

# 동등생물의약품 민원설명회

2009.7.22



바이오생약국

# 민원설명회 세부일정

◎ 일 시 : 2009. 7. 22.(수) 오후 3시 ~ 5시

시 간	일 정	발표자
~ 15:00	등 록	
15:00 ~ 15:10	인사말씀	바이오의약품정책과 김광호 과장
15:10 ~ 15:30	동등생물의약품 관련 규정 개정 사항	바이오의약품정책과 안광수 연구관
15:30 ~ 16:00	동등생물의약품 평가 가이드라인 마련	첨단제제과 서수경 연구관
16:00 ~ 16:20	WHO 가이드라인 마련 현황	생물의약품연구과 정지원 연구관
16:20 ~ 16:40	질의응답	
16:40 ~ 17:00	폐회	

# 동등생물의약품 허가제도 도입 개요

바이오의약품정책과 김광호

# 동등생물의약품(바이오시밀러) 허가제도 도입

**식품의약품안전청 바이오생약국**

**바이오의약품정책과 김광호**



# 목 차

1. 개요
2. 제도도입 배경
3. 허가현황 및 시장전망
  - 유럽허가 현황 등

**KFDA**

# 개 요

# 개요

## ◆ ‘바이오의약품’ 유망산업으로 선정

### - 국내 각 산업별 연간 성장률

연평균 성장률 (%)	전체 GDP	정보통신	자동차	IT	의약품	바이오 의약품
	5.5	4.8	6.4	9.5	9.3	34.7

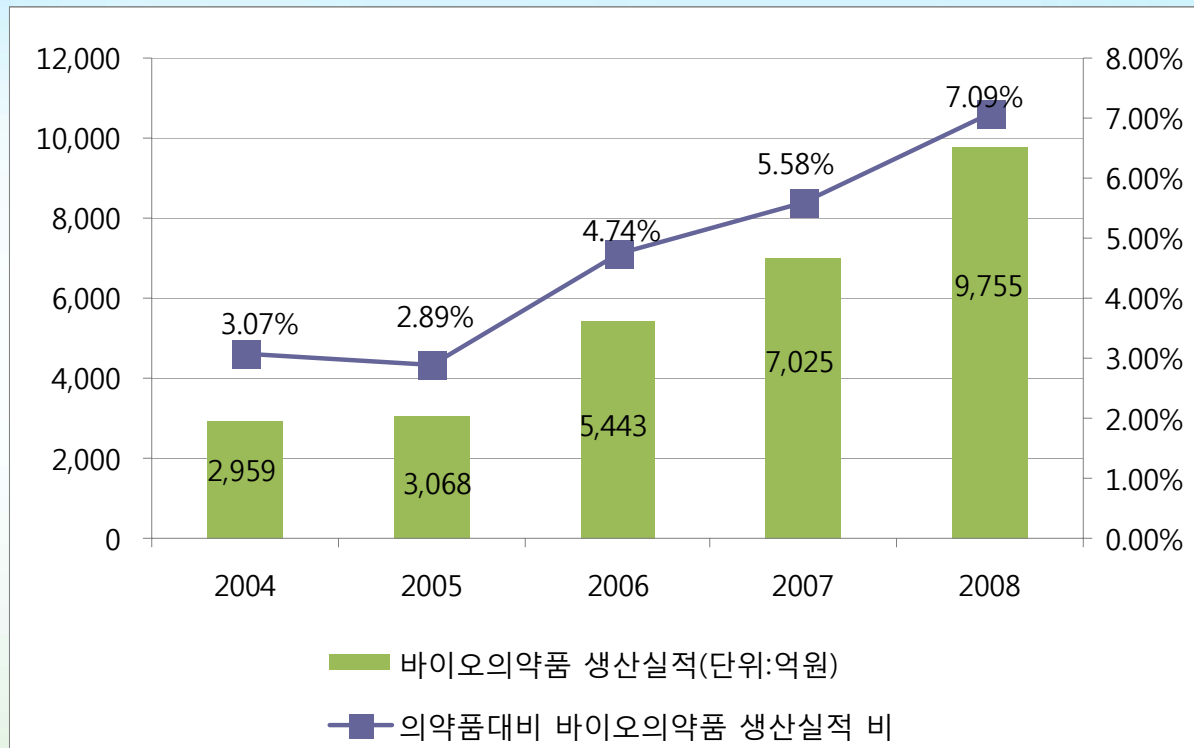
### - 국내바이오산업 시장규모

바이오산업 (2007년)	바이오의약품 (2007년)	바이오의약품 (2008년)	바이오의약품 전년대비 성장률	의약품 전년대비 성장률
3.3조원	7,025억원	9,755억원	13.9%	9.25%

