

【审评规范】

FDA 对治疗性蛋白质和选择药品说明书中免疫原性信息内容和格式的新要求

王慧明, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年2月发布了“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”供企业用的指导原则草案,提出了对这类药物说明书中免疫原性信息内容和格式的新要求。该指导原则提出将这类药物临床相关免疫原性信息纳入说明书,建议在“临床药理学”项下设“免疫原性”专用小项,概述免疫原性主要信息,而不是像以往那样将其置于“不良反应”项下;用主要篇幅对说明书“免疫原性”小项、“不良反应”“临床研究”以及“警告和注意事项”项目的免疫原性信息内容和格式的撰写要求,做了详细说明。中国目前还没有类似指导原则,详细介绍FDA的该指导原则,期望对我国这类药物的免疫原性信息的规范撰写和监管有帮助,并促进这类药品临床安全有效地使用。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 治疗性蛋白质; 说明书; 免疫原性信息; 临床药理学; 撰写要求; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)11-2161-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.001

FDA's new requirements for content and format of immunogenicity information in labelings of therapeutic proteins and select drug products

WANG Huiming, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Food and Drug Administration (FDA) issued *Immunogenicity Information in Human Prescription Therapeutic Protein and Select Drug Product Labeling — Content and Format Guidance for Industry* (Draft) in February 2022. The guidance provides new requirements for the content and format of immunogenicity information in the Labelings of such drugs. This guidance proposes to incorporate the clinical related immunogenicity information of such drugs into product labeling. It is suggested to set up "immunogenicity" dedicated subsection under the "clinical pharmacology" section to summarize the main information of immunogenicity, instead of putting it under the "adverse reactions" section as before. This guidance has made a detailed description of the requirements for the content and format of immunogenicity information of the "immunogenicity" subsection, "adverse reactions", "clinical studies" and "warnings and precautions" sections in the Labelings in the main space. However, there is no similar guidance in China. This guidance of FDA is introduced in detail. It is expected to be helpful for the standard writing and supervision of immunogenicity information of such drugs in China, and promote the safe and effective clinical use of such drugs.

Key words: FDA; therapeutic protein; labeling; immunogenicity information; clinical pharmacology; writing requirement; guidance

目前治疗性蛋白质及相关药物是国内外研发的热点。这类药物的免疫原性是指治疗性蛋白质产品或其他适用药物产品对自身、相关结构或产品复合物产生免疫反应的倾向和(或)诱发免疫相关

的不良临床事件。美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年2月发布了“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”供企业用的指导原则草案^[1],提出了对这类药物说明

收稿日期: 2022-09-20

第一作者: 王慧明,女,工程师,主要从事药品审评相关工作。E-mail:wanghm@cde.org.cn

*通信作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail:penglai8051@aliyun.com

书中免疫原性信息内容和格式的新要求。该指导原则提出了将临床相关免疫原性信息,纳入具有免疫原性评估的产品说明书的建议;提出了说明书中免疫原性信息的适当内容和一致位置,认为这便于医护人员获得临床相关信息,并促进这类药品临床安全有效使用。该指导原则适用于治疗性蛋白质、生物类似药、肽、寡核苷酸、低分子肝素等。定稿后,该指导原则中的建议将取代“生物类似药说明书”供企业用的指导原则^[2]和“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和格式”的供企业用的指导原则^[3]中有关说明书的免疫原性信息的建议。中国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则,期待对我国治疗性蛋白质和相关药品说明书有关免疫原性信息的撰写和监管有所帮助。

1 该指导原则的前言

该指导原则由FDA的药物评价和研究中心的新药办公室、临床药理学办公室和生物技术产品办公室的说明书政策团队与生物制品评价和研究中心合作编制。该指导原则的目的是帮助申请人将免疫原性信息纳入人用处方药生物制品(特别是治疗性蛋白质产品)和具有免疫原性评估的选择药品的说明书中。在该指导原则中,除非另有说明,否则所有提及的生物制品均属于根据《公共卫生服务法》(PHS)第351(a)项[《美国法典》第42卷第262项(42 U S C 262)]许可的人用治疗性蛋白质产品。该指导原则不适用于按照生物制品许可证申请(BLA)监管的生物制品、疫苗或变应原产品,或根据PHS法第351(k)项许可的生物制品。然而,如果修订了351(k)申请的参照品的说明书,以使免疫原性信息的内容和格式与该指导原则中关于将这类免疫原性数据纳入351(k)产品说明书的建议一致,则351(k)申请人应遵循“生物类似药说明书”供企业用指导原则^[2]第3节中的“一般说明书建议”(即生物类似药说明书,应包含参照品说明书中的相关免疫原性数据和信息,并适当修改),且不应再遵循该指导原则的第IV.C.3节中的建议。因此,在这种情况下,351(k)产品的说明书与参照品的说明书一样,将包括“12.6 免疫原性”小项(“12.6”是FDA规定的药品说明书的项目序号,下同),在该小项下而不是在“不良反应”项下,包含参照品说明书的相关免疫原性数据和信息。该指导原则适用于根据“联邦食品、药品和化妆品法案”第505项(21 U S C 355)监管的选择药品(如肽、寡核苷酸、低分子

