

化学仿制药参比制剂申请资料要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

内容

- 一 参比制剂遴选工作进展
- 二 参比制剂申请资料要求
- 三 案例分析

一、参比制剂遴选工作进展

2016年

2016年3月国家局发布

《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》

(2016年第61号)

2019年

2019年3月国家局发布

《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》

(2019年第25号)

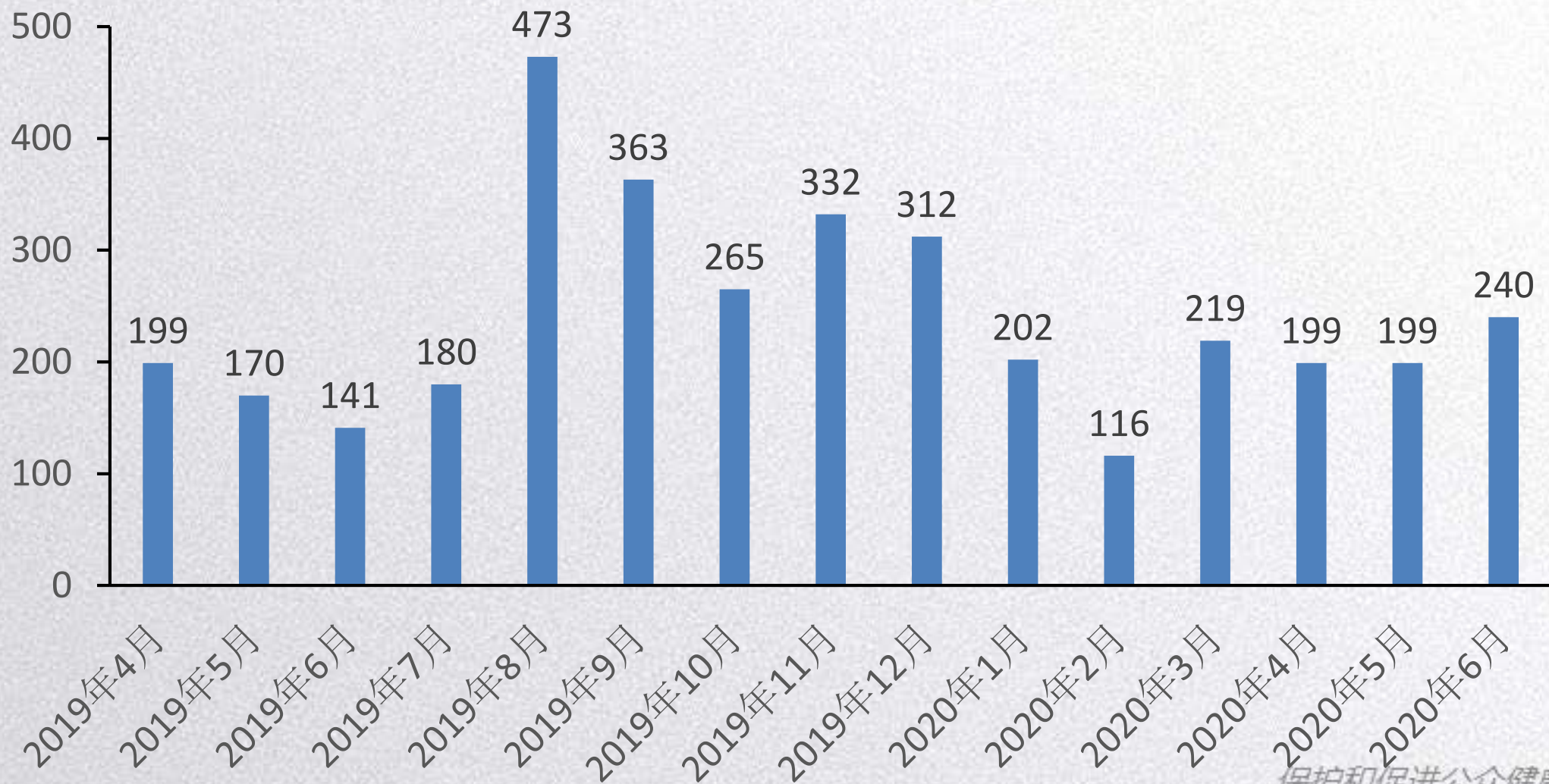
2019年8月药审中心发布

《关于在审化学仿制药参比制剂有关事宜的通知》

一、参比制剂遴选工作进展

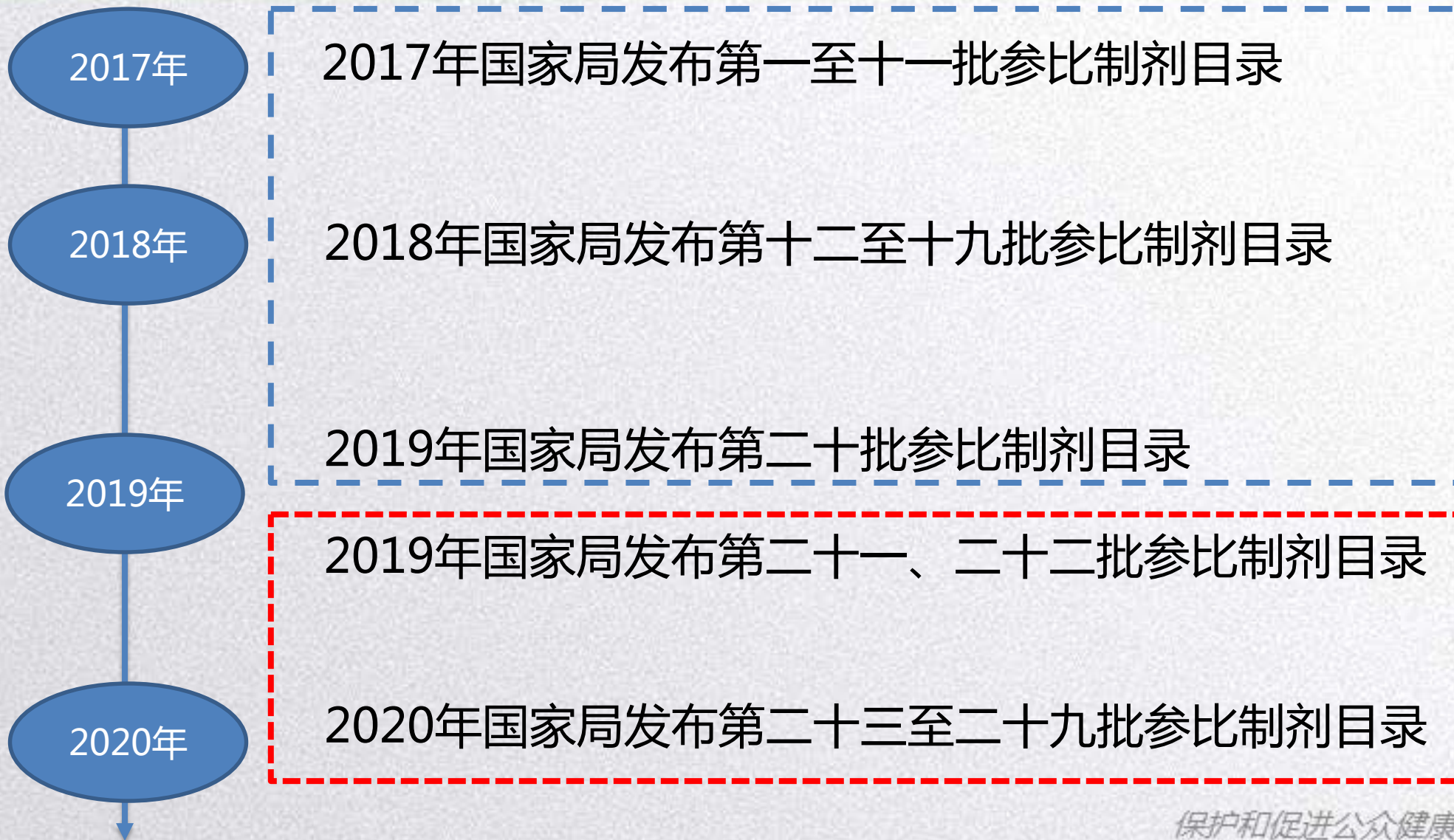
参比制剂申请情况

参比制剂平台月度申请量



