

《关于无参比制剂品种仿制研究的公告 (征求意见稿)》起草说明

一、起草背景

(一) 仿制药注册分类改革

2015年8月发布的《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,以下简称44号文)将仿制药由“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”,并调整药品注册分类,要求仿制药审评审批要以原研药品作为参比制剂,确保新批准的仿制药质量和疗效与原研药品一致。对改革前已经批准上市的仿制药,按照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。

2016年3月原食药监总局发布《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),对化学药品注册分类进行了调整,新注册分类中仿制药3类、4类和5.2类技术要求一致,均为应与原研药品的质量和疗效一致。

2020年发布的《药品注册管理办法》(市场监管总局令第27号)和《化学药品注册分类及申报资料要求》(国家药监局通告2020年第44号)明确,化学药品3类、4类和5.2类仿制药均要求与参比制剂的质量和疗效一致。

（二）仿制药参比制剂制度建立

随着化学仿制药注册分类的调整，与此相关的参比制剂概念也逐渐发生变化。2015年44号文中明确“可以选择原研药品，也可以选择国际公认的同种药品”，随着改革深入，基于新注册分类，2019年国家药监局发布《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）明确，参比制剂目录原则上应收载原研品种。2020年发布实施的《化学药品注册分类及申报资料要求》（国家药监局通告2020年第44号）明确，仿制药是按照原研是否在境内外上市予以区分，并要求与参比制剂质量和疗效一致。

（三）仿制药注册分类改革成果

经过药品审评审批制度改革，我国已建立与国际接轨的化学仿制药注册制度与技术评价体系，即化学仿制药应与原研药品质量和疗效一致；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；参比制剂目录原则上应收载原研品种，仿制药申请人应选择国家药品监管部门发布的参比制剂目录中收录的品种进行仿制研究。我国现行化学仿制药注册制度核心是以原研药品为标杆，为公众提供高质量仿制药。

（四）无参比制剂品种形成原因

在药品注册分类改革前，我国既往的仿制药研发是“仿已有国家标准的药品”，均未要求以原研药品作为对照进行

仿制研究。在 2002 年、2005 年、2007 年发布的《药品注册管理办法》中均规定，仿制药是指仿制已批准上市的已有国家药品标准的原料药或者制剂。按此分类的化学仿制药，一部分是对原研药品仿制的品种，但未与原研药品进行质量和疗效一致性的评价，另一部分是对非原研药品仿制的品种。

前者可以按照化学仿制药注册分类及技术要求，选择参比制剂目录中的原研药品开展质量和疗效一致性研究。而后者上市时间早，缺少完整充分的安全性有效性数据、产品质量低、缺乏循证医学证据，特别是临床价值存疑，既无法实现与原研药品开展质量和疗效一致性评价，也无法为其找到仿制标杆。这就是无参比制剂品种形成的原因，也是我国仿制药发展中出现的独有历史遗留问题。

二、起草过程

无参比制剂品种，一方面，由来已久，情况复杂，有些确有临床需求，例如葡萄糖、氯化钠注射液，维生素等；另一方面，随着新技术的发展和医学诊疗水平的进步，有的品种面临被替代或淘汰，存在是否有必要仿制的问题。总的来讲，这类药品首先应解决是否具有临床价值问题，并通过获得完整充分的安全性有效性数据，按现行要求全面提升质量申报上市。如简单地批准此类药品上市，不仅对现有的以原研药品为参照的仿制药注册制度产生冲击，对我国仿制药的高质量发展产生负面影响，也不能满足临床患者对高质量仿

制药的客观需求。

为了巩固深化我国药品审评审批制度改革成果，在保证化学药品仿制药高质量发展前提下，妥善解决无参比制剂品种目前没有仿制申报路径和相关技术要求的问题，基于这类品种的特点，对于无参比制剂品种，坚持高标准、严要求，形成了《关于无参比制剂品种仿制研究的公告（征求意见稿）》。

三、主要内容及相关考虑

（一）坚持以临床价值为导向。所仿制的品种应符合当前科学认识和临床诊疗需求及实践，作为主流治疗药物被广泛使用，且具备不可替代性特征，同时有足够临床试验数据支持临床获益大于风险。

（二）坚持最严谨的标准，提升产品质量。仿制药品质量不低于研究充分、上市基础好或在相应治疗领域市场份额较大的已上市品种。

（三）坚持公开、公平、公正原则。对于已受理的品种严格按照公告要求开展工作，统一标准，同步处理。

（四）关于药品注册分类。2020年发布实施的《化学药品注册分类及申报资料要求》（国家药监局通告2020年第44号）中已明确现有化学仿制药分类分为3类（仿制境外上市境内未上市原研药品）、4类（仿制境内已上市原研药品）、5.2类（境外上市仿制药）。虽然无参比制剂品种不存在原研

药品概念，但是可按照境内境外是否已有该产品上市划分，参照现有仿制药注册分类申报。

（五）不发布《临床价值明确，无法推荐参比制剂的化学药品目录》的有关考虑：

一是无法推荐参比制剂的概念不清。为了化学仿制药一致性评价工作顺利开展，给申请人提供选择参比制剂的参考，一致性评价办公室开展了参比制剂遴选工作，申请人通过与参比制剂开展 BE 研究，桥接原研药品安全性有效性数据，支持其仿制上市。如果无法获得被仿制品种充分的安全性有效性数据，申请人则无法通过 BE 研究桥接支持其仿制上市，而是需要开展不同的仿制研究。因此，不能简单定义某产品无法推荐参比制剂。

二是此类品种已上市多年，很多已被后续品种替代，如发布目录，容易使业界产生国家鼓励此类产品研发和申报的误解。

三是制订此类品种目录可操作性差，临床价值需多部门、多专业进行专家论证，短时间内无法满足申请人各种各样的研发立项需求。