肝素)。鉴于进行免疫原性评估的药物产品数量相对较少,该指导原则和本文提供的示例,主要集中于生物制品;然而,该指导原则中描述的原则和建议,应适用于所有受影响的产品。在该指导原则中,“产品”一词包括前述的生物制品和适用的药品。关于低分子肝素产品,见“低分子肝素免疫原性相关考虑”供企业用的指导原则^[4]。FDA定期更新指导原则。要确保拥有最新版本的指导原则,请查看FDA指导原则网页,网址为<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>。

该指导原则提出建议,帮助确保临床相关的免疫原性信息,按照人用处方药和生物制品说明书内容和格式的监管要求^[5],包含并适当分布在产品说明书各项和小项中。在说明书中适当包含和分布临床相关免疫原性信息的目的,是使医护人员能够容易获取、理解和使用这些信息,为处方决策和患者管理提供信息,并帮助安全有效地使用适用产品。该指导原则中使用的术语“说明书”仅指处方信息(prescribing information, PI)(PI相当于中国完整的药品说明书)。就该指导原则而言,不包括21 USC 321(m)、美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)第21篇201部分100(d)项[21 CFR 201.100(d)]和21 CFR 1.3(a)中定义的其他类型的说明书。

该指导原则不适用于旨在诱导特异免疫反应,以预防或治疗疾病或病症的产品(如疫苗和变应原产品)。

最终定稿后,该指导原则将取代“生物类似药说明书”供企业用的指导原则^[2]以及“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和格式”的供企业用的指导原则^[3]中的说明书免疫原性的具体建议。具体而言,该指导原则定稿后,将取代“生物类似药说明书”供企业用的指导原则的第IV.C.3项“不良反应、免疫原性”中的建议,包括“治疗性蛋白质产品的免疫原性信息”的描述,通常置于“不良反应”项中,题为“免疫原性”的小项中,以及建议作为免疫原性数据之前的不良反应小项第1段包含的描述。FDA拟发布根据PHS法第351(k)项许可的生物制品说明书中的免疫原性数据的推荐内容和格式的其他指导原则。另外,该指导原则定稿后,将取代“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和格式”供企业用的指导原则,下列项目免疫原性相关建议:(1)第IV.B节,“12.2 药效

学”小项[“支持抗产品抗体形成,对药效学(PD)的临床影响的信息,而药动学(PK)无临床显著变化。如果PK和PD均受抗产品抗体形成的影响,则支持抗产物抗体形成的临床影响的信息,将包含在“12.3 药动学”小项中];(2)第IV.C节,“12.3 药动学”小项[“可酌情添加标题或小标题(如影响PK的抗产品抗体形成)”];(3)第III.A节,内容和组织,“临床药理学”项目下的附加说明书小项,应给与从“12.6”开头的顺序识别号。

该指导原则不涉及免疫原性评估的科学方面,其内容如下:抗药抗体检测方法的开发和验证^[6];免疫原性风险评估^[7];免疫原性研究的设计和实施;免疫原性数据的科学和临床分析(如确定观察到的抗药抗体是否影响产品的PK、PD、有效性或安全性的标准)。

该文件的内容不具有强制性法律效力,不以任何方式约束公众,除非特别纳入合同。该文件仅旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA指导原则文件包括该指导原则,应仅视为建议,除非引用了具体的法规或法定要求。FDA指导原则中“should”一词的使用,意味着建议或推荐,但不是必需的。

