

## FDA“治疗等效性评价供企业用指导原则”(草案)介绍

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7月发布了“治疗等效性评价供企业用指导原则”(草案)。该指导原则阐明了FDA治疗等效性的标准以及治疗等效性编码系统,目的是准确评价仿制药与参比制剂的治疗等效性并通过治疗等效性代码,在“橙皮书”中迅速检索到治疗等效的仿制药。而中国目前尚无类似的指导原则,详细介绍FDA该指导原则主要内容,期望对中国加强仿制药的治疗等效性评价和加速完善和实施符合国情的治疗等效性编码系统有所帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 仿制药; 治疗等效性; 治疗等效性代码; 橙皮书; 指导原则

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2022)10-1941-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.003

## Introduction to FDA's "Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry" (Draft)

WANG Huiming, XIAO Huilai

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

**Abstract:** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued "Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry" (Draft) in July 2022. This guidance explains the FDA's criteria for therapeutic equivalence and the therapeutic equivalence coding system. The purpose is to accurately evaluate the therapeutic equivalence of generic drugs and reference listed drugs and quickly find therapeutically equivalent generic drugs in the Orange Book through the therapeutic equivalence code. However, there is no similar guidance in China at present. This article introduces the FDA's guidance in detail, hoping to help that my country strengthens the evaluation of the therapeutic equivalence of generic drugs and accelerates the improvement and implementation of the therapeutic equivalence coding system in line with my country's national conditions.

**Key words:** Food and Drug Administration (FDA); generic drug; therapeutic equivalence; therapeutic equivalence code; Orange Book; guidance

治疗等效性(therapeutic equivalence)评价包括药学等效性评价、生物等效性评价以及对药品说明书临床疗效和安全性相同的评价。治疗等效性评价的重要意义在于便于科学、准确、快捷地提供便宜的仿制药,扩大临床药品选择范围,降低医疗成本,对推动仿制药发展和完善有重要作用。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年7月发布了“治疗等效性评价供企业用指导原则”(草案)<sup>[1]</sup>,该指导原则由FDA的药物评价和研究中心的仿制药办公室编制。该指导原则草案阐明了

FDA用于评价药品的治疗等效性的标准以及治疗等效性代码的含义和修订,并用问答方式提供了有关经批准药品的治疗等效性评价和“橙皮书”(Orange Book)中治疗等效性代码分配的更多信息。而我国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则主要内容,期望对我国仿制药的治疗等效性评价和治疗等效性代码的建立有所帮助。

### 1 该指导原则的前言

该指导原则阐明了FDA的治疗等效性评价,包

收稿日期: 2022-07-23

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

括治疗等效性代码(therapeutic equivalence codes)的分配。如美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)第21篇314部分3(b)节[21 CFR 314.3(b)]的定义为:“FDA确定的经批准药品是已证明生物等效性的药学等效物,在说明书规定的条件下给予患者时,预期具有相同的临床疗效和安全性。”

FDA对根据“联邦食品、药物和化妆品法案”(FD & C Act)[美国联邦法典(United States Code, USC)21篇355条(21U.S.C.355)]第505项批准的多源处方药产品的治疗等效性评价,列在“经过治疗等效性评价批准的药品”(通常称为“橙皮书”)的活跃部分(active section)。“多源”药品是指在大多数情况下是从多个制造商获得的药学等效性。相比之下,“单一来源”药品是指只有一种批准产品可用于该活性成分、剂型、给药途径和规格的产品。见橙皮书前言(2022年第42版)第12页。正如FDA首次提议,提供所有已批准药品的清单,以及从多个制造商获得的上市产品的治疗评价时所述,已准备把治疗等效性评价,用作公共信息和建议,提供给各州卫生机构、处方医生以及药师,促进药品选择领域的公众教育,并促进控制医疗成本。例如,橙皮书有助于各州和其他实体建立可用于确定何时可以相互替代药品的处方集。如果能够获得成本更低、具有同等治疗效果的药品,美国消费者更有可能在这些产品上节省开支。治疗等效性评价是基于证据的科学判断,而仿制药替代可能涉及各州实施的社会和经济政策,如降低消费者的药物费用。这些评价不构成任何产品违反“FD & C Act”或任何产品优于其他产品的决定。

除非明确纳入合同,否则本文件的内容不具有法律效力,也不以任何方式约束公众。本文件旨在向公众明确法律规定的现有要求。除非引用了具体的监管或法定要求,否则包括该指导原则在内的FDA指导文件仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词,意味着建议或推荐,但不是必需的。