一、参比制剂遴选工作进展

目录发布情况



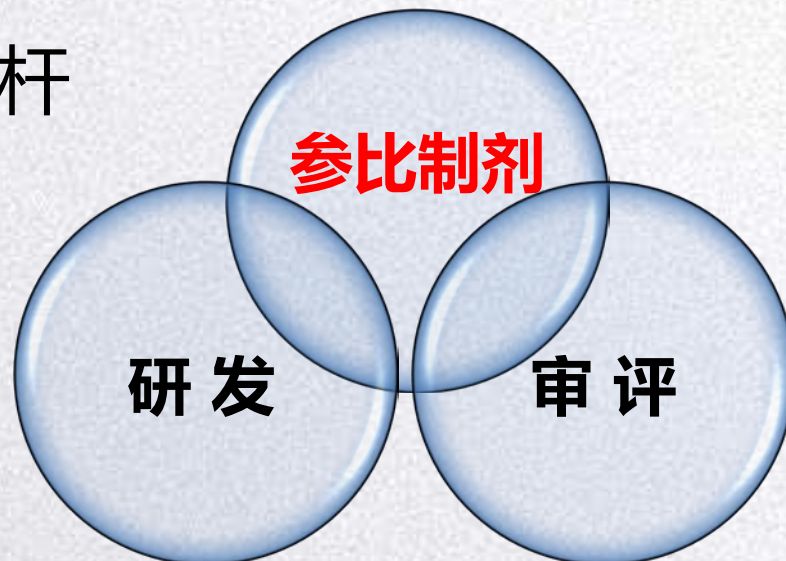
一、参比制剂遴选工作进展

工作模式



一、参比制剂遴选工作进展

- 参比制剂作为仿制药的标杆



- 为加快参比制剂遴选效率，更好地服务于申请人：

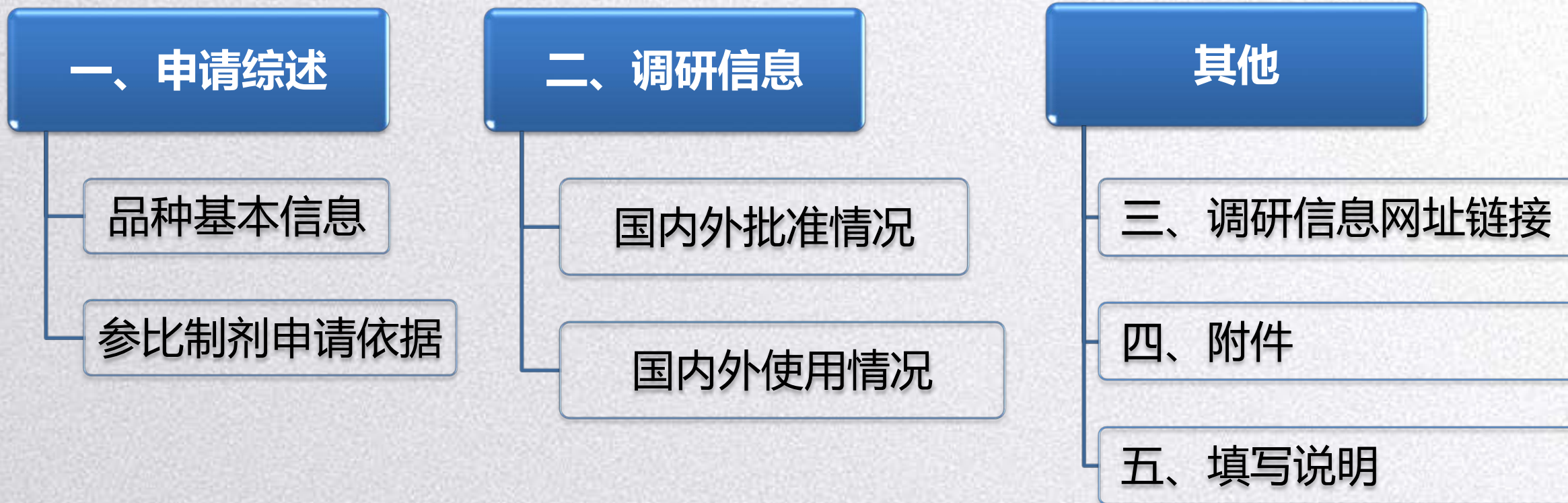
《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》