2 该指导原则出台的背景

对免疫原性风险及其潜在临床影响的评估,通常在评估生物制品每个适应症的安全性和有效性中起重要作用。FDA将批准351(a)生物制品许可证申请(Biologics License Application, BLA),前提是BLA证明作为申请对象的生物制品是安全的、提纯的和有效的。长期以来,PHS法案第351(a)项规定的生物制品有效许可标准,被解释为包括有效性[见21 CFR 600.3(s)和“提供人用药物和生物制品有效性临床证据”的供企业用的指导原则^[8]。在该指导原则中,同义地使用术语安全性和有效性以及安全性、纯度和效能。该指导原则中,免疫原性定义为治疗性蛋白质产品或其他适用药物产品对自身、相关结构或产品复合物产生免疫反应的倾向;和(或)诱发免疫相关的不良临床事件。由于引发治疗性蛋白质产品的免疫反应所致的大多数不良事件,似乎是由体液机制介导的,因此,治疗性蛋白质产品的循环抗体,已经是确定这些产品的免疫反应的主要标准。该指导原则的重点是将有关抗药抗体的信息纳入产品说明书;然而,该指导原则中概述的一般说明书原则,适用于其他免疫介导机制(如治疗性蛋白质产品的细胞介导免疫反应),前

提是这类数据可用而且具有临床相关性。

抗药抗体可能与安全性问题或有效性丧失相关,也可能不相关。历史上,免疫原性信息通常包含在说明书的不良反应项目中。然而,对于抗药抗体不影响安全性的产品,这个位置可能无意中暗示抗药抗体与不良反应之间的关系。FDA认为在临床药理学项目下有1个专门的小项(即“12.6 免疫原性”),可以为概述抗药抗体发生率及其PK和PD效应的数据,提供一致的位置,同时保留其他项目(如“不良反应”“临床研究”“警告和注意事项”,如适用)仅用于描述临床有意义的影响。以一致的方式呈现免疫原性信息,将使医护人员能够更容易地识别和区分,具有临床意义的抗药抗体相关的产品与其抗药抗体与对PK、PD、安全性或有效性无临床意义影响的产品。该指导原则还提出了在这类信息未知时,一致说明的建议(如适用)。

该指导原则提供了生物制品说明书中包含和分布免疫原性信息的一般推荐方法。而其他发布的说明书指导原则,可用于帮助申请人制定符合人用处方药和生物制品内容和格式要求的说明书。对于产品和适应症的具体问题,鼓励申请人联系适宜的FDA审评部门。

3 一般原则

3.1 说明书内容要求和免疫原性信息

对于所有处方药和生物制品,说明书必须包含安全有效使用产品所需的基本科学信息的概述[见21 CFR 201.56(a)(1)]。并且说明书必须是信息性的和准确的,并且在任何特定情况下都不具有宣传性,也不具有虚假或误导性[见21 CFR 201.56(a)(2)]。

由于生物制品潜在的免疫原性,可能与其安全性和(或)有效性的评估相关,因此,这种信息的摘要被视为与医护人员相关的临床信息,因此应包含在产品说明书中。“安全性”一词是指在谨慎使用产品时,考虑到与当时接受者的状态相关的产品特性[21 CFR 600.3(p)],对直接或间接接受产品影响的人的相对自由度。免疫原性相关内容应在说明书中,以没有专门免疫学或临床药理学专业知识的医护人员可以理解的方式传递。生物制品的免疫原性相关内容,可酌情以文字、表格和(或)图形形式呈现,以确保医护人员清楚和理解。例如,在传递具有多个批准适应症的生物制品的免疫原性相关内容时,具有必要信息(如检测方法)的适当脚注的表格,可能比文字更好。包含的具体免疫原性相关内

容及其在说明书中的位置,本文第4节至第9节讨论。

3.2 说明书中免疫原性信息的格式和组织

处方信息必须按照法规中规定的标准标题(如项目、小项)组织[见21 CFR 201.56(d)(1)]。尽管法规中未明确规定说明书中免疫原性信息的位置,但可在标准项目中创建附加小项,以增强说明书的组织、呈现或易用性[见21 CFR 201.56(d)(2)]。

FDA建议在概述免疫原性研究结果时,使用临床药理学项下的“12.6 免疫原性”专用小项(见该指导原则第IV节)。与指导原则建议的其他小项[如“微生物学(12.4)”“药物基因组学(12.5)”]类似,应为免疫原性小项保留第“12.6”小项。必要时,应为附加小项提供从“12.7”开始的顺序识别号。当该指导原则定稿后,“临床药理学”项下的附加说明书小项从“12.7”开始顺序编号的建议,将取代先前的指导原则建议,即从“12.6”开始附加小项编号。

除了在“12.6 免疫原性”中概述免疫原性研究的结果外,免疫原性相关信息可能适用于说明书的其他项目(见本文第5、6、7、8节)。当免疫原性信息与说明书的多个项目相关并包含在其中时,应使用交叉引用,以使读者了解其他相关项目中包含的其他细节或讨论。有关组织PI的一般格式要求和建议的更多讨论,包括交叉引用的使用,见“人用处方药和生物制品说明书——实施PLR内容和格式要求”供企业用的指导原则^[9]。

