

美国药品橙皮书框架下治疗等效性评价代码的介绍及启示

李逸云¹, 廖彩云^{1,2Δ}, 温宝书^{1*} (¹ 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100020; ² 中国药科大学, 江苏南京 210000)

摘要: **目的** 介绍美国《经过治疗等效性评价批准的药品目录》(简称“美国药品橙皮书”)下治疗等效性评价代码的基本情况, 为我国仿制药一致性评价工作提供借鉴。**方法** 通过研究美国药品橙皮书治疗等效性评价背景、编码规则和意义, 结合我国药品监管实际情况, 提出完善我国《中国上市药品目录集》(后更名为《新批准上市以及通过仿制药质量和疗效一致性评价的化学药品目录集》, 简称“中国药品橙皮书”)治疗等效性评价代码建设的意见。**结果和结论** 治疗等效性评价代码的设置将为药品监管机构、医疗机构、公众带来极大便利, 在中国药品橙皮书中标记药品的治疗等效性评价代码既有必要性, 也有可能。我国药品监管机构应从药品治疗等效性评价工作实际出发, 借鉴国外经验, 建立符合我国国情的治疗等效性评价代码编写规则和程序。**关键词:** 药品橙皮书; 治疗等效性评价代码; 治疗等效性评价; 治疗等同药物; 中国上市药品目录集

Therapeutic Equivalence Evaluation Code under the Framework of American Orange Book

LI Yiyun¹, LIAO Caiyun^{1,2Δ}, WEN Baoshu^{1*} (¹Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100020, China; ²China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210000, China)

Abstract: **Objective** To outline the therapeutic equivalence evaluation code (TE) under the framework of American Orange Book in order to offer some tips on quality and efficacy consistency evaluations of generic drugs in China. **Methods** The composition, coding rules and significance of the code were studied based on the background of the Orange Book and therapeutic equivalence evaluations in the United States. Ways to improve therapeutic equivalence evaluations in China were proposed. **Results and Conclusion** The implementation of TE will be of great help to medical institutions, the public, and drug regulatory agencies. In China, it is both necessary and possible to mark TE in the Catalogue of China Approved Drug Products. China's drug regulatory agencies should base their decisions on the current therapeutic equivalence evaluations of drugs in China, learn from other countries, and formulate rules and procedures for TE in line with the realities in China.

Keywords: Orange Book; therapeutic equivalence evaluations code; therapeutic equivalence evaluation; therapeutically equivalent products; Catalogue of China Approved Drug Products

治疗等效性评价代码 (therapeutic equivalence evaluations code, 简称“TE 代码”) 源于美国《经过治疗等效性评价批准的药品目录》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 简称“美国药品橙皮书”), 评价主体是仿制药, 目的是让使用者快速了解某一个仿制药是否与原研药品具有治疗等效, 从而帮助医生和药剂师在临床上根据治疗等效性评价代码 (TE 代码) 决定是否可用仿制药替代原研药^[1]。目前中美两国的仿制药治疗等效性评价都要求仿制药品兼具药学等效与生物等效。在美国, 经过美国食品药品监督管理局 (FDA) 治疗等效性评价的药品收录于美国药品橙皮书中, 供医生和药剂师在选择

药品时参考, 以达到降低药品费用的目的^[2]。在中国, 《中国上市药品目录集》(后更名为《新批准上市以及通过仿制药质量和疗效一致性评价的化学药品目录集》, 简称“中国药品橙皮书”) 收录的仿制药均为按化学药品新注册分类批准上市的仿制药或通过质量和疗效一致性评价的仿制药, 根据评价标准这 2 类仿制药均应与参比制剂质量和疗效一致。借鉴美国药品橙皮书中的 TE 代码设置, 中国药品橙皮书早期上线时也设置了 TE 代码标记, 但因对 TE 代码的研究不够系统和深入, 中国药品橙皮书前期设计的 TE 代码标记规则不够清晰, 且因部分参比制剂并未在中国境内上市等现实情况, 管理部门在实际工作中难以对 TE 代码进行准确标记, 为保障中国药品橙皮书收录信息的准确性, 当前的中国药品橙皮书数据库中暂不再体现 TE 代码信息, 在进一步研究明确我国药品 TE 代码标记规则和程序前, 中国药品橙皮书管理机构已暂停具体药品的 TE 代码信息标记工作。