为公众提供高质量的仿制药

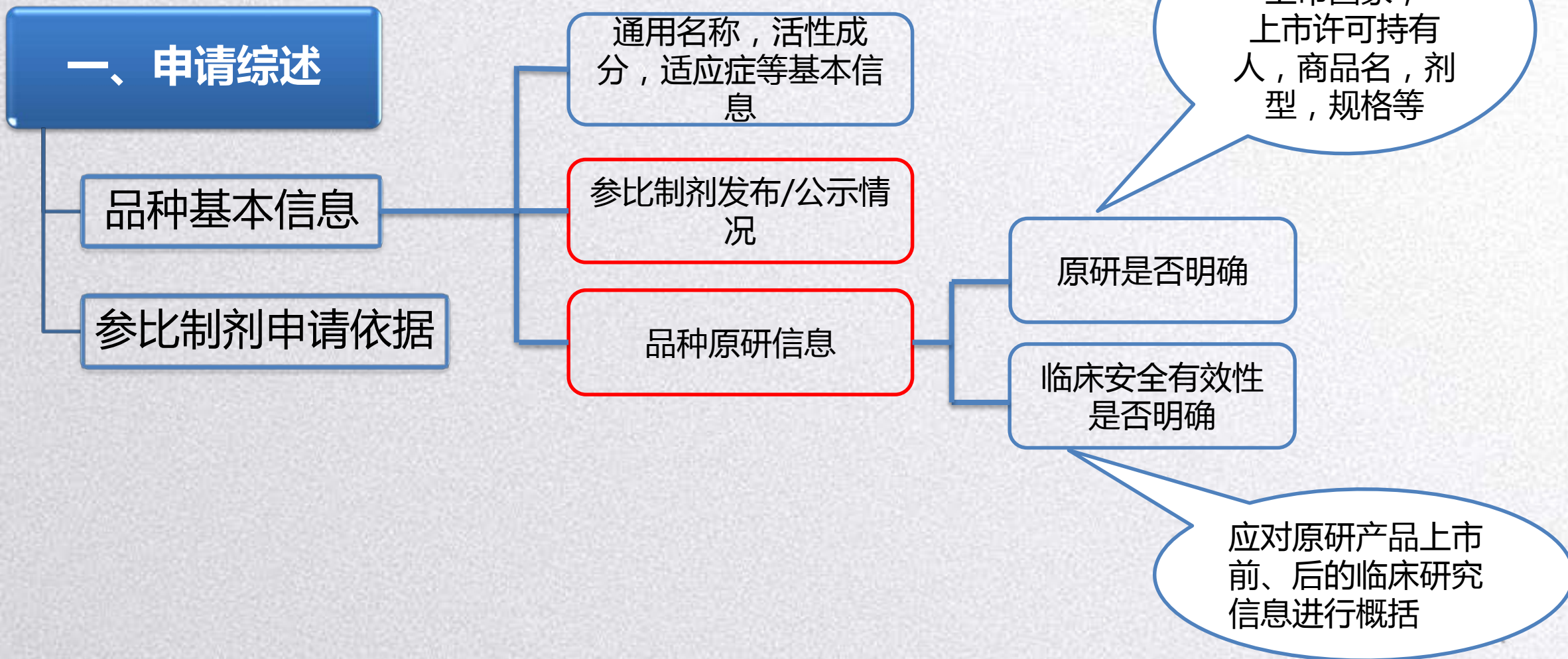
内容

- 一 参比制剂遴选工作进展
- 二 参比制剂申请资料要求
- 三 案例分析