建议纳入“12.6 免疫原性”和其他项目(如“警告和注意事项”“不良反应”“临床研究”)的信息如下文所述,并取决于(1)检测抗药抗体的方法的充分性,(2)得出临床结论数据的充分性,(3)抗药抗体是否具有临床显著影响。

4 “临床药理学”项下的“免疫原性(12.6)”小项

对于具有免疫原性数据的生物制品,说明书应包括“临床药理学”项下的“免疫原性(12.6)”小项。不太常见的情况是,FDA可能确定特定类型的生物制品不需要免疫原性研究,因此,这类产品的PI将不包括“免疫原性”小项。

4.1 当免疫原性评估方法不充分时

如果提交的免疫原性评估方法不充分,以致无法评估抗药抗体的发生率,FDA建议在“免疫原性”小项中呈现下列或类似说明:

12.6 免疫原性

没有足够的信息描述对[专有名称]的抗药抗体反应以及抗药抗体对[核心名称]产品的药代动力学、药效学、安全性或有效性的影响。对于适用

的药品,根据药品的具体考虑,在传递免疫原性信息时,应使用短语“[活性部分名称]”或“[活性成分名称]”代替“[专有名称]”。“核心名称”是指原创生物制品和任何相关生物制品、生物类似产品或可互换产品中,作为这些产品专有名称的一部分,共有的组分。核心名称的2个例子是非格司亭和英夫利昔单抗。见“生物制品非专有命名”指导原则(2017年1月)^[10]。对于适用的药品,根据药品的具体考虑,应使用短语“[活性部分]产品”或“[活性成分名称]”代替“[核心名称]产品”。

4.2 当免疫原性评估方法足够时

如果提交的免疫原性评估方法足够,可以评估抗药抗体的发生率,则“免疫原性”小项应具有下列内容:在介绍免疫原性数据之前,在该小项开头包含下列段落。

12.6 免疫原性

观察到的抗药抗体的发生率,高度依赖于检测的灵敏度和特异性。检测方法的差异妨碍将下述研究中的抗药抗体发生率与其他研究中抗药抗体的发生率有意义的比较,包括[专有名称]或其他[核心名称]产品的发生率。对于固定复方产品,应酌情修改推荐语言的部分。例如,对于作为成分A和成分B组合的虚拟固定复方产品DRUG-X,该介绍性段落可以修改为:“观察到的抗药抗体的发生率,高度依赖于检测的灵敏度和特异性。检测方法的差异妨碍将下述研究中抗药抗体发生率与其他研究中抗药抗体发生率的临床意义比较,包括[成分A的核心名称和成分B的核心名称]产品的发生率,或[成分A的核心名称]产品或[成分B的核心名称]产品的发生率。”

在上一段落之后,报告抗药物抗体的发生率(包括中和抗体)。申请人应考虑下列事项:应概述结果是阳性(存在观察到的抗药抗体,无论其滴度如何)还是阴性(没有观察到抗药抗体)的数据;应报告抗药抗体发生率,无论是否已确定抗药抗体与PK、PD、安全性或有效性的任何变化之间存在相关性;应使用抗药抗体发生率数据,描述暴露于药物的持续时间和进行抗药抗体采样的时间段。

分别在标题“抗药抗体对药动力学的影响”和“抗药抗体对药效学的影响”下,概述抗药抗体对于PK和PD的已知影响(包括观察时间段)。

4.2.1 具有临床意义的抗药抗体 如果产品与影响PK的抗药物抗体相关,并且该产品具有PK-疗效和(或)PK-安全性关系,则“免疫原性”小项应包括

下列内容(在该指导原则第IV.B节所述的抗药抗体-PK影响简要概述之后):根据已知的PK-疗效和(或)PK-安全性关系,简要确定潜在的临床影响;交叉参考“警告和注意事项”项目和(或)其他项目(如适用),以更详细地讨论临床影响和相关临床建议(见下文示例1)。

同样,如果产品与影响PD的抗药物抗体相关,而与PK变化无关,且产品具有PD-疗效和(或)PD-安全性关系,则“免疫原性”小项应包括以下内容(在该指导原则第IV.B节所述抗药抗体-PD影响的简要概述之后):根据已知的PD-疗效和(或)PD-安全性关系,简要确定潜在的临床影响;交叉参考“警告和注意事项”项目和(或)其他项目(如适用),以更详细地讨论临床影响和相关临床建议。

下列2个示例说明了一种虚拟的生物制品, DRUG-X(drugimab-wxyz),具有临床意义的抗药抗体。在示例1中,抗药抗体与PK变化相关,导致临床有意义的影响。在示例2中,抗药抗体具有临床有意义的影响,但与PK变化相关性不明。