## 2 治疗等效性评价

### 2.1 治疗等效性的基本原则

评价处方药品治疗等效性的科学和监管基本原则包括:药学等效性、生物等效性,以及在说明书规定的使用条件下临床疗效和安全性相同。

治疗等效性只能评价(或将在批准后成为)多源处方药品。当可从多个制造商处获得药学等效

物(即不在橙皮书中的停产药物列表上)时,处方药品被视为多源。除其他外,FDA的批准包括:确定药品已有充分的说明书,以及关于药品生产、加工和包装所用的方法、设施和控制措施,足以保持其特性、规格、质量和纯度。

FDA认为被归类为治疗等效物的产品可以被替代,完全可以预期在说明书规定的条件下给患者使用时,替代产品将产生与处方产品相同的临床疗效和安全性。

**2.1.1 药学等效性** 为了在治疗上等效,药品必须在药学上等效。根据21 CFR 314.3(b)的定义,药学等效物是指:相同的剂型和给药途径;含有相同数量的相同活性药物成分,即相同治疗部分的相同盐或酯,或者,如果是需要贮存型(reservoir)或过量型(overage)的调试剂型,或者是残留量可能不同的预填充注射器等形式,在相同的给药期内提供相同数量的活性药物成分;不一定含有相同的非活性成分;以及符合相同的药典或其他适用的特性、强度、质量和纯度标准,包括效价和含量均匀度(如适用)、崩解时间和(或)溶出速率。

**2.1.2 生物等效性** 为了达到治疗等效,药品还必须生物等效。生物等效性在相关部分为:“在适当设计的研究中,当在类似条件下以相同物质的量剂量(molar dose)给药时,药学等效物或药物替代品中的活性成分或活性部分,在药物作用部位的可用率和程度没有显著差异。”

对于不打算被吸收到血液中的药品,申请人可以通过科学有效的测量,评估生物等效性,该测量旨在反映活性成分或活性部分在作用部位的可用率和程度。FDA颁布了关于证明生物等效性的法规,该局常规发布供企业用和产品特定指导原则,以帮助申请人和赞助者证明生物等效性。例如,作为选择仿制药开发方法的初始步骤,申请人可参考“根据ANDA提交的药物药代动力学终点的生物等效性研究”供企业用的指导原则草案<sup>[2]</sup>。

**2.1.3 临床疗效和安全性相同** 在说明书规定的使用条件下,给患者治疗等效物时,预期其具有相同的临床疗效和安全性。说明书在治疗等效性评价中起关键作用。FDA评价说明书,以确定药品在说明书规定的使用条件下,是否具有相同的临床疗效和安全性。因此,说明书不同的药学等效产品,可能不被视为在治疗上彼此等效。

药品是否具有相同的临床疗效和安全性的评价是针对产品的。例如,具有与参比制剂(reference

listed drug, RLD)不同的用户界面的拟议仿制药-器械组合产品,是否可以完全预期在说明书中规定的条件下,仿制药-器械组合产品将产生与RLD相同的临床疗效和安全性,这是针对产品的确定,并且与用户界面相关的附加信息和(或)数据,可能适用于支持批准和执行该评价。RLD是FDA确定的上市药物,申请人在寻求其简化的新药申请(abbreviated new drug applications, ANDA)批准时依赖该药品。

## 2.2 评价治疗等效性的产品

FDA仅评价,根据FD&C Act第505项批准的某些药品的治疗等效性。第505项规定了药品的下列批准途径:“独立”(stand-alone)新药申请(new drug application, NDA); 505(b)(2)申请;以及ANDA,其中包括已申请的ANDA。经FDA批准的处方药品,通常列在橙皮书中。见FD&C Act第505(j)(7)(A)和(B)项;21 CFR 314.3(b)。橙皮书包括在1962年FD&C Act修正案之前,根据安全性证明生效的药品(1962年修正案颁布后被视为批准),其预期用途的有效性,通过药物疗效研究实施(Drug Efficacy Study Implementation, DESI)过程确定。在1938年FD&C Act颁布之前上市的药物,不受上市前批准程序的约束,并被排除在橙皮书之外。

**2.2.1** 按照FD&C Act第505(c)项规定批准的药品 “独立NDA”是指根据FD&C Act第505(b)(1)项提交并根据第505(c)项批准的申请,其中包含由申请人或为申请人进行的或申请人有权参考或使用的安全性和有效性研究的完整报告。

