的鉴定,SBP 活性物的分子结构与 RBP 的高度相似性是 SBP 质量保证的基础。这表明 RBP 的疗效和安全性临床谱可用于 SBP,因而提供结构相似性的强有力证据也是 SBP 报批时减少非临床和临床试验资料的前提。WHO 指南要求 SBP 分子一级结构(即氨基酸序列)必须与 RBP 等同。如发现差异必须评估其对安全性和有效性可能产生的影响。结构鉴定尚包括蛋白质分子的二级、三级乃至四级结构的比较。此外,蛋白质翻译后修饰如蛋氨酸氧化,脱氨基,唾液酸化,糖基化水平等对药物作用及安全性可能的影响也要评价。(2) 生物活性的比较。采用生物学分析法如酶法,结合法等对 SBP 作用行定量测定,以作用强度(Potency)表示。测定结果

以比活性(Specific activity; U/mg 蛋白)表达,指南要求 SBP 的生物活性应与 RBP 具有可比性。(3) 免疫化学特性的比较,测定 SBP 与 RBP 抗体及抗体相关产物水平,以及其特异性,亲和力等均应具可比性。(4) 杂质的比较:指南要求用先进的分析方法检测与生产流程相关和与药品相关的杂质。SBP 制造商可能采取不同于 RBP 的生产流程,因此 SBP 较 RBP 杂质谱如出现显著差异性,则应评估其对疗效及安全性,特别是对免疫原性的影响。

2. 非临床鉴定:SBP 的非临床鉴定是指通过体外和动物实验对 SBP 进行药理学和毒理学测定。实验设计要求实验药(SBP)与 RBP 进行头对头重复剂量的实验。对 SBP 非临床鉴定资料要求的多少取决于与药品质量及其作用相关的诸多因素。例如有下述因素者需要额外增加资料:(1) 细胞表达系统明显异于 RBP 者;(2) SBP 所采用的纯化方法与 RBP 迥异者;(3) 产品含有尚未经充分鉴定的复杂的混合物或与生产流程相关的杂质;(4) 药物作用机制不明或对其缺乏了解;(5) 毒性明显或治疗指数窄;(6) RBP 的临床经验有限。一般而论,SBP 愈是复杂,所用分析技术难以鉴定且治疗指数窄的 SBP,对其所要求的非临床资料愈多;反之,头对头试验证明 SBP 在结构、理化特性、生物活性、杂质谱、免疫原性等方面与 RBP 均有高度相似性和优秀的可比性以及 RBP 已有悠久历史和丰富临床应用经验者,则可减少 SBP 申报的非临床资料,特别是常规的药理学,毒理学实验,生殖毒理,遗传毒理以及致癌性实验资料等。除非特许,一般非临床实验应以供临床应用的 SBP 最终剂型进行。如不符合以上标准者则所生产的生物复制品不能称为生物仿制品(SBP)。

3. 临床评价:临床评价包括 SBP 的药代动力学,药效动力学,药代动力学/药效动力学确证以及疗效的一系列与 RBP 的可比性试验。如上述任何一步试验发现差异均须确证其原因,否则,此试验药申报 SBP 不合格,而应以另类新药全套资料报批。(1) 药代动力学试验:要求在均一的试验人群中进行单剂量的交叉试验。所用剂量应保证测得 SBP 和 BSP 两者可能的差异的敏感度最高。为减少非药品相关差异所致变异度,药代动力学试验应于健康志愿者中进行。一般而论,单剂量药代动力学试验即可。SBP 和 RBP 的药代动力学比较试验应包括吸收、生物利用度、消除率及消除半衰期。必须指出,上述为化学、口服药品而制定的标准临床药代动力学比较试验,即等效性试验的接受标准,不一定适用于生物治疗药。迄今特为生物治疗药而设计的药代动力学可比性试验的标准尚缺如,