⇒ 바이오산업 중 바이오의약품을 차세대성장동력사업으로 선정 지원

# 개요

## ◆ ‘바이오의약품’ 생산실적 증가 현황



\* 2004년 대비 생산실적 증가현황

– 바이오의약품 : 3.3배(의약품 : 1.4배)

# 개요

## ◆ 세계 바이오의약품 시장 점유율(전망)

구분	2005년	2010년	2015년	2020년
시장규모	1,040	2,965	7,816	13,968
세계시장점유율	1.4%	1.8%	2.1%	2.7%

\* 생명공학정책연구센터(2007년)

- 2020 유망 바이오산업(바이오신약, 바이오장기, 바이오칩)

# 제도 도입 배경

# 제도 도입 배경

- ◆ 고가의 바이오의약품 비중 증가와 인구 고령화로 의료비 부담 증가 추세

질환명	유병율 (미국)	생물의약품		의약품
		치료제	1년 치료비용	1년 치료비용
류마티스관절염	210만명	엔브렐, 레미케이드, 휴미라	\$15,000~22,450	\$100~300
다발성경화증	30만명	아보넥스, 레비프, 베타페론	\$12,700~28,400	\$200~1,400
암	1,050만명	아바스틴, 허셉틴, 엘비투스	\$5,500~32,500	\$100~1,600
C형 간염	4백만명	페가시스, 페그인트론	\$6,400~15,700	-
골다공증	1,000만명	포스테오	\$6,700	\$750~1,000
당뇨병	1,800만명	노보린, 란투스, 휴마로그	\$1,100~2,000	\$190~1,100

\* AARP Public Policy Institute, 2007

# 제도 도입 배경

- ◆ 바이오의약품(블록버스터 품목)의 특허보호 만료가 임박하면서 주요 바이오 의약품에도 제네릭 개념 도입 필요성 제기

제품명	성분명	회사	적응증	시장규모 (억달러)	특허만료
엔브렐	에타너셉트	암젠	류마티스관절염 등	50 (6.5조) / 년	2012년
에포젠	에포에틴알파	암젠	빈혈	53 (6.9조) / 년	2013년
레미케이드	인플릭시맙	존슨앤존슨	류마티스관절염 등	44 (5.7조) / 년	2013년
아보넥스	인터페론베타-1a	바이오젠아이텍	다발성경화증	18 (2.3조) / 년	2013년
레비프	인터페론베타-1a	세로노	다발성경화증	16 (2.1조) / 년	2013년
휴마로그	인슐린리스프로	릴리	당뇨병	14 (1.8조) / 년	2013년
뉴포젠	필그라스티م	암젠	호중구감소증	12 (1.6조) / 년	2013년
세레자임	이미글루세라제	젠자임	고셔병	11 (1.4조) / 년	2013년
리툭산	리툭시맙	제넨텍	비호지킨림프종 등	45 (5.9조) / 년	2015년
란투스	인슐린그라진	사노피아벤티스	당뇨병	27 (3.5조) / 년	2015년
휴미라	아달리무맙	애보트	류마티스관절염 등	30 (3.9조) / 년	2016년

\* EvaluatePharma : Company Reports, 2007

# 제도 도입 배경

## ◆ 생물약품 분야의 연구개발 지속적 증가

- 합성신약 개발 한계 ⇒ 의약품산업 중 생물약품분야 점유율 급증
- 국내 연구개발분야 우수인력 및 핵심기술 보유 : 국제경쟁력 확보

예) 국내 LG생명과학 USFDA 및 EMEA로부터 '성장호르몬'허가

구분	국내(06년)	세계(06년)	비고
의약품(전체)	13조 8천억원	6,430억\$(641조원)	• ('07)1,123억불 → ('10)1,535억불 → ('15)3,090억불 • 2012년 생물약품 점유율 <b>24.3%</b> 로 <b>신장</b> 전망
생물약품	1조 4천억원	1,074억\$(107조원)	
점유율	10.5%	16.7%	