505(b)(2)申请是根据FD&C Act第505(b)(1)项提交并根据第505(c)项所批准的NDA,包含安全性和有效性研究的完整报告,其中至少有一些批准所需的信息来自申请人未进行的研究或为申请人进行的研究,且申请人尚未获得参考或使用权(如FDA对上市药物的安全性和(或)有效性的发现、已发表的文献)<sup>[3]</sup>。FDA通常会拒绝提交505(b)(2)的药物申请,该药物是上市药物的复制品,符合FD&C Act第505(j)项规定的批准条件。术语“复制品”通常指“与上市药物具有相同活性成分、剂型、规格、给药途径和使用条件的药品”。然而,在该文件中使用的术语“复制品”并不意味着在所有方面与上市药物完全相同。注意,如果NDA作为505(b)(2)申请提交,则申请的药品是上市药物的复制品,并且符合FD&C Act第505(j)项规定的批

准条件,则FDA可能拒绝提交NDA。有关505(b)(2)申请的更多信息,请见“决定是否提交ANDA或505(b)(2)申请”的供企业用的指导原则<sup>[3]</sup>和“第505(b)(2)项涵盖的申请”的供企业用的指导原则草案<sup>[4]</sup>。

FDA通常不在独立NDA中批准药品后,进行治疗等效性评价。在大多数情况下,一种独立的NDA药品,在药学上并不等同于另一种经批准的独立NDA药品,因此在治疗上也不等同。在独立NDA中批准的药品通常被指定为RLD,潜在的仿制药申请人,可依赖这些药品开发其ANDA药品。

FDA对505(b)(2)申请中批准的每种产品,不是常规地进行治疗等效性评价。寻求获得505(b)(2)申请中批准的药品治疗等效性评价的人,可通过公民申请程序向FDA申请(见21 CFR 10.25(A)和21 CFR 10.30)。当评价治疗等效性时,505(b)(2)申请中批准的产品,与另一上市药物之间的差异,可能妨碍发现这些产品具有治疗等效性。例如,这些差异可能包括不同的活性成分或新的适应症、剂型、规格或给药途径,或某些处方差异。有关根据FD&C Act第505(b)(2)项提交的申请示例,见“第505(b)(2)项涵盖的申请”指导原则草案<sup>[4]</sup>。有关505(b)(2)申请和治疗等效性代码的更多具体信息,包括关于请求对作为批准或待定505(b)(2)申请对象的药品,进行治疗等效性评价的信息,请见问答部分第3、4和5条。与独立NDA中的药物一样,505(b)(2)申请中批准的药品通常被指定为RLD,潜在的仿制药申请人可以依赖这些药物开发其ANDA药品。

**2.2.2** 根据FD&C Act第505(j)项规定批准的药品 ANDA通常是根据FD&C Act第505(j)项提交并批准的申请,申请的药品是先前批准的药品RLD的复制品。ANDA通常必须包含表明拟议的仿制药具有下列信息:(1)在活性成分、使用条件、给药途径、剂型、规格和说明书方面与RLD相同(具有某些允许的差异),并且(2)与RLD生物等效。如果符合法定要求,ANDA可以依赖FDA的发现,即先前批准的药品产品RLD是安全有效的。

“已申请的”ANDA是一种药品的ANDA,其剂型、给药途径、强度或活性成分(在含有一种以上活性成分的产品中)不同于RLD,并且FDA已就此做出决定,以回应根据FD&C Act(适用性申请)第505(j)(2)(C)项提交的申请,无须确定拟议药品的安全性和有效性的研究。为了获得批准,在申请的

ANDA中批准的药品,可依赖于作为适用性申请基础的RLD的安全性和有效性的发现,但在治疗上与RLD不是等效的,因为在申请的ANDA中允许的差异,将使产品在药学上与RLD不是等效的。

一般来说,除了在申请的ANDA中批准的药品外,当FDA根据ANDA批准药品时,其在治疗上与RLD等效,因为ANDA批准的要求,包括建立治疗等效性的数据和信息。因此,ANDA申请人无需向FDA申请治疗等效性评价。与FDA在批准时将独立NDA和505(b)(2)申请,指定为RLD的一般做法不同,FDA的一般做法不是在批准时将ANDA指定为RLD,因为ANDA不包含其他ANDA可以依赖的安全性和有效性的独立研究结果。

### 2.3 治疗等效性编码系统

FDA使用分配给多源药品的多字母代码系统,在橙皮书中列出了其治疗等效性评价。编码系统的设计,允许用户快速确定,FDA是否已将特定批准的药品评价为,与另一被批准的药学等效产品治疗等效。一般来说,代码的第1个字母表示,FDA是否已确定特定批准药品与另一种药品在治疗上等效。编码系统还使用额外的特定字母,根据FDA的评价提供进一步信息。橙皮书的前言更详细地解释了治疗等效性代码。见橙皮书前言(2022年第42版)第12页开始的讨论。