示例1:

12.6 免疫原性

在A、B和C研究的6个月治疗期间,312/1200(26%)DRUG-X治疗的患者,出现了抗drugimab-wxyz抗体。

抗药抗体对药动力学的影响

抗drugimab-wxyz抗体的存在,增加了drugimab-wxyz清除率。每3周给药1次,6个月后,产生抗drugimab-wxyz抗体的患者的drugimab-wxyz血清谷浓度范围为<0.1(不可检测)至2 mcg/mL,而未产生抗drugimab-wxyz抗体的患者为3至6 mcg/mL。抗drugimab-wxyz抗体的形成与疗效降低相关[见“警告和注意事项(5. x)”和“临床研究(14)”]。

示例2:

12.6 免疫原性

在A、B和C研究的6个月治疗期间,312/1200(26%)DRUG-X治疗的患者,出现了抗-drugimab-wxyz抗体。与没有抗-drugimab-wxyz抗体的药物治疗患者相比,抗-drugimab-wxyz抗体的形成与超敏性不良反应较高发生率相关[见“不良反应(6.1)”]。抗药抗体对PK和有效性的影响尚未完全表征。

4.2.2 确定抗药抗体临床影响的数据不足 当可用数据太有限,无法评估抗药抗体的临床影响时,

例如,检测方法可能足以评估抗药抗体的发生率;然而,抗药抗体的低发生率,可能妨碍评估抗药抗体是否影响产品的安全性和(或)有效性。数据不足的其他原因可能包括检测和样本量限制。应在免疫原性小项中描述对PK、PD、安全性和(或)有效性影响的不确定性,例如:

12.6 免疫原性

在A、B和C研究的6个月治疗期内,抗-drugimab-wxyz抗体形成的发生率为1%(总数1200例DRUG-X-治疗的患者中有12例)。由于抗药抗体的发生率较低,这些抗体对drugimab产品的PK、药效学、安全性和(或)有效性的影响尚不清楚。

当确定抗药抗体对PK和(或)PD有影响,但不知道PK/PD变化是否具有临床意义(例如,没有确定的PK-/PD-疗效或PK-/PD-安全性关系)时,如适用,应在“免疫原性”小项的各自标题下,概述抗药抗体对PK和(或)PD的影响(见本文第“4.2节”),然后说明观察到的抗药物抗体相关的PK/PD变化是否影响产品的安全性或有效性,尚不清楚。例如:

12.6 免疫原性

在A究A的1年治疗期内,15/300(5%)DRUG-X-治疗的患者,出现了抗-drugimab-wxyz抗体。

抗药物抗体对药动力学的影响

在出现抗药抗体的DRUG-X-治疗患者中,在7名有drugimab-wxyz暴露数据的患者中,有5名患者的drugimab-wxyz浓度降低(与未出现抗drugimab-wxyz抗体的患者相比,约低20%)。没有足够的数据评估,观察到的抗药抗体相关的药动力学变化,是否降低疗效。

4.2.3 临床上无意义的抗药抗体 如果数据足以支持确定观察到的抗药抗体不具有临床意义(抗药抗体对PK、PD、安全性和有效性没有临床意义影响或临床意义影响不大),则“免疫原性”小项应包括,有关缺乏临床意义影响的说明。例如:

12.6 免疫原性

在A、B和C研究的6个月治疗期间,312/1200(26%)DRUG-X-治疗的患者,出现了抗-drugimab-wxyz抗体。在6个月的治疗期间,未发现抗药抗体对DRUG-X的药动力学、药效学、安全性或有效性有临床意义的影响。

当确认抗药抗体对PK和(或)PD有影响,且可用数据足以得出结论,抗药抗体相关的PK/PD变化,不影响安全性或有效性时,抗药抗体对PK/PD的影响(如适用),应在“免疫原性”小项的各自标题

下概述(见本文第4.2节),然后说明这些PK/PD变化无临床意义。例如:

12.6 免疫原性

在A研究的1年治疗期内,15/300(5%)DRUG-X-治疗的患者,出现了抗-drugimab-wxyz抗体。

抗药物抗体对药动学的影响

在出现抗药抗体的DRUG-X-治疗患者中,在7名有drugimab-wxyz暴露数据的患者中,有5名患者的drugimab-wxyz浓度降低(与未出现抗-drugimab-wxyz抗体的患者相比,约低10%)。这些抗药抗体相关的PK变化,未被确定为具有临床意义。