## 의료계와 제약업계의 수요에 부응

 **선제적 허가 제도화**



# 허가현황 및 시장전망

## - 유럽을 중심으로

# 유럽의 바이오시밀러 허가 현황

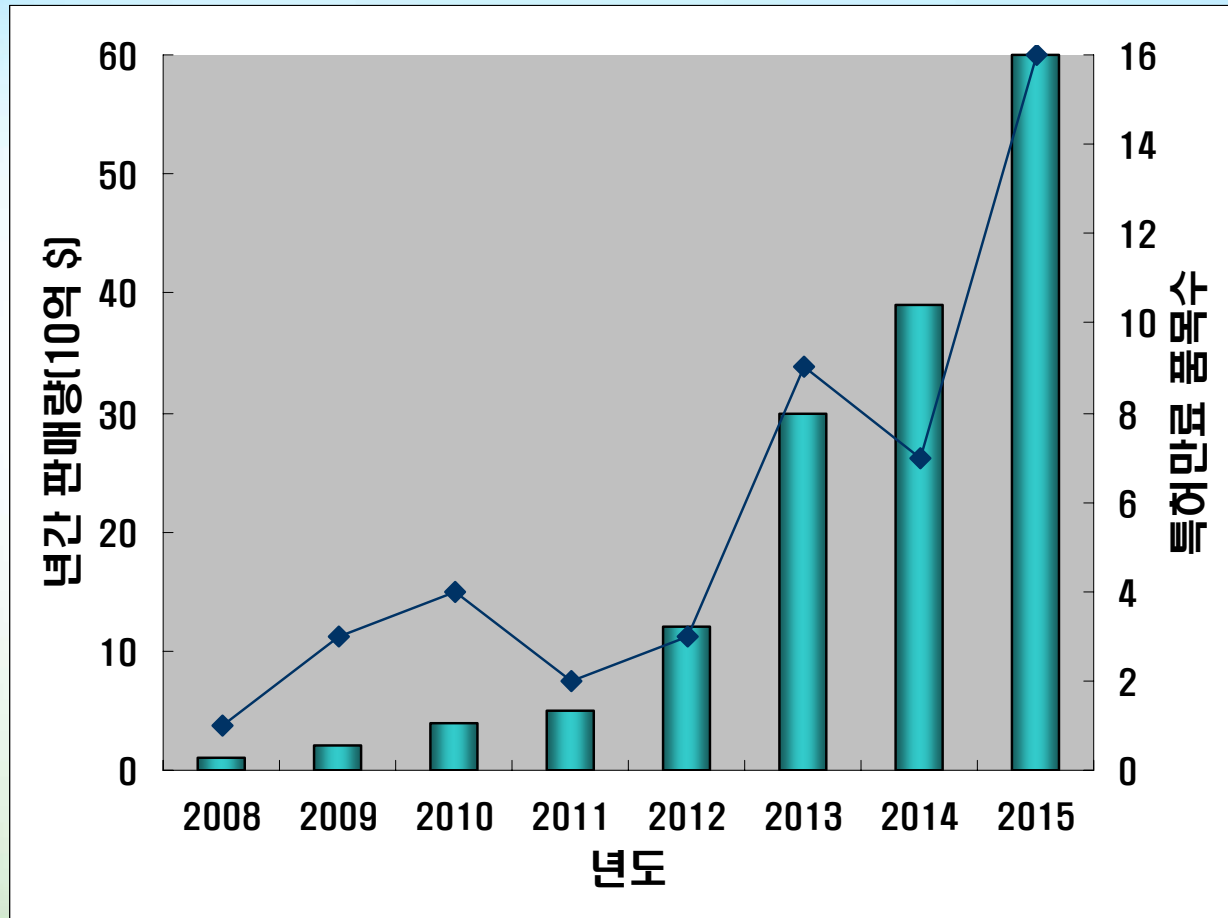
## ◆ 3개 성분 13개 품목 허가

연번	제품명	성분명	제품명	회사	허가일시
1	Somatropin	somatropin	Omnitrope	Sandoz	2006.04.12
2	Somatropin	somatropin	Valtropin	BioPartners	2006.04.24
3	EPO	epoetin alfa	Binocrit	Sandoz	2007.08.28
4	EPO	epoetin alfa	Epoetin alfa Hexal	Hexal	2007.08.28
5	EPO	epoetin alfa	Abseamed	Medice	2007.08.28
6	EPO	epoetin zeta	Retacrit	Hospira	2007.12.18
7	EPO	epoetin zeta	Silapo	Stada	2007.12.18