基金项目: 重大新药创制国家科技重大专项 2017 年度 (2017ZX09101001-001-002)。

作者简介: 李逸云, 女, 硕士, 主管药师, 药事管理。

^Δ 为并列第一作者。

*** 通信作者:** 温宝书, 男, 硕士, 高级工程师, 药品审评管理。
E-mail: wenbsh@cde.org.cn

为完善中国药品橙皮书 TE 代码建设工作,本研究拟通过研究美国药品橙皮书治疗等效性评价背景、编码规则和意义,结合我国药品监管实际情况,针对性地提出完善中国药品橙皮书 TE 代码建设的建议。

1 美国药品橙皮书 TE 代码介绍

1.1 美国药品橙皮书发布背景

20 世纪 70 年代,为控制医疗费用,美国多州通过了鼓励仿制药替代的法律法规,出台了一系列药品替代目录(包括替代目录和禁止替代目录)。在此背景下,各州向 FDA 提出出台替代目录的请求,FDA 认识到若基于各州的不同要求为每个州出具个性化目录,不如在同样的标准下出具适用于各州使用的统一药品替代目录。因此,1980 年 10 月, FDA 发布了美国药品橙皮书(第 1 版)^[2-3]。

1.2 美国开展治疗等效性评价背景

1938 年,美国国会通过《联邦食品、药品与化妆品法案》(Food, Drug and Cosmetic Act, FD&C),要求新药上市前必须经过安全性试验,药品制造商在提交新药申请时应一并把试验结果提交给 FDA 进行审查。

1962 年,美国国会通过《科夫沃-哈里斯修正案》(Kefauver-harris Amendments,简称“KH 修正案”),规定药品上市前其制造商必须向 FDA 提供证明该药品安全性和有效性的数据,该法案同时要求 FDA 应对其在 1938 年至 1962 年批准的认为安全的药品开展回顾性分析以评价其有效性^[4-5]。由 KH 修正案引出的药品有效性评价整个过程称为美国药物有效性评价(Drug Efficacy Study Implementation, DESI),该项目不仅提升了原研新药质量水平,也将仿制药一致性的评价水平由简单的“化学成分类似”升级为“生物等效”,为仿制药治疗等效性评价的开展提供了基础^[6-7]。

1979 年, FDA 在联邦公报上发表了开展仿制药治疗等效性评价政策的背景介绍, FDA 认为提供治疗等同药物(therapeutic equivalents)清单,将有助保障公众健康^[2]。FDA 在评价药品的安全性、有效性等方面具有专业知识和经验,可以最大限度地减少医生、药剂师或药品采购官员在选择药品时可能出现的公共卫生问题^[8]。

1.3 治疗等同药物定义

根据美国药品橙皮书(第 41 版)中关于治疗等效性的定义,将同时符合以下标准的药品归类为治疗等同药物^[9]:①基于安全性、有效性批准;②是治疗等同药物,即在相同的剂型和给药途径中含有同量同种活性药物成分,或符合药典规定以及适用的强度、质量、纯度和特性标准;③符合可接受的体外

标准的同时,不存在已知或者潜在的生物等效性问题;④说明书信息充分;⑤按照《药品生产质量管理规范》要求进行生产。

FDA 认为,如果药物产品符合上述标准,即使在某些其他特征(如外形、包装、赋形剂和标签等)方面可能存在不同,在治疗上也是等同的。经批准的具有治疗等效性的多来源处方药在实际使用中可互换。

1.4 治疗等效性评价代码编码规则

美国药品橙皮书为多来源的处方药分配了 TE 代码。TE 代码最初设计是为了让用户快速确定该机构是否已将特定批准产品(如批准药物的特定强度)评价为与其他治疗等同药物治疗等同,并在 FDA 评价的基础上提供额外信息。除某些例外情况[如对某些 505(b)(2)申请的治疗等效性评价],治疗等效性评价日期与批准日期相同^[10]。

根据美国第 41 版药品橙皮书, TE 代码由双字母编码构成,编码的第 1 个字母用于让使用者确定某一特定批准产品是否被评价为与其他药物等效产品在治疗上等效,编码的第 2 个字母用于提供在 FDA 评价基础上的额外信息^[9]。