**2.3.1 A代码** 如果FDA认为药品与其他药学等效产品在治疗上等效,则将其指定为A作为其治疗等效代码的第1个字母。被认为是治疗等效的药品,在橙皮书中被一起归为一类。

对于治疗等效的产品(即A为第1个字母的代码),代码中的第2个字母表示:(1)已有充分证据解决了实际或潜在的生物等效性问题;(2)不存在已知或可疑的生物等效性问题。

在前一种情况下,对于引起生物等效性问题且使用体内和(或)体外方法建立生物等效性的药学等效产品,FDA为其分配AB代码。在后一种情况下(当不存在已知或可疑的生物等效性问题时),治疗等效性代码中的第2个字母(即AA、AN、AO、AP或AT中的A、N、O、P或T)识别剂型(表1)。在较高级别,A代码(而非AA)表示下列内容;用于雾化的溶液或粉末与另一种这类经批准的产品,在治疗上等效,并且不存在已知或可疑的生物等效性问题,将被编码为AN。AA识别传统剂型的产品,例如片剂或胶囊剂,不存在生物等效性问题。然而,所有口服剂型必须符合适当的生物等效性标准以供批

表1 识别治疗等效产品的A类代码及其含义

Table 1 Class A codes for identifying therapeutically equivalent products and their meanings

代码	A类代码含义
AA	传统剂型的产品(例如片剂或胶囊剂),不存在生物等效性问题
AB	使用体内和(或)体外方法建立生物等效性的药学等效产品
AN	用于雾化的溶液或粉末,不存在已知或可疑的生物等效性问题
AO	可注射的油溶液
AP	可注射水溶液,在某些情况下的静脉注射非水溶液
AT	局部用产品

准。AO识别可注射油溶液。AP识别可注射水溶液,在某些情况下,识别静脉注射非水溶液。AT识别局部用产品。对于不存在体内生物等效性问题的活性成分或剂型,证明生物等效性(在药学等效产品之间)所需的信息,要么是假设的,并且被认为是不言而喻的[基于某些剂型(如溶液)申请中的其他信息],或者通过证明符合可接受的体外方法而满足要求。

**2.3.2 B代码** 如果此时没有足够的生物等效性证据,解决实际或潜在的生物等效性问题,则该药品被指定为B,作为其治疗等效性代码的第1个字母。在实际或潜在的生物等效性问题得到解决之前,FDA认为此类产品与其他药学等效的产品,在治疗上不是等效的。

对于此类产品,治疗等效性代码中的第2个字母(即BC、BD、BE、BN、BP、BR、BS、BT、BX或BB\*中的C、D、E、N、P、R、S、T、X和B\*)要么区分剂型,要么提供有关产品不被视为治疗等效的进一步的一般信息(表2)。在较高级别,B代码表示下列内容。BC识别缓释剂型(如胶囊、注射剂和片剂);BE

表2 识别治疗不等效产品的B类代码及其含义

Table 2 Class B codes for identifying therapeutically inequivalent products and their meanings

代码	B类代码含义
BC	缓释剂型(例如胶囊、注射剂和片剂)
BD	存在生物等效性问题的活性成分和剂型
BE	延迟释放口服剂型
BN	雾化器给药系统的产品
BP	具有潜在生物等效性问题的活性成分和剂型
BR	全身吸收给药的栓剂或灌肠剂
BS	产品存在药物标准缺陷
BT	具有生物等效性问题的局部给药产品
BX	FDA可用的数据不足以确定治疗等效性
BB*	药品需要FDA进一步研究和审评,以确定治疗等效性

识别延迟释放口服剂型;BN识别雾化器给药系统的产品;BR识别全身吸收给药的栓剂或灌肠剂;BT识别具有生物等效性问题的局部给药产品;BD表示存在生物等效性问题的活性成分和剂型;BS表明产品存在药物标准缺陷;BP表示具有潜在生物等效性问题的活性成分和剂型;B\*表示药品需要FDA进一步研究和审评,以确定治疗等效性;BX表示FDA可用的数据,不足以确定治疗等效性。在B代码的描述中,橙皮书描述了FDA可能发现一种药品,与另一种经批准的药学等效的药品,在治疗上不是等效的情况。

**2.3.3 三字符代码** 在某些情况下,向某些代码中添加1个数字,以生成三字符代码。通常,只有在橙皮书中相同产品标题(即相同的活性成分、剂型、给药途径和规格)下,指定了相同规格的多个RLD的情况下,才分配三字符代码。例如,盐酸地尔硫卓胶囊、缓释剂的列表,指定了多个RLD,包括硫扎克(Tiazac)(120、180、240、300、360、420 mg, NDA 020401)、卡地泽控释制剂(Cardizem CD)(120、180、240、300、360 mg, NDA 020062)和地拉科缓释制剂(Dilacor XR)(120、180、240 mg, NDA 02092)。参比Tiazac的代码为AB4,参比Cardizem CD的代码为AB3,参比Dilacor XR的代码为AB2。