5 不良反应项目

5.1 与不良反应相关的抗药抗体

说明书的“不良反应”项目,应概述与抗药抗体相关的不良反应(如超敏反应、荨麻疹、皮疹、过敏反应),以及发生抗药抗体和不良反应的治疗期。

根据不良反应是在临床试验中观察到还是在自发报告或观察研究中观察到,抗药抗体相关不良反应数据,应分别在“临床试验经验(6.1)”小项或“上市后经验(6.2)”小项下呈现。数据应在“免疫原性:抗药抗体相关不良反应”标题下提供,并应包括与免疫原性小项的交叉参考,以获取有关抗药抗体发生率和抗药抗体相关的PK和(或)PD变化(如有)的详细信息(见该指导原则第IV.B节)。例如:

6.1 临床试验经验

免疫原性:抗药物抗体相关不良反应

在银屑病患者的A、B和C研究中,9%的有抗-drugimab-wxyz抗体的DRUG-X-治疗患者,出现了超敏反应(荨麻疹、瘙痒和面红),而2%的DRUG-X-治疗患者在6个月的治疗期内,未出现抗-drugimab-wxyz抗体[见“临床药理学(12.6)”。在这些研究中,1例有抗-drugimab-wxyz抗体的DRUG-X-治疗患者,出现过敏反应[见“警告和注意事项(5.X)”。

由于与抗药抗体相关的超敏反应(包括过敏反应)可能独立于或在没有证明的抗药抗体形成的情况下发生,因此如果合适,可以使用单独的标题,概述总的总体超敏反应,其中具有抗药物抗体的患者是一个小标题(单独的标题,如“临床试验经验”小项下的超敏反应,包括“过敏性”和“免疫原性:抗药抗体相关不良反应”)。

5.2 当抗药抗体对安全性的临床影响未知时

通常,如果抗药抗体对安全性的临床影响(如不良反应)未知(如数据太有限,无法评估抗药抗体是否与不良反应相关),这种不确定性应在“临床药

理学”项目(见该指导原则第IV.B.2节)的“免疫原性”小项中传递,而不是在说明书的“不良反应”项目中传递。

然而,当抗药抗体对不良反应的不确定影响,对于医护人员,至关重要时(例如,产品最小浓度变化可能导致严重毒性或疗效丧失,但产品的抗药抗体相关PK影响不清楚),那么,这种不确定性说明应包括在“不良反应”项目的“临床试验经验”小项的“免疫原性:抗药抗体的未知临床影响”标题下。“免疫原性”小项中应包括抗药抗体发生率信息的交叉引用,如下例所示:

6.1 临床试验经验

免疫原性:抗药物抗体的未知临床影响

没有足够的证据,评价抗药抗体对不良反应的影响[见“临床药理学(12.6)”。

5.3 对安全性没有临床有意义的影响的抗药抗体

如果数据足以支持确定抗药抗体对安全性没有临床有意义的影响,则标题“免疫原性:抗药抗体相关不良反应”不适用,因此不应包括在说明书中[见21 CFR 201.56(d)(4)]。对这类产品,免疫原性信息仅包含在免疫原性小项中(见该指导原则第IV.B.2节),同时说明抗药抗体对安全性(以及PK、PD和有效性,如适用)没有临床有意义的影响。

6 临床研究项目

6.1 抗药抗体与有效性的有临床有意义的变化相关

当抗药抗体的产生与产品有效性的临床有意义的变化相关时,这种信息以及疗效观察的时间段,应在“临床研究”项目中概述。临床试验数据的总体疗效结果应与抗药抗体状态下的药物治疗结果一起呈现。

免疫原性小项的交叉参考,应采用前面描述的格式(见该指导原则第VI.A节)。

根据有效性改变的临床意义,这种信息如果合适,另外还应考虑在“警告和注意事项”项目中描述。例如:

14 项临床研究

在银屑病患者的A、B和C研究中,主要终点是从基线到第6个月银屑病的面积和严重程度指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)得分至少降低75%的患者比例(PASI 75)。在第6个月,在合并研究中,89%(890/1000)的药物治疗患者和10%(100/1000)对照治疗患者分别达到PASI 75。在6个月的治疗期内出现抗-drugimab-wxyz抗体(抗药抗体阳性亚组)的DRUG-X-治疗患者中,

50%(15/30)达到 PASI 75, 相比之下, 未出现抗-drugimab-wxyz 抗体的 DRUG-X-治疗患者(抗药抗体阴性亚组)为 90%(875/970)。[见“警告和注意事项(5.X)”和“临床药理学(12.6)”]。