1.4.1 代码药品 A 编码规则 A 类药品是与其他药理学该药品等效药品具有治疗等效性的药品。具体可分为 2 类:①不存在明确或潜在的生物等效性问题的药品,根据剂型规则编码(AA:口服剂型;AN:气雾剂和粉雾剂;AO:油溶液注射剂;AP:水溶液注射剂及某些非水溶液静脉注射剂;AT:局部用溶液);②通过充分的体内和/或体外研究数据证明生物等效的药品,标示为 AB^[9]。当同一规格药品存在多个参比制剂时,通常表明他们之间不具有生物等效性,TE 代码将增加一位数字予以区分(如 AB1、AB2 等),若已证明某仿制药与其仿制的参比制剂具有生物等效性,该仿制药将获得与所仿参比制剂相同的 3 位 TE 代码^[9]。

1.4.2 代码药品 B 编码规则 B 类药品代表 FDA 认为该药品与其他药理学等效药品不具有治疗等效性。B 类药品的明确或潜在的生物等效性问题尚未通过充分的生物等效性证据得到解决,这通常与特定剂型有关,而不是与活性成分有关。根据美国药品橙皮书(第 41 版)规定,属于以下 3 种情况之一的药品 TE 代码应标示为 B 代码^[9]:①药品含有活性成分,或其剂型经本机构确认存在生物等效性问题或存在此种问题的重大可能性,且未向 FDA 提交证明生物等效性的充分研究报告;②质量标准不充分或 FDA 确定治疗等效性的依据不足;③药品正在接受监管审查。

B 类代码编码分类如下^[9]: B*:需要 FDA 进一

步审查以确定治疗等效性的药品; BC: 未通过生物等效性试验证明与参比制剂具有相同的吸收速度和吸收程度的缓释剂型(胶囊剂, 注射剂, 片剂); BD: 含有已知生物等效性问题的特定活性成分和剂型的药品, 且申请人未提交充分的生物等效性研究数据以证明该仿制药与参比制剂具有生物等效; BE: 未提交充分的体内研究以证明生物等效的口服控释剂型; BN: 不符合 FDA 规定的生物等效性标准的气雾剂和粉雾剂; BP: 含有潜在生物等效性问题的特定活性成分和剂型的药品。FDA 的生物等效性法规 (21 CFR 320.33) 包含用于确定特定剂型中的特定活性成分是否有可能引起生物等效性问题的标准和程序^[10], 对于含有有可能引起生物等效性问题的活性成分的药品, FDA 认为, 即使没有证据证明不等效, 也会认为属于存在潜在的生物等效性问题, 口服剂型中含有这些成分的药品在提交充分的生物等效性数据之前 TE 代码被标示为 BP, 提交数据并审查通过之后被标示为 AB; BR: 用于全身吸收的栓剂或灌肠剂, 起全身作用的栓剂或灌肠剂(不同于局部作用的栓剂)中的活性成分吸收情况因产品而异, 只有在具有可靠的体内生物等效性数据的情况下, FDA 才认为该类药品具有生物等效性并将 TE 代码标示为 AB, 否则将标示为 BR; BS: 质量标准存在缺陷的药品; BT: 存在生物等效性问题的外用产品, BT 主要适用于 1962 年以后批准的皮肤、眼、耳、直肠和阴道等局部给药的药品, 剂型包括乳膏、凝胶、洗剂、油、软膏、糊剂、溶液、喷雾剂、栓剂以及非全身性药物吸收的插入物; BX: 已有数据不足以证明治疗等效性的药品, BX 药品指经 FDA 审查但因数据不足未确定治疗等同性的药品。

2 我国治疗等效性代码现状

2.1 我国药品治疗等效性评价工作基本背景

我国是仿制药大国, 众多仿制药因为质量参差不齐且同质化竞争严重, 造成了诸多不良影响^[11]。随着我国医药产业的快速发展, 公众用药需求的提高, 药品质量和标准也在不断提高, 部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距的问题亟需解决。

2015 年 8 月 18 日, 《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44 号) 将“提高仿制药质量”列为 5 大主要目标之一, 并明确提出将仿制药由现行的“仿已有国家标准的药品”调整为“仿与原研药品质量和疗效一致的药品”; 对已经批准上市的仿制药, 按与原研药品质量和疗效一致的原则, 分期分批进行质量一致性评价^[12]。2016 年 3 月 4 日《总局关于发布化学药品注册分类改革工