## 2.4 治疗等效性评价的修订

如果根据FDA收到或获悉的数据或信息,FDA确定有必要修订特定药物产品的治疗等效性评价,则FDA可以对其修订。FDA可以修改治疗等效性代码的第1个或第2个字母。下面是示例的非详尽列表:如果FDA判定另一个治疗等效性代码比当前代码更准确,则将修改治疗等效性代码;当药品从橙皮书的活跃部分移至停用药品列表部分时,FDA将删除药品的任何相关治疗等效性代码;如果药品成为单一来源产品,FDA将删除橙皮书的活跃部分所列药品的治疗等效性代码。

如果FDA发现,该局批准该产品时所依赖的数据和信息出现问题,则FDA也可以将该药品的治疗等效性代码从A级改为B级。如果FDA发现某设施存在重大问题,而该设施被用于药品测试,以支持其批准,并且这些问题与潜在的治疗等效性评价有关,FDA可能将AB治疗等效性代码更改为BX代码,直到相关设施问题及其对申请影响的问题得到解决。

## 3 常见问题

### 3.1 ANDAs的治疗等效性代码何时在橙皮书中列出?

由于ANDA中药品(申请ANDA中的药品除

外)的批准标准,通常需要证明拟议药品与其RLD具有相同的剂型、给药途径、规格和活性成分,与RLD生物等效,并且通常与RLD具有相同的说明书(但有有限的例外),仿制药经批准后被认为与其RLD在治疗上等效。一般来说,在将ANDA添加到橙皮书时,已批准的ANDA的治疗等效性代码将与已批准的ANDA一起列出,且ANDA持有人无需申请与其RLD治疗等效性的评价。

### 3.2 是否存在批准的ANDA药品没有治疗等效性代码的情况?

是的。通常,FDA在药物批准时为ANDA药品指定治疗等效性代码,该代码包含在橙皮书中该药品的列表中。然而,在有限的情况下,根据第505(j)项批准的药品将没有治疗等效性代码。

如果RLD因安全性或有效性以外的原因,而停止或退出销售,并且参照RLD,按照ANDA批准的药品,成为单一来源产品,则RLD和ANDA的任何指定治疗等效性代码,均从橙皮书中删除;在成为多源产品之前,例如通过批准治疗等效的ANDA或505(b)(2)申请,ANDA将没有治疗等效性代码。如果RLD被终止或撤销,并且有多个ANDA参照该RLD,其余的ANDA保留其现有的治疗等效性代码。随后批准的RLD药物等效物的ANDA,将被分配相同的治疗等效性代码。

如果FDA根据FD&C Act第505(j)(2)(C)项,允许变更(包括剂型、给药途径和剂量的变更)的批准适用性申请,批准ANDA,则被批准的ANDA与其RLD在药学上不是等效的,因此,将与RLD在治疗上不是等效的或没有RLD的治疗等效性代码。如果第2个ANDA被批准用于申请变更,则该第2个ANDA和第2个ANDA将被指定为在治疗上彼此等效。

### 3.3 是否存在批准的NDA药品没有治疗等效性代码的情况?

是的,在某些情况下,橙皮书中列出的已批准的NDA药品可能没有治疗等效性代码。例如,如果NDA药品没有治疗等效性代码,则可能表明:该药品在橙皮书的活跃部分中没有列出治疗等效产品;该药品在505(b)(2)申请中获得批准,并且与参照的上市药物在治疗上不是等效的,因为它不是药学等效物(如上市药物规格未被批准);该药品在505(b)(2)申请中获得批准,在药学上与“独立”NDA等效,但505(b)(2)申请持有人尚未提出请求,且FDA尚未对505(b)(2)申请进行治疗等效性

评价。

### 3.4 可列举可以批准A评级请求的505(b)(2)申请的例子吗?

如“2.2.1”所述,505(B)(2)申请中批准的药品,可能与其他上市药物存在差异,这可能妨碍发现治疗等效性。然而,符合21 CFR 314.3(b)中所述治疗等效性标准的505(b)(2)申请中,批准的药品可能获得适当的治疗等效性代码。

例如,如果根据505(b)(2)申请提交的可注射液药品,与所列药物在药学上等效并且生物等效,FDA可能确定该药品,与所列参照药物在治疗上等效,但由于与所列药物辅料的差异,该药物不可能在ANDA中获得批准。

### 3.5 505(b)(2)申请中提交的药品如何申请治疗等效性评价?

已批准的505(b)(2)申请药品的持有人,可以在根据21 CFR 10.25(a)和10.30提交的公民申请中,申请治疗等效性评价。在药品获得批准且FDA收到505(b)(2)申请持有人的治疗等效代码申请后,FDA将评价505(b)(2)申请的治疗等效性代码是否合适。