8	G-CSF	filgrastim	Filgrastim Ratiopharm	Ratopharm	2008.09.15
9	G-CSF	filgrastim	Ratiograstim	Ratopharm	2008.09.15
10	G-CSF	filgrastim	Biograstim	CT Arzneimittel	2008.09.15
11	G-CSF	filgrastim	Tevagrastim	Teva Generics	2008.09.15
12	G-CSF	filgrastim	Filgrastim Hexal	Hexal AG	2009.02.06
13	G-CSF	filgrastim	Zarzio	Sandoz	2009.02.06

\* EMEA EPAR

# 주요생물의약품 시장 및 특허만료 현황

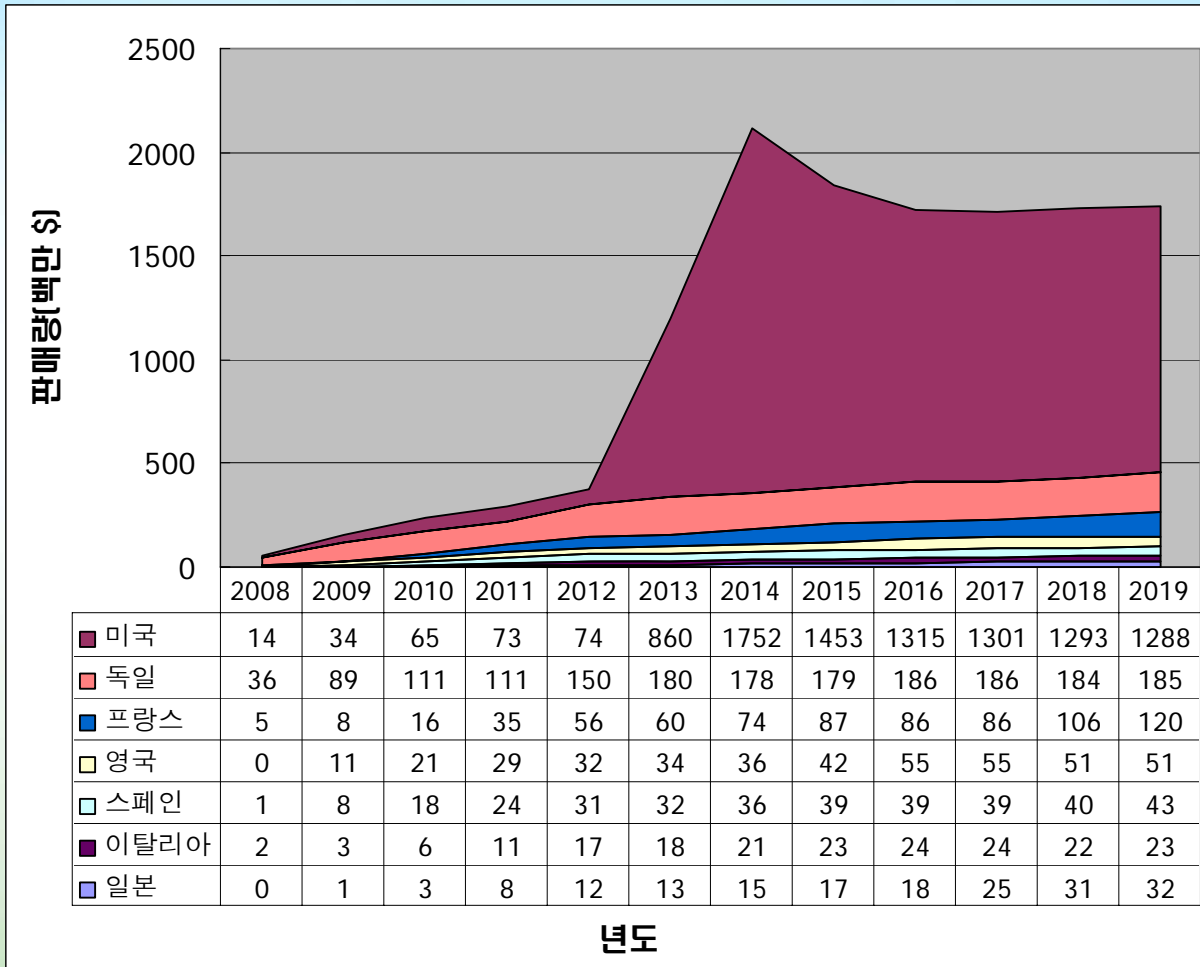
◆ 2015년 600억\$(약 75조원) 전망, 16개 성분 특허만료



\* DataMonitor, 2009

# 유럽 등 바이오키메라 시장 전망

◆ 세계 의약품 주요시장 전망(7개국 전망) : 2014년 20억\$(2.5조원)