作方案的公告》(2016 年第 51 号)、2016 年 3 月 5 日《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国发[2016]8 号)、2017 年 8 月 25 日《总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017 年第 100 号), 一系列化学药品新注册分类改革和仿制药质量和疗效一致性评价工作的逐步开展, 标志着我国药品治疗等效性评价工作启动。

2.2 中国药品橙皮书 TE 代码基本情况

2017 年 12 月, 原国家食品药品监督管理总局发布《总局关于发布〈中国上市药品目录集〉的公告》(2017 年第 172 号)^[13], 标志着中国药品橙皮书制度正式实施。公告规定中国药品橙皮书是批准上市药品信息的载体, 收录批准上市的创新药、改良型新药、化学药品新注册分类的仿制药以及通过质量和疗效一致性评价药品的具体信息。同日, 中国药品橙皮书日常管理机构(原国家食品药品监督管理总局药品审评中心)在官方网站同步上线了中国药品橙皮书收录数据库, 并在网站设置中国药品橙皮书专栏中公布了其收录信息的各项说明(简称“使用说明”), 其中包含了“治疗等效相关术语”定义以及“TE 代码”设置目的和标记规则。根据使用说明, 治疗等效药品是指同时具备药学等效和生物等效的药品, 可认为具有与参比制剂相同的临床有效性和安全性。设定 TE 代码的目的是为了让使用者快速了解收录的药品是否治疗等效及是否采用了生物等效性试验确定治疗等效^[14]。

中国药品橙皮书的 TE 代码主要参考美国药品橙皮书的 TE 代码设置, 与美国药品橙皮书相比较简略, 中国药品橙皮书拟定的 E 代码包含 1 至 2 个字母, 首字母代表药学等效药品是否具有治疗等效性(分为首字母 A 和 B), 第 2 个字母代表其他评价信息, 其中首字母为 A 的 TE 代码包含 2 个字母, 与美国药品橙皮书 TE 代码设置类似, 代表与其他药学等效药品具有治疗等效性的药品; 首字母为 B 的 TE 代码仅包含 1 个字母, 代表目前认为与其他药学等效药品不具有治疗等效性。

2.3 中国药品橙皮书 TE 代码标记工作现状

TE 代码标记是一项专业性工作, 前期工作主要依靠相应药品的技术审评人员按照使用说明中的规定进行标记, 但实际工作中发现存在较大困难: ①对 TE 代码的研究不够系统和深入, 前期中国药品橙皮书设计的 TE 代码规则不够清晰, 且未组建对此领域有深入研究的专业团队, 遇到疑难品种时, 难以确定标记规则; ② TE 代码的标记是每 2 个 1 组进行标记, 需要同时对仿制药和被仿制的参比制剂进行

标记,而我国的参比制剂遴选情况比较特殊,以国家药品监督管理局已公布的前 29 批仿制药参比制剂为例,全部 3 478 个参比制剂(以品规计)中有 2 378 个参比制剂并未在我国境内上市,导致以此类药品为参比制剂的仿制药收载入目录集时均无法标记 TE 代码。鉴于现实情况,为保障中国药品橙皮书收载信息的准确性,在研究清楚 TE 代码标记规则前,中国药品橙皮书管理机构暂停 TE 代码信息标记工作,且中国药品橙皮书数据库中暂不再体现 TE 代码信息。

3 启示

3.1 中国药品橙皮书 TE 代码的必要性和可能性

美国药品橙皮书通过标记 TE 代码,既可为医生和药剂师等提供是否可用某仿制药替代原研药的官方参考,又向公众提供 FDA 通过评价确认并希望对外传达的有关该药品治疗等效性评价的其他重要信息,如该活性成分是否存在已知或可疑生物等效性问题,是否存在药品标准缺陷,产品剂型、数据是否充分等。

TE 代码作为药品监管机构对外传递药品治疗等效性评价结果信息和其他监管信息的重要标识,对于公众、医药行业和医疗机构都具有十分重要的参考意义,在中国药品橙皮书中收载 TE 代码标识信息十分必要,建议中国药品监管机构尽快研究。且在仿制药与参比制剂(原研药品)质量和疗效一致的审评审批标准体系已建立并逐步完善的基础上,我国也将具备实施 TE 代码的可能性。