在许多情况下,FDA将利用NDA文件中已包含的支持药品安全性、有效性和质量的信息,评估505(b)(2)申请的治疗等效性。如果在505(b)(2)申请中提交产品的申请人,打算在批准后申请治疗等效性评价,FDA建议申请人联系该部门的监管项目负责人,讨论申请人提供的数据和信息,将如何促进治疗等效性评价和(或)讨论可能需要哪些额外信息(如有)。

### 3.6 FDA是否为暂时批准的药品分配治疗等效性代码?

暂时批准的药品不是批准的药品,不能上市。因此,FDA不将该药物列入橙皮书,也不给与治疗等效性代码。

暂时批准是指,通知NDA或ANDA,以其他方式满足FD&C Act规定的批准要求,但无法批准,因为FD&C Act第527项和21 CFR 316.31项规定,上市药物有7年的孤儿排他期,或505(b)(2)申请或ANDA,以其他方式满足FD&C Act规定的批准要求,但在满足21 CFR 314.107(b)(1)(iii)、(b)(3)或(c)中的条件之前,不能批准,因为21 CFR 314.108项中列出的药物有一段排他性时期;因为根据FD&C Act第505A项,上市药物有一段儿童专用期;因为根据FD&C法案第505E项,上市药物有一段排他性时期;或者因为根据35 U.S.C. 27

1(e)(4)(A)项的法院命令,NDA或ANDA可在规定日期之前获得批准。暂时批准是指,通知NDA或ANDA,以其他方式满足FD&C Act规定的批准要求,但无法批准,因为FD&C Act第527项和21 CFR 316.31项规定,上市药物有7年的孤儿排他期,或505(b)(2)申请或ANDA,以其他方式满足FD&C Act规定的批准要求,但在满足21 CFR 314.107(b)(1)(iii)、(b)(3)或(c)中的条件之前,不能批准,因为21 CFR 314.108项中列出的药物有一段排他性时期;因为根据FD&C Act第505A项,上市药物有一段儿童专用期;因为根据FD&C法案第505E项,上市药物有一段排他性时期;或者因为根据35 U.S.C. 271(e)(4)(A)项的法院命令,NDA或ANDA可在规定日期之前获得批准。获得暂时批准的药品不是批准的药品,在FDA对NDA或ANDA任何必要的额外审评后发出批准函之前,不会批准该药品。

### 3.7 如果药品由申请人或申请人以外的一方重新包装和分销,可否给出其自己的治疗等效性代码?

不可以。在橙皮书中,FDA不能为已重新包装和分销的产品列出单独的治疗等效性代码清单。

### 3.8 关于说明书的发药或给药前的复溶、稀释或其他操作说明,如何影响FDA的剂型确定?

药品说明书可包括药品在使用前的复溶、稀释或其他操作说明。FDA在复溶、稀释或其他操作之前,评价这类药物产品的剂型。口服溶液药品的粉末,将具有不同于即用口服溶液药物的剂型。因此,用于口服溶液药品的粉末和即用口服溶液药品,在药学上不是等效的,在治疗上彼此也不是等效的。

在该指导原则中,FDA使用术语“口服溶液用粉末”(powder for oral solution)药品,描述口服给药的粉末剂型的产品,以及给药前重新溶解为溶液的说明书中的说明。在该指导原则中,FDA使用术语“即用口服溶液”(ready-to-use oral solution)药品,描述口服给药的口服溶液剂型中的药品,该剂型不包括给药前的进一步操作、复溶、稀释等说明。

### 3.9 如果药品的包装与其参比的上市药物不同,那么该药品是否可能具有治疗等效性?

包装不同的药品,彼此可能是治疗等效的,也可能不是等效的。例如,如果包装差异导致一种药品与另一种药品的临床疗效或安全性不同,或阻止这两种产品成为药学等效物,则它们将不被视为治疗上等效。

**3.10 如果ANDA药品说明书删除了说明书适应症或其他使用条件,或其他方面,且该说明书已被批准用于RLD,但受专利或排他性保护,那么ANDA药品是否能收到A代码?**

能。对即使由于列出的RLD的专利或排他性,该药品被批准用于少于RLD的所有适应症或其他使用条件,或者由于列出的RLD的专利或排他性,删除了当前批准的RLD说明书的其他方面,也可以确定ANDA药品与RLD在治疗上等效。法令和FDA规章允许ANDA药品,出于专利或排他性原因,删除或“分割”(carve out)批准用于RLD说明书的适应症或其他使用条件,或其他方面。在确定治疗等效性时,FDA评价这两种药品,是否为已证明生物等效性的药学等效物,以及在说明书规定的条件下给患者使用时,是否可以预期具有相同的临床疗效和安全性。