6.2 当抗药抗体对疗效的临床影响未知时

通常, 如果抗药抗体对产品有效性的临床影响未知(例如, 方法足够, 但数据太有限, 无法评估抗药抗体与有效性变化的任何关联), 则该不确定性应在免疫原性小项(见该指导原则第 IV.B.2 节)而不是在“临床研究”小项中传递。

然而, 当抗药抗体对有效性的不确定影响, 对于医护人员认识至关重要时(如最小浓度变化, 可能导致有效性丧失的产品), 那么关于该不确定性的说明, 应包含在“临床研究”项目中。这类信息应与该项目中包含的关于亚组疗效结果的任何其他说明(如对年龄、性别和种族等亚组疗效的描述)一起呈现。应包括与免疫原性小项的交叉参考。

6.3 对疗效无临床有意义影响的抗药抗体

如果数据足以支持确定抗药抗体, 对产品有效性没有临床有意义的影响, 则免疫原性信息, 应仅包括在免疫原性小项下(假设产品的抗药抗体, 也不影响安全性), 同时说明抗药抗体对有效性(以及 PK、PD 和安全性, 如适用)没有临床有意义的影响(见本文第 4.2.3 节)。

7 警告和注意事项项目

“警告和注意事项”项目应简要描述(1)抗药抗体的临床有意义的不良反应或其他风险[如抗药抗体与免疫介导的不良反应(超敏反应, 包括过敏反应)之间可能存在的因果关系]和(2)与抗药抗体相关的临床有意义的疗效变化。

不良反应或其他风险信息应包括(如果已知): 对每种临床有意义的不良反应或其他风险发生率的数值估计; 不良反应或其他风险的风险因素; 以及(如适用)任何临床可行的建议(例如, 使用预防药或合并用药以降低过敏反应的风险; 停止使用该产品)。

应交叉参考“不良反应”项目和(或)“临床研究”项目(如适用), 例如:

5 警告和注意事项

5 x 严重超敏反应, 包括过敏反应

在 DRUG-X-治疗的 患者中, 发生了严重的超敏反应(支气管痉挛、血管神经性水肿和过敏反应)。在 A、B 和 C 研究中, 1 200 例 DRUG-X-治疗的银屑病患者中, 有 2 例在 6 个月的治疗期间出现过敏反应;

其中 1 例, 出现抗-drugimab-wxyz 抗体[见“不良反应(6.1)”和“临床药理学(12.6)”]。在两名患者中, 第二次给药后均发生过敏反应。如果 DRUG-X-治疗的患者, 出现严重的超敏反应, 则停用 DRUG-X[见“禁忌症(4)”]。

8 说明书的其他项目

不太常见的是, 与免疫原性相关的信息, 可能与说明书的其他项目相关, 并适合包括在说明书的其他项目中(例如, “加框警告”“用法用量”“禁忌症”)。申请人应参考, 可用具体项目和其他指导原则中描述的一般概念, 确定免疫原性相关信息, 是否适合包含在这些项目中。

9 程序信息-更新说明书中的免疫原性信息

当获得的新信息使说明书变得不准确、虚假或误导时, 说明书必须更新[见 21 CFR 201.56(a)(2)]。因此当新的免疫原性数据或信息变得可用, 并且可能影响处方决定或接受该产品患者的临床管理时, 申请人应向 FDA 提交, 包含更新免疫原性信息的拟议的修订说明书, 作为 351(a)生物制品许可证申请(biologics license application, BLA)[或适用药品的新药申请(new drug application, NDA)]的补充, 以供审评。

为了使医护人员能够容易获取、理解和使用说明书中的免疫原性信息(例如, 在说明书的适当项目和小项内以及各项目和小组, 以一致的方式放置免疫原性信息), FDA 建议, 当该指导原则定稿时, 无论新的免疫原性数据或信息是否可用, 申请持有人更新其生物制品说明书的建议, 都要符合该指导原则中的格式和组织建议[如, 在其 351(a)BLAs(或适用药品的 NDA)的下一计划事先批准补充期间]。FDA 鼓励不打算在近期提交疗效或说明书事先批准补充(prior approval supplement, PAS)的申请持有人, 通过提交说明书 PAS, 自愿更新说明书, 并提出符合该指导原则中的格式和组织建议的变更。

如果批准的生物制品的说明书已经包括第“12.6”小项, 涵盖免疫原性以外的临床药理学题目, 则现有的“12.6”小项(以及之后的小项, 如果适用)应重新编号(见本文第“3.2.1”节)。

10 结语

FDA 的“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”的指导原则草案指出, 这类药品说明书的免疫原性信息撰写的一般原则包括, 应在临床药理学项下设“免疫原