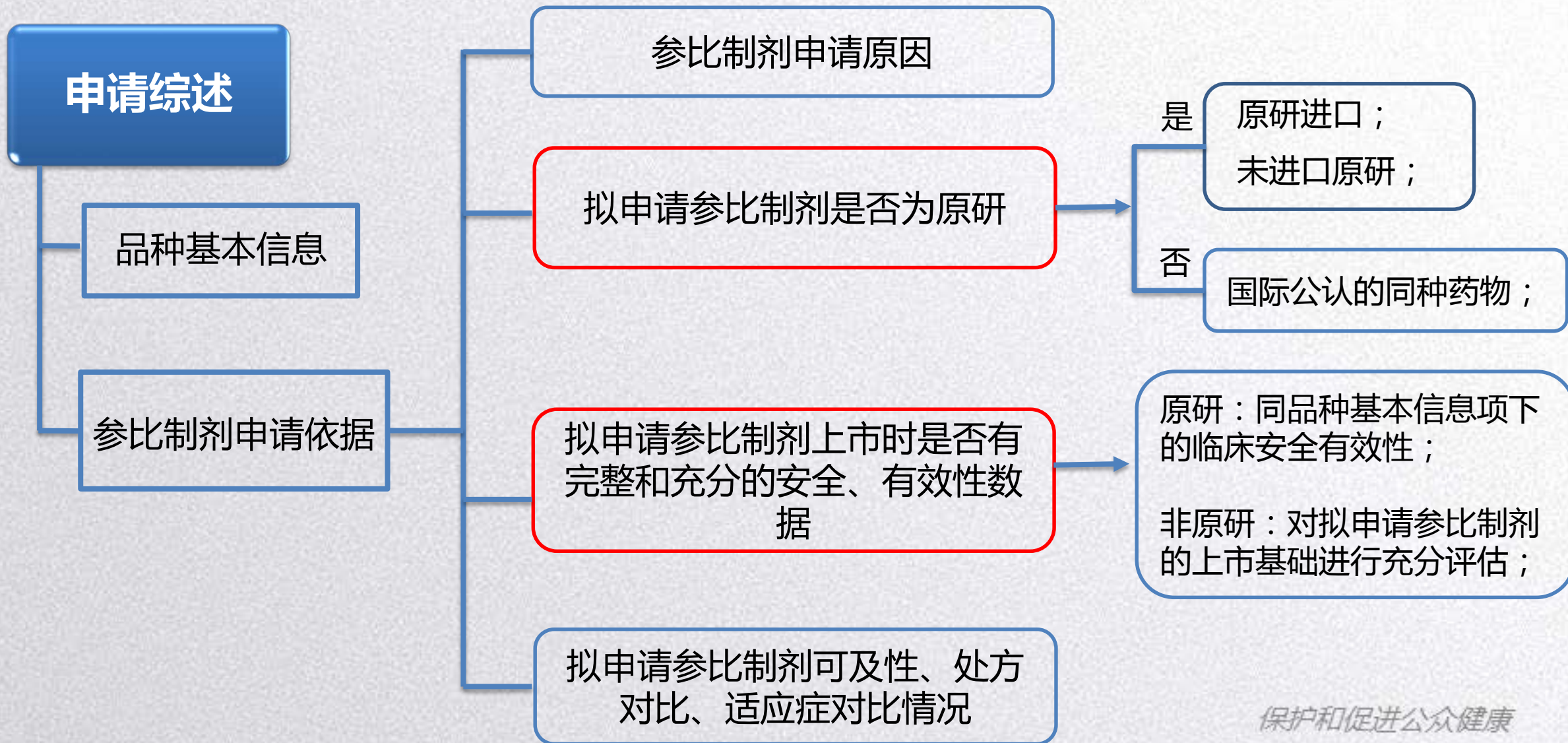
《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》