故 WHO 指南推荐采用传统的 80% ~ 125% 等效范围。若观测主要参数,如吸收率/度的试验几何均值与参照值比的 90% 可信区间在传统参考范围外时,只要质量、非临床、药效动力学、有效性以及安全性等比较试验结果足以证明两者的相似性,则仍应认定 SBP 与 RBP 相似。(2) 药效学试验:药效动力学比较试验,最好与药代动力学试验于合适的人群中一并进行,评价药物剂效作用时,选择剂量反应曲线陡段范围的一个或多个剂量,即使对 SBP 与 RBP 间差别检验的效能最佳。同时试验所选药效动力学指标应与临床相关。例如确证性药代动力学/药效动力学试验比较两胰岛素药效时,正糖钳夹法为可接受的方法。对试验人群的要求,再以胰岛素为例,应选择非肥胖的健康志愿者或 1 型糖尿病,而不选择胰岛素抵抗肥胖的 2 型糖尿病。总之,试验人群及剂量应能是检测 SBP 及 RBP 两者差异性的灵敏系统。(3) 等效性试验:其原则详见国际协调会议(ICH)相关指南。采用有适当检验效能的随机化对照临床试验,最好双盲或至少观察者单盲的证明 SBP 与 RBP 的相似性,即在头对头的比较试验中使用同一剂量两者疗效相似,或在相同剂量时 SBP 的临床疗效不劣于亦不优于 RBP。除等效性试验而外,有时也用非劣效试验(noninferiority trial),两者各有千秋。前者的优点为,如能证明 SBP 与 RBP 等效,则在 RBP 其他适应症方面也是 SBP 与之等效的有力佐证。缺点为所需样本量大。另外,如试验出现优效则致等效性试验失败,而产品需另类申报,且尚需加作其他试验。后者优点为所需样本含量较少即可获与等效性试验同等检测效能,且如发现 SBP 效疗优于 RBP,又能证明其非临床相关者则不推翻非劣效试验结果。但要证明其与临床无关,而且尚须证明此优效在与 RBP 相同剂量时不增加不良事件。否则待测样品不能被认定为与 RBP 相似,即不能作为 SBP,而只能作另类研发申报。(4) 安全性:即使目标人群的药代动力学/药效动力学试验证明 SBP 与 RBP 有效性相似仍要求在同一目标人群进行两者的安全性的比较试验。例如两种可溶性胰岛素的正糖钳夹试验证明其有效性无异,但钳夹试验不能判定 SBP 的免疫原性及其对局部皮下注射给药的耐受性。换言之,疗效相似尚不能豁免目标人群安全性试验。(5) 免疫原性:SBP 免疫原性在众多场合可能与临床无关,但也可能十分严重,甚至危及生命,且此严重后果难以预测,如 EPO 抗体所致之 PRCA。除安全性问题而外,SBP 免疫原性也影响疗效(增效,减效,或失效)。尽管药代动力学/药效动力学比较试验结果证明 SBP 与 RBP 相似,或临床试验两者有效性及安全性相似,但免疫原性两者仍可有别,因此

两者免疫原性的比较试验仍然需要。再者,即使动物实验证明两者在免疫原性上无差异性,人体试验仍不能免除。因为动物实验的数据尚不足以预测人体对 SBP 的免疫反应。至于抗体监测的观察期限则取决于 SBP 的疗程和抗体出现的预期。如长期用药,观察 1 年的资料已足敷上市前的申报要求。而生长激素治疗的抗体发生多于治疗开始后 6 ~ 9 个月,胰岛素抗体在治疗后头 6 个月即可出现,故试验观察可短些。

五、药品上市后监察

在多数场合,SBP 上市前申报的临床安全性资料有限,难以查明所有潜在不良反应,某些罕见的不良反应尤然。因为临床试验的样本含量有限,很难遇见。因此上市后期对所批准 SBP 的一切适应证的临床安全性继续进行密切跟踪监视就显得十分必要。指南要求制造商在 SBP 的上市申报时同时呈报上市后药品监测计划安全说明书。药品监测计划原则参见 ICH E2E。安全说明书应说明 RBP 已确证的或可能的重要安全性问题。药物监测计划应对上市后的活动和方法作出说明,包括给患者的宣传资料,与医师们的讨论等,这些都有助于 SBP 的安全应用。

参 考 文 献

- [1] European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products EMEA, 2005, [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704_eupf]
- [2] Expert Committee on Biological Standardization: Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). World Health Organization, Geneva, Oct, 2009.
- [3] Chellekens H, Aloor E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. Nat Biotech, 2010, 28:28-31.
- [4] Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21 (Suppl 5):v4-v8.
- [5] Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Annals of oncology. 2008, 19:411-419.
- [6] Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. Brit J Diab Vas, 2010, 10:90.
- [7] Kramer I, Sauer J. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. Brit J Dias Vas, 2010, 10: 163.
- [8] European Medicines Agency. Pre-authorisation evaluation of medicines for human use. Withdrawal assessment report for insulin human rapid Marvel. Document reference EMEA/CHMP 17778/2007.
- [9] Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med, 2002, 346:469-475.
- [10] Schellekens H. The First biosimilar epoetin: But how similar is it? Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3:174-178.
- [11] 邓尚平. 胰岛素免疫原性的研究. 中华内分泌代谢杂志, 1987, 3: 80-82.
- [12] Fineberg SE, Galloway JA, Fmebery NS, et al. Immunogenicity of recombinant human insulin. Diabetologia, 1983, 25:465-469.
- [13] Wang C, Ding ZY, Shu SQ, et al. Severe insulin allergy after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Ther, 2009, 31: 569-574.

(收稿日期:2012-08-13)

(本文编辑:朱铨达)