性”专用小项,概述免疫原性研究结果;免疫原性相关信息也可能涉及说明书的其他项目,在这种情况下应使用交叉参考,以便了解其他相关项目中包含的其他细节或讨论;应以没有专门免疫学或临床药理学专业知识的医护人员,可以理解的方式传递这些信息;当新的免疫原性数据或信息使说明书变得不准确、虚假或误导时,应更新免疫原性信息。该指导原则用主要篇幅对说明书“免疫原性”小项、“不良反应”“临床研究”以及“警告和注意事项”项目的免疫原性信息内容和格式的撰写要求,做了详细说明。在我国相应指导原则出台之前,FDA该指导原则对我国治疗性蛋白药物说明书的免疫原性信息的撰写及其监管有很好的参考价值。FDA该指导原则对我们有特别启示的内容有下列3个方面。

10.1 应制定和发布有关治疗性蛋白质和相关药品说明书免疫原性信息内容和格式的指导原则

FDA发布的“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”的指导原则草案指出,治疗性蛋白质和相关药品的免疫原性,可能与其安全性和(或)有效性相关,有必要将临床相关免疫原性信息,纳入药品说明书。并详细说明了免疫原性信息在说明书中的适当内容和放置的位置。以促进这类品的安全有效使用。

中国虽然发布了一系列有关药品说明书的法规和指导原则^[11-13],但到目前为止还没有类似指导原则,也没有涉及免疫原性问题。建议我国制定和发布有关治疗性蛋白质和相关药品说明书的免疫原性信息内容和格式的指导原则,以使这类药品说明书撰写人科学、规范的撰写,也使药品监管部门加强这方面的监管并满足临床安全有效使用这类药品的需求。

10.2 免疫原性信息应主要列在说明书“临床药理学”项下的“免疫原性”小项下,而不是“不良反应”项下

FDA发布的“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”的指导原则草案指出,在说明书临床药理学项目下设一个专门的“免疫原性”小项,概述抗药抗体发生率及其PK和PD效应的数据。而说明书其他项目(如“不良反应”“临床研究”“警告和注意事项”)仅用于描述临床有意义的影响。以这种一致的方式呈现免疫原性信息,将使医护人员能够更容易地识别和区分,具有临床意义的抗药抗体相关的产

与抗药抗体对PK、PD、安全性或有效性无临床意义影响的产品。而不再像以往那样将主要免疫原性信息,置于说明书的“不良反应”项目中。因为抗药抗体可能与安全性问题或有效性丧失相关,也可能不相关。可避免置于这一位置,暗示抗药抗体与不良反应相关。FDA以这种方法处理说明书中的免疫原性信息,值得我们借鉴。

10.3 对免疫原性相关药品说明书指导原则的“免疫原性”小项和其他重要的免疫原性相关项目内容和格式的要求,应具体而详细

FDA发布的“人用处方药治疗性蛋白质和选择药品说明书的免疫原性信息——内容和格式”的指导原则草案,对“免疫原性”小项及其他重要的免疫原性相关说明书项目的免疫原性信息内容和格式的要求,都很具体而详细,便于说明书撰写人操作,值得借鉴。比如,对“临床药理学”项下的“免疫原性”小项的撰写要求,根据免疫原性评估方法充分与否,分别说明撰写要求。免疫方法足够时,又根据抗药抗体有无临床意义和数据是否充分进一步细化撰写要求。对抗药抗体有临床意义的,又根据是与PK或PD相关分别说明撰写要求并举例说明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Immunogenicity Information in Human Prescription Therapeutic Protein and Select Drug Product Labeling — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-03) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/155871/download>.
- [2] FDA. Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-18) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/96894/download>.
- [3] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-05) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [4] FDA. Immunogenicity Related Considerations for Low Molecular Weight Heparin Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-02-18) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/88253/download>.
- [5] FDA. Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products (physician labeling rule, PLR) [EB/OL]. (2006-01-24) [2022-09-03]. <https://www.federalregister.gov/documents/2006/01/24/06-545/Federal>.

- [6] FDA. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/119788/download>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Product [EB/OL]. (2014-08-14) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
- [8] FDA. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products — Guidance for Industry [EB/OL]. (1998-05) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-clinical-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-25) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [10] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-12) [2022-09-03]. <https://www.fda.gov/media/093218/download>.
- [11] 国家药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10) [2022-09-03]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdaf25faa695d47d90069072>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-09-03) [2022-09-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0809d166f8173a2c8738b88a5f6a4b89>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南 [EB/OL]. (2022-05-20) [2022-09-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fl81ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>.

[责任编辑 李红珠]