在批准ANDA之前,FDA将确定RLD说明书中描述保护使用的特定语言,并将评估在剩余的非保护使用条件下,从说明书中删除保护信息的ANDA,是否变得不如RLD安全或有效。21 CFR 314.127(a)(7)。如果在剩余的非保护使用条件下,删除了说明书中受保护信息的ANDA,使其安全性或有效性降低,FDA将不批准该ANDA。

因为ANDA中药品的批准标准(申请的ANDA中允许更改的药品除外)意味着,除其他外,证明与其RLD药学等效性、生物等效性,并且通常与其RLD说明书相同(除了有限的例外,包括出于专利或排他性原因,允许删除说明书的适应症或其他使用条件,或其他方面),经批准的ANDA药品被认为与其RLD治疗上等效,并在批准时收到A代码,即使其说明书删除了,批准用于RLD,但受专利或排他性保护的说明书的某些适应症或其他使用条件,或其他方面。

作为一个假设的例子,假设药物Drugex被批准用于3个适应症:治疗2型糖尿病、治疗高血压和预防心脏病。橙皮书中列出了1项使用方法专利,使用代码将该专利要求的经批准的使用方法,描述为“治疗高血压”。橙皮书还列出了Drugex 3年的独家经营期,独家经营代码为“预防心脏病”。在这种情况下,ANDA申请人可以寻求批准依赖Drugex作为其RLD的仿制药,其说明书保留2型糖尿病适应症,但“分割”治疗高血压和预防心脏病的适应症,这两种适应症分别受专利和排他性保护。如果FDA发现,在剩余的非保护使用条件下,这些删除

并没有使ANDA药物产品安全或有效不如Drugex,并且ANDA满足所有其他批准要求,那么它将被批准。橙皮书将列出ANDA药物产品的A代码,反映它与Drugex在治疗上等效,因此当在ANDA药物产品说明书中规定的条件下给患者使用时,可以预期其具有与Drugex相同的临床疗效和安全性。

**3.11 非活性成分如何影响治疗等效性评价?**

ANDA产品中允许类型的ANDA及其RLD之间的非活性成分(如防腐剂)的差异,通常不会影响FDA对ANDA产品治疗等效性的评价。FDA将评价仿制药的非活性成分,作为ANDA批准过程的一部分,如前所述,通常在批准后,ANDA产品被认为与其RLD在治疗上等效。

通过505(b)(2)途径批准的产品的治疗等效性评价,考虑该产品与寻求治疗等效性代码的上市药物之间的非活性成分差异。非活性成分可能存在于通过505(b)(2)途径批准的药物产品中,以及可能与寻求治疗等效性评价的上市药物中的非活性成分不同,这可能影响药物产品的生物等效性、给药途径、安全性、剂型或说明书适应症。由于505(b)(2)申请不要求证明药学等效性或生物等效性,非活性成分的差异,可能是FDA对505(b)(2)产品治疗等效性评价的一部分。

**3.12 ANDA中提交的药物或器械组合产品的治疗等效性如何评价?**

在批准时,在ANDA和其RLD之间进行治疗等效性评价,包括药物或器械组合产品的ANDA。可预期在说明书规定的条件下,被归类为与RLD治疗等效的仿制组合产品,产生与RLD相同的临床疗效和安全性。然而,这并不意味着拟议的仿制组合产品及其RLD,在所有方面都需要相同。FDA认识到,相同的设计可能并不总是可行的,在某些情况下,与RLD相比,仿制组合产品的用户界面设计可能存在差异,但不排除根据ANDA批准仿制组合产品。拟议的仿制组合产品与其RLD之间器械和说明书的任何差异,都应充分分析,科学证明,否则不排除根据ANDA批准<sup>[5]</sup>。拟议的仿制组合产品与其RLD之间的差异,对ANDA产品可批准性的影响程度,将根据具体情况评价<sup>[6]</sup>。在存在差异的某些情况下,与仿制组合产品的用户界面相关的某些附加信息和(或)数据,可能适用于支持在ANDA中批准拟议的仿制组合产品。这类附加信息和(或)数据旨在,确认拟议的仿制组合产品在器械和说明书上的差异是可接受的,并且拟议的仿制组合产品,可

以完全预期在说明书规定的条件下,仿制组合产品将产生与RLD相同的临床疗效和安全性,从而替代RLD。

### 3.13 橙皮书中的“特殊情况”是什么?

橙皮书前言第1.8节“某些特殊情况的描述”除其他外,确定了“特殊情况”,其中对橙皮书中2个或3个字符治疗等效性代码之外的等效情况更全面的解释,可能有助于医疗专业人员和其他相关方。