《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》



二、参比制剂申请资料要求



二、参比制剂申请资料要求



其他

调研信息网址链接

便于对资料信息的核实

附件

附件1 《化学仿制药参比制剂申请自查表》

填写说明

附件2-6 支持性资料
尽量按说明进行填写

二、参比制剂申请资料要求

附件1. 《化学仿制药参比制剂申请自查表》

| 一、基本信息 | |
|---------------|---|
| 1.药品通用名称 | |
| 2.药物活性成分名称 | |
| 3.剂型/规格 | |
| 4.原研是否明确 | <input type="checkbox"/> 是（需提供证据支持） 原研企业： 最早上市时间： 最早上市国家： <input type="checkbox"/> 否 <input checked="" type="radio"/> |
| 5.安全性、有效性是否明确 | <input type="checkbox"/> 是（需提供证据支持） |
| | <input type="checkbox"/> 否 <input checked="" type="radio"/> |

二、参比制剂申请资料要求

二、拟申请参比制剂概况

6. 申请参比制剂原因

未发布参比制剂 已发布/公示参比制剂存疑
 请填写已发布/公示参比制剂信息：

| 序号 | 药品通用名称 | 规格 | 剂型 | 持证商 | 备注1 |
|----|--------|----|----|-----|-----|
| | | | | | |

7. 拟申请参比制剂来源

国内上市的原研药品
 未进口原研药品
 美国橙皮书 欧盟上市 日本上市 其他国家上市，上市国_____
 其他具有参比制剂地位的药品

8. 拟申请参比制剂的其他相关信息

- (1) 是否具有完整和充分的安全性、有效性数据： 是（需提供证据） 否
- (2) 是否在各均按药品管理： 是 否
- (3) 是否对国内外上市产品的适应症进行对比分析： 是 否 不适用（仅限单一国家上市）
- (4) 是否对国内外上市产品的处方进行对比分析： 是 否 不适用（仅限单一国家上市）
- (5) 产品质量是否符合现行国际通用技术指南（如ICH等）：
 是 否 不明确（尚未开展研究）
- (6) 是否可及： 是（需提供销售数据） 否

二、参比制剂申请资料要求

| 三、拟申请参比制剂调研信息 | | |
|----------------|----------------------------|--|
| 9. 原研药品是否在国内上市 | <input type="checkbox"/> 是 | 原研药品国内上市时间: 原研药品是否上市销售: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 (需提供销售数据或其他证明性文件) |
| | <input type="checkbox"/> 否 | 是否有仿制药上市: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 |
| 10. 是否在美国上市 | <input type="checkbox"/> 是 | 美国橙皮书中是否标记为RLD: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 美国橙皮书中是否标记为RS: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 是否为FDA OTC Monograph产品: <input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 否 其他 (如: 未按照药品管理等): |
| | <input type="checkbox"/> 否 | |

二、参比制剂申请资料要求

| 三、拟申请参比制剂调研信息 | | |
|-----------------|----------------------------|---|
| 11. 是否在欧盟上市 | <input type="checkbox"/> 是 | 是否有完整和充分的安全性、有效性数据： <input type="checkbox"/> 是（需提供证据，如临床研究概况） <input type="checkbox"/> 否 是否被已批准仿制药用作参比制剂： <input type="checkbox"/> 是（需提供证据，如审评报告） <input type="checkbox"/> 否 |
| | <input type="checkbox"/> 否 | 其他： |
| 12. 是否在日本上市 | <input type="checkbox"/> 是 | 日本PMDA药品数据库IF文件是否明确为原研产品： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 日本厚生省价格目录中是否标记为原研产品（“先発品”）： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 日本《医療用医薬品最新品質情報集》（蓝皮书）是否标记为【後発医薬品】 <input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 否 |
| | <input type="checkbox"/> 否 | 其他： |
| 13. 是否在其他国家获批上市 | 同欧盟上市情况，不做赘述 | |