3.2 如何建立我国的 TE 代码评价体系

3.2.1 借鉴国外 TE 代码编码规则 FDA 设计了一套详细的 TE 代码编码规则,在药品审评时一并对药品的治疗等效性进行评价,这些规则已运行较长时间,我国可充分借鉴国外有益经验,为我国 TE 代码编码规则和技术标准建立提供参考。如 FDA 的 TE 代码体现了不同剂型如何分别编码。

3.2.2 从实际出发,根据研究和认识水平的变化,不断完善和调整 美国药品橙皮书 TE 代码编写规则虽然十分详尽,但中国药品治疗等效性评价工作有其特殊性,完全照搬美国 TE 代码编写规则会导致较多药品难以标记。如美国公布的仿制药参比制剂均为收载在美国药品橙皮书中的经 FDA 评价批准在美国上市的药品,但我国的仿制药参比制剂存在部分尚未在境内上市的特殊性,以及还有一些中国特有品种、不推荐参比制剂的品种等。我国药品监管机构可进一步总结前期 TE 代码标记工作经验,从本国药品治疗等效性评价工作实际出发,提出适宜我国国情的 TE 代码编码原则和技术标准,并根据药品治疗等

效性评价工作的进展、TE 代码研究和认识水平的变化等,不断对 TE 代码编写规则进行完善和调整。

3.2.3 建立 TE 代码的编写规则和工作程序 鉴于我国药品监管机构目前尚无对 TE 代码有深入研究的专业人员,建议借助专家资源,组建相应的专家委员会对 TE 代码编写规则进行研究和明确。编码规则建立后,建议参考 FDA 的工作模式,由技术审评机构在审评时一并对相应仿制药与参比制剂的治疗等同性进行评价,在批准证明文件中对 TE 代码标识予以体现,并通过中国药品橙皮书向社会公布。

参考文献

- [1] Rosen DL. A practical guide to drug product selection: getting to know the Food and Drug Administration's (FDA's) approved drug products list (Orange Book) with therapeutic equivalence evaluations[J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 1995, 8(3): 115-120.
- [2] Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. Federal register volume 44, issue 9 [EB/OL]. (1979-01-12) [2021-02-01]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1979-01-12/pdf/FR-1979-01-12.pdf>.
- [3] Food And Drug Administration. Therapeutically equivalent drugs; availability of list [J]. *Federal Register*, 1980, 45(213): 72582-72608.
- [4] China Food & Drug Administration Magazine. Notes on the Kefauver-Harris Amendments[J]. *China Food & Drug Administration Magazine (中国食品药品监管)*, 2018, 3: 66.
- [5] FDA. Drug Efficacy Study Implementation (DESI)[EB/OL]. (2020-08-28)[2021-02-01]. <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/drug-efficacy-study-implementation-desi>.
- [6] FDA. Division of medical sciences, national research council; drug efficacy study: final report to the commissioner of food and drugs-Food and Drug Administration(1969)[S]. FDA: Federal Register.
- [7] Renu C, Mary EK, Brenda JK. FDA policy on unapproved drug products: past, present, and future[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005, 39: 7-8.
- [8] Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. Federal register volume 45, issue 213 [EB/OL]. (1980-10-31) [2021-02-01]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1980-10-31/pdf/FR-1980-10-31.pdf>.
- [9] FDA. Orange Book Preface[EB/OL]. (2021-01-21)[2021-02-01]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>.
- [10] Parker RE, Martinez DR, Covington TR. Drug product selection-part 3: the orange book[J]. *American Pharmacy*, 1991, NS31: 9.
- [11] Zhou N, Zhao HJ, Liang Y. On perfecting the consistency evaluation system of generic drugs in China from the perspective of pharmaceutical enterprises[J]. *Mechanical and Electrical Information (机电信息)*, 2018(32): 10-14.
- [12] Opinions of the State Council on Reforming the Examination and Approval System of Drugs and Medical Devices[J]. *Gazette of the State Council of the People's Republic of China (中华人民共和国国务院公报)*, 2015, 25: 22-25.
- [13] National Medical Products Administration. Announcement of the State Drug Administration on Issuing the Catalogue of Listed Drugs in China[EB/OL]. (2017-12-28)[2021-02-01]. <http://list.cde.org.cn/news/detail?id=5>.
- [14] The Catalogue of Listed Drugs in China. Guide for use[EB/OL]. (2017-12-29)[2021-02-01]. <http://list.cde.org.cn/about/guide>.

(收稿日期: 2021-02-15 编辑: 徐璐雨)