### 3.14 利益相关方如何评论或质疑治疗等效性评价?

希望对治疗等效性评价评论或质疑的利害关系方,可以根据《美国联邦法规》第21卷第10.25(a)和10.30项,提交公民申请书,或者,一般来说,如果相关公民申请书已经提交,利害关系方可以向该公民申请书的卷宗提交评论。

## 4 结语

FDA“治疗等效性评价供企业用指导原则”对中国有下列两点启示。

### 4.1 我国应加强仿制药的治疗等效性评价

FDA“治疗等效性评价供企业用指导原则”指出,治疗等效性为:“FDA确定的经批准药品是已证明生物等效性的药学等效物,在说明书规定的条件下给与患者时,预期具有相同的临床疗效和安全性。”。该指导原则还指出,说明书在治疗等效性评价中起关键作用。FDA评价说明书,以确定药品在说明书规定的使用条件下,是否具有相同的临床疗效和安全性。因此,说明书不同的药学等效产品,可能不被视为在治疗上彼此等效。如果根据FDA收到或获悉的数据或信息,FDA确定有必要修订特定药品的治疗等效性评价,则FDA可以对其修订。

我国近几年的化学仿制药质量和疗效一致性评价工作取得了显著的成效,但是对仿制药与RLD治疗等效性评价还有不足之处<sup>[7]</sup>。譬如,目前我国还没有与FDA“治疗等效性评价”相似的指导原则,规范仿制药的治疗等效性评价;仿制药说明书的安全性信息滞后于RLD<sup>[8]</sup>;说明书信息库已有相当长的一段时间没有发布新批准的说明书<sup>[9]</sup>。相信这方面将会得到足够重视,不久会有改进,特别是会加强对药品说明书临床疗效和安全性相同的评价。

### 4.2 建议我国建立治疗等效性编码系统

FDA为医生、药师和公众便于在“经过治疗等效性评价批准的药品”(“橙皮书”)中迅速找到治疗等效性仿制药,建立了完整的治疗等效性编码系统。FDA“治疗等效性评价”指导原则介绍了该编

码系统代码的构成和含义。一般代码由2个字母构成。第1个字母A表明为治疗等效的产品。如果已有充分证据解决了实际或潜在的生物等效性问题,则赋予第2个代码B,即代码为AB。如果不存在已知或可疑的生物等效性问题,则第2个字母用于识别剂型,如用代码AA的第2个字母A,识别传统剂型的产品。第1个字母B,为治疗不等效的产品。第2个字母要么区分剂型,要么提供有关产品不被视为治疗等效的进一步的一般信息。

我国早在2017年就已经有了“治疗等效性评价代码”初步方案<sup>[10]</sup>,但5年后的今天尚未完善、实施。期待符合我国国情的“治疗等效性评价代码”早日落到实处。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] FDA. Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry(Draft) [EB/OL]. (2022-07-20)[2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/160054/download>.
- [2] FDA. Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2021-08-20)[2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [3] FDA. Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application [EB/OL]. (2019-05-10)[2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/124848/download>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b)(2) (Draft) [EB/OL]. (1999-08-12)[2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/72419/download>.
- [5] FDA. Comparative Analyses and Related Comparative Use Human Factors Studies for a Drug-Device Combination Product Submitted in an ANDA: Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-17)[2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/102349/download>.
- [6] FDA. Principles of Premarket Pathways for Combination Products Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (202-01-28) [2022-08-09]. <https://www.fda.gov/media/119958/download>.
- [7] 刘湾,涂亮星,杨世林,等.口服固体制剂仿制药一致性评价体内相关性研究进展[J].药物评价研究,2020,43(12):2565-2570.  
Liu W, Tu L X, Yang S L, et al. Research progress of *in vitro* and *in vivo* correlation evaluation method for generic oral solid preparations [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(12): 2565-2570.

- [8] 萧惠来. 中美两国氟喹诺酮类药品说明书更新的比较分析 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 919-924.  
Xiao H L. Comparative analysis on update of drug labels of fluoroquinolones in China and the United States [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(6): 919-924.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库说明书信息 [EB/OL]. (2017-12-29)[2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/c723ac5960cee1811b7be33a2acf8224>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Labeling information//Chinese listed drug catalogue database [EB/OL]. (2017-12-29)[2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/c723ac5960cee1811b7be33a2acf8224>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库使用指南 [EB/OL]. (2017-12-29)[2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/index>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Use guide//Chinese listed drug catalogue database [EB/OL]. (2017-12-29) [2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/index>.

[责任编辑 李红珠]