四、参比制剂申请概述

16. 参比制剂申请概述

本部分内容应在上述品种调研信息的基础上对拟申请参比制剂进行综合分析与评价，进一步阐明参比制剂申请的科学合理性。（约600字左右）

可从以下几个方面进行阐述：

原研信息（如：XX片，规格XX，由XX公司首先开发，XX年XX月首次在XX国家获批上市，于XX年XX月在国内获批进口上市）；临床安全有效性数据是否充分（如：开展XX例临床随机对照研究等）；国家局已发布\已公示\尚未发布本品种参比制剂（已发布信息详见第6项，并简要明确新增原因）；拟申请参比制剂其他相关信息（如：参比制剂标记情况、在各国批准的处方组成及适应症对比情况、可及性等）。

综上，根据《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》（2019年第25号）遴选原则第XX条拟申请XX国家上市的XX公司的XX产品，规格XX，作为参比制剂。



二、参比制剂申请资料要求

17. 拟申请参比制剂信息

(参照已发布参比制剂目录填写, 需注意各项信息的准确性)

| 药品通用名称 | 英文名称/商品名 | 规格 | 剂型 | 上市许可持有人 | 备注1 | 备注2 |
|--------|----------|----|----|---------|-----|-----|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

注意中英文名称、上市许可持有人等信息的准确性!

内容

- 一 参比制剂遴选工作进展
- 二 参比制剂申请资料要求
- 三 案例分析

1. 关于品种的原研信息

6.品种原研信息

6.1 原研是否明确

是。原研厂家为 JANSSEN PHARMACEUTICALS INC, 首次于 1996 年被 FDA 批准使用。由于其处方及生产工艺不同, 分别由 SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC 和 UPSHER SMITH LABORATORIES LLC 以原研形式于 2013 年 8 月和 2014 年 3 月经 FDA 批准在美国上市了缓释胶囊剂型, 其商品名分别为 (NDA 规格: 25mg/50mg/100mg/200mg)和 (NDA 规格: 25mg/50mg/100mg/150mg/200mg)。

6.2 安全有效性是否明确

是。

有效性: 在一项 18-75 岁患者间进行的随机, 国际, 多中心, 双盲, 平行, 安慰剂对照试验中对 的有效性进行了评估, 共有 249 名患者参加了双盲治疗, 包括 3 周的滴定期 (50mg 开始剂量) 和 8 周的维持期 (200mg)。主要终点为与治疗组与基线期相比, 部分发作的频率降低的百分比。试验结果表明, 服用 的患者 (N=124) 癫痫发作率中位数降低率为 39.5%, 服用安慰剂的患者 (N=125) 降低率为 21.7%, 统计学显示 $p < 0.05$, 具有统计学意义。

安全性: 在成年健康受试者进行的为期 18 周的随机, 单中心, 开放标签, 5 交叉的剂量研究中 (分别给予 25,50,100,200 和 400mg) 对安全性进行了评价, 结果表明大多数 TEAEs 均为轻度, 经历 TEAE 受试者百分比随剂量增加而增加, 400mg 时为 46.2%。

对品种调研的原研情况进行说明, 原研企业, 上市时间等。

对临床安全有效性进行概述, 具体的临床试验开展情况, 可以作为附件。

2. 拟申请参比制剂的依据---参比制剂申请原因

1. 参比制剂申请原因

原研 Pfizer 公司的

被第八批仿制药参比制剂目录所收载，四个规格产品均被列为仿制药参比制剂。

由于原研进口产品在国内查不到 25mg、37.5mg 和 50mg 规格的销售，故选择欧洲市场的 12.5mg、25mg 和 50mg 规格原研品为参比制剂。

Pfizer 公司的 目前在国内上市销售 12.5mg、25mg、37.5mg 和 50mg 规格产品，近三年的销售情况如下。

| 年份 | 销售量 (12.5mg) | 销售量 (25mg) | 销售量 (37.5mg) | 销售量 (50mg) |
|------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| 2017 | 约 30.6 万粒 | 未查到 | 未查到 | 未查到 |
| 2018 | 约 27.8 万粒 | 未查到 | 未查到 | 未查到 |
| 2019 | 约 107.5 万粒 | 未查到 | 未查到 | 未查到 |

原因明确：

已发布参比制剂不可及，
同时提供其未销售的数据，
申请其他来源的原研产品
为参比制剂。

2. 拟申请参比制剂的依据---拟申请参比制剂是否为原研

2.拟申请参比制剂是否为原研

原研产品目前已撤市，拟申请参比制剂为国际公认的同种药品，可通过英国市场采购，持证商为 [REDACTED]。

目前英国市场上有 5 家产品上市，其中可检索到 3 家产品的 PAR 文件，根据 3 家仿制药产品的 PAR 收录信息获知，本品在英国最初于 1989 年 3 月 [REDACTED] 获得产品许可，经历了几次所有权变更，1993 年 10 月所有权更改为 [REDACTED]，1998 年 2 月变更为 [REDACTED]。最新一次变更是 2018 年 2 月，变更为 [REDACTED]。同时在获批仿制药产品的 PAR 中明确本品的“reference medicine”为 [REDACTED]。

原研已全面撤市
或原研存在问题



国际公认的同种药品

3. 自查表中参比制剂的申请概述

██████████ 于 2017 年 6 月首次在美国获批上市，临床安全有效，数据充分，原研 ██████████ 开展了三期多中心、多国、随机、双盲临床试验中进行评估。这些试验包括两个在成人急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）患者中的试验和一个在社区获得性肺炎（CABP）中的试验。在所有 3 期试验中，共有 1170 名患者接受了 ██████████ 治疗（两个 ABSSSI 试验中有 741 名患者，CABP 试验中有 429 名患者）。实验结果显示疗效明确，不良反应发生率低，说明该产品临床表现安全有效。

原研情况，
临床安全有效性情况

国家局尚未发布本品种参比制剂，拟申请的参比制剂为 FDA 批准上市的注射 ██████████ ██████████)，持证商为 MELINTA 公司，规格 300mg，处方组成为磺丁基倍他环糊精钠 2400mg，葡甲胺 59mg，依地酸二钠 3.4mg，采用盐酸或者氢氧化钠调节 pH 值。本产品适应症为急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）和社区获得性肺炎（CABP）。EMA 批准上市的产品处方组成辅料类型与 FDA 一致，目前批准的适应症急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）I，CABP 尚在临床研究中。

参比制剂发布情况，
拟申请参比制剂情况，
处方、适应症

综上，根据《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》（2019 年第 25 号）遴选原则第一条，拟申请美国上市的 ██████████ ██████████)，持证商为 Melinta 公司，规格 300mg，作为参比制剂。

结论 保护和促进公众健康

三、案例分析

4. 拟申请参比制剂信息

10. 拟申请参比制剂信息（参照已发布参比制剂目录填写）。

| 药品通用名称 | 英文名称/商品名 | 规格 | 剂型 | 持证商 | 备注 1 | 备注 2 |
|--------------|---|--|------|----------------|-------------|------|
| 重酒石酸卡巴拉汀口服溶液 | <u>Rivastigmine Hydrogen Tartrate Oral Solution</u> | 以 $C_{14}H_{22}N_2O_2$ 计算 120ml: 0.24g; 50ml: 0.1g | 口服溶液 | 诺华欧洲 有限责任公司 | 未进口 原研药品 | 欧盟上市 |

10. 拟申请参比制剂信息（参照已发布参比制剂目录填写）。

| 药品通用名称 | 英文名称/商品名 | 规格 | 剂型 | 持证商 | 备注 1 | 备注 2 |
|------------------|---------------|----------------|----|-----------------------|--------|------|
| <u>苹果酸舒尼替尼胶囊</u> | <u>Sutent</u> | 12.5mg（以舒尼替尼计） | 胶囊 | Pfizer Europe MA-EEIG | 原研欧盟上市 | |

注意持证商、中英文通用名称、商品名、

备注等信息的准确性



结 语

- **参比制剂遴选的目的是为公众提供高质量的仿制药！**
- **除了原研药品，其他药品作为参比制剂都是例外！**

原研药品是指境内外首个获准上市，且具有**完整和充分的安全性、有效性数据**作为**上市依据**的药品。

谢谢！