\* DataMonitor, 2009

감사합니다



# 동등생물의약품 허가제도 도입

바이오의약품정책과 안광수

# 동등생물의약품(바이오시밀러) 관련 규정 개정 현황

**2009. 7. 22**

식품의약품안전청 바이오생약국  
바이오의약품정책과 안광수

# 목 차

- 1. 제도도입 추진경과**
- 2. 동등생물의약품 관련 허가규정 개정**
- 3. 향후 추진계획**

# 1. 제도도입 추진경과

국내·외 동향 파악  
용역연구사업 추진

민·관 협의체 운영  
실효성 있는 제도 마련

선제적  
허가제도  
마련

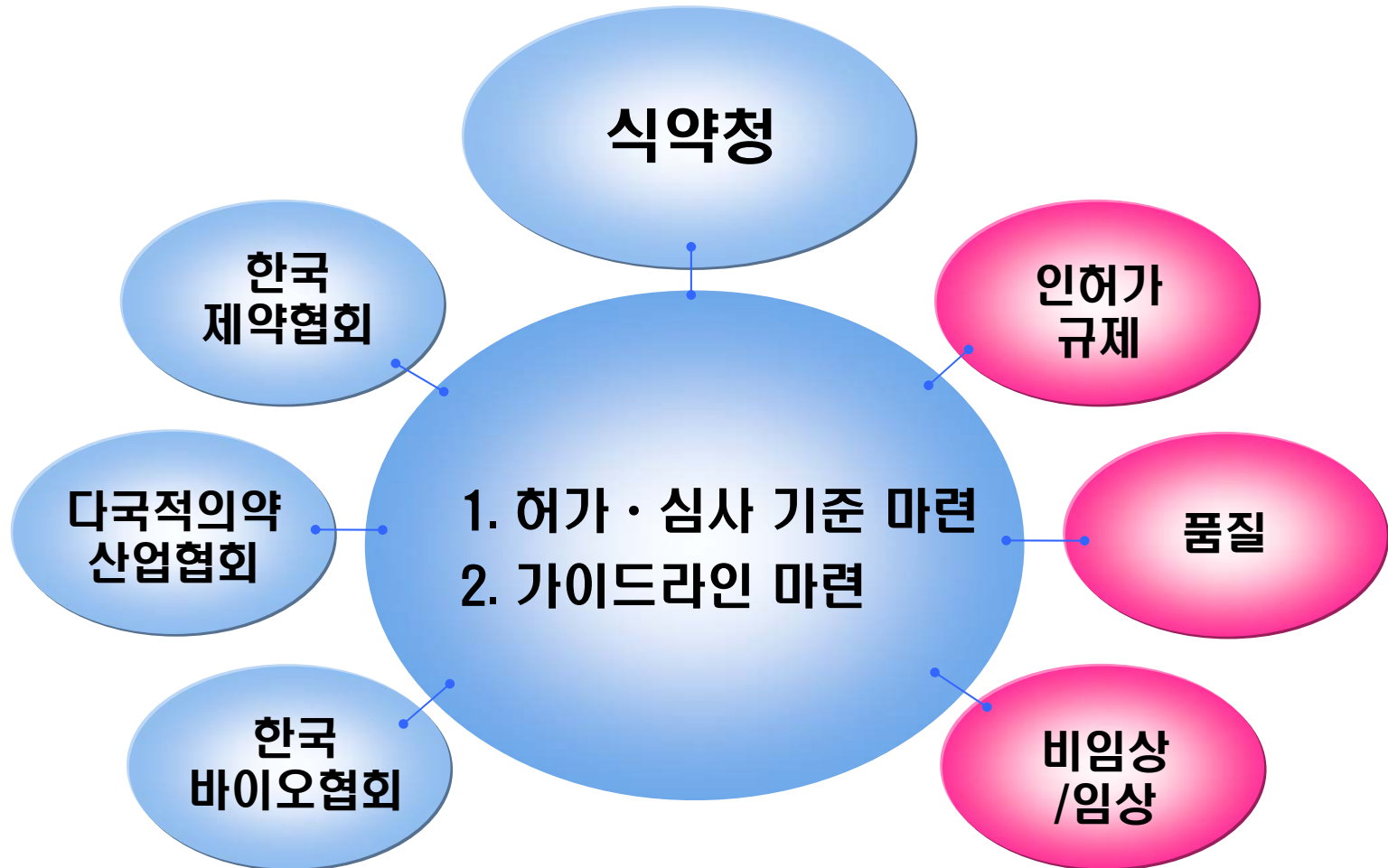
광범위한 의견수렴  
민원설명회

국제조화 추진  
WHO 가이드라인

정책홍보  
지속적인 정책홍보

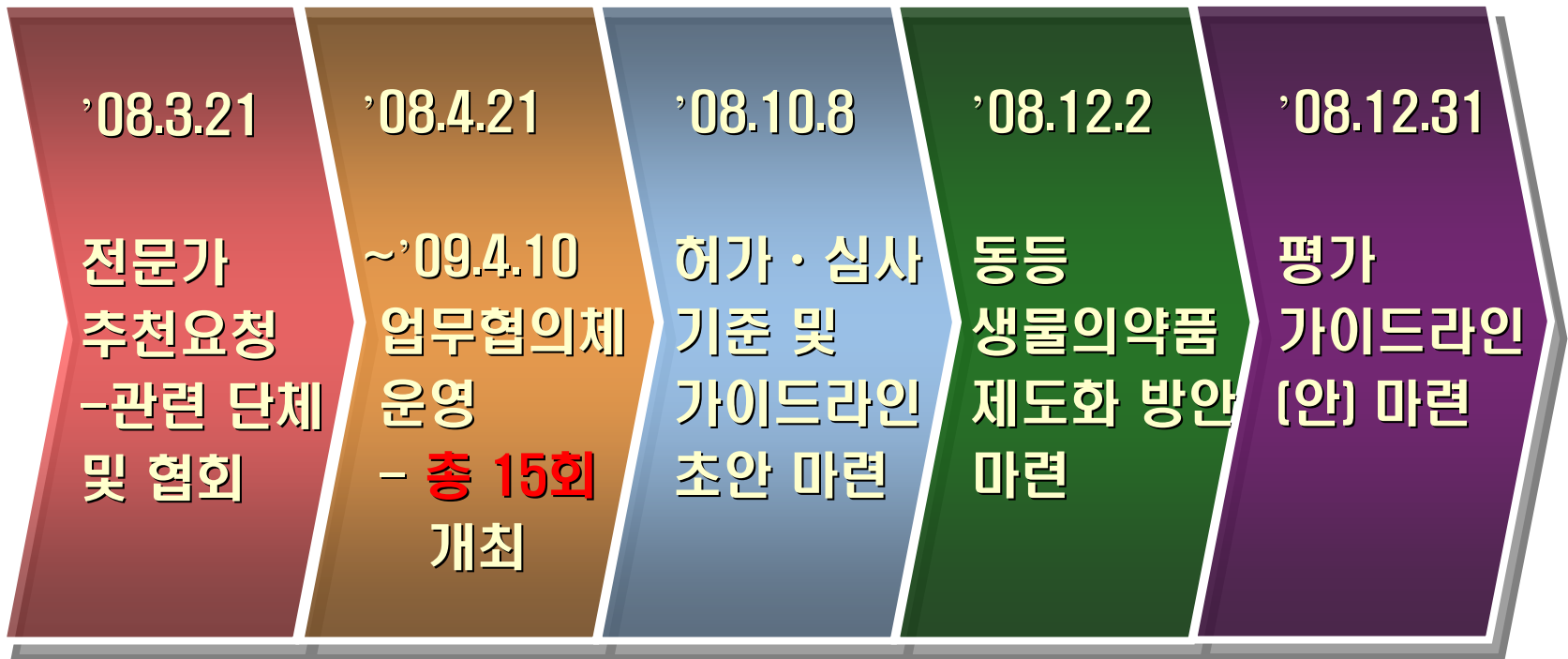
# 1. 제도도입 추진경과

□ 민·관 협의체 구성 및 운영(3개 분야 총 27명)



# 1. 제도도입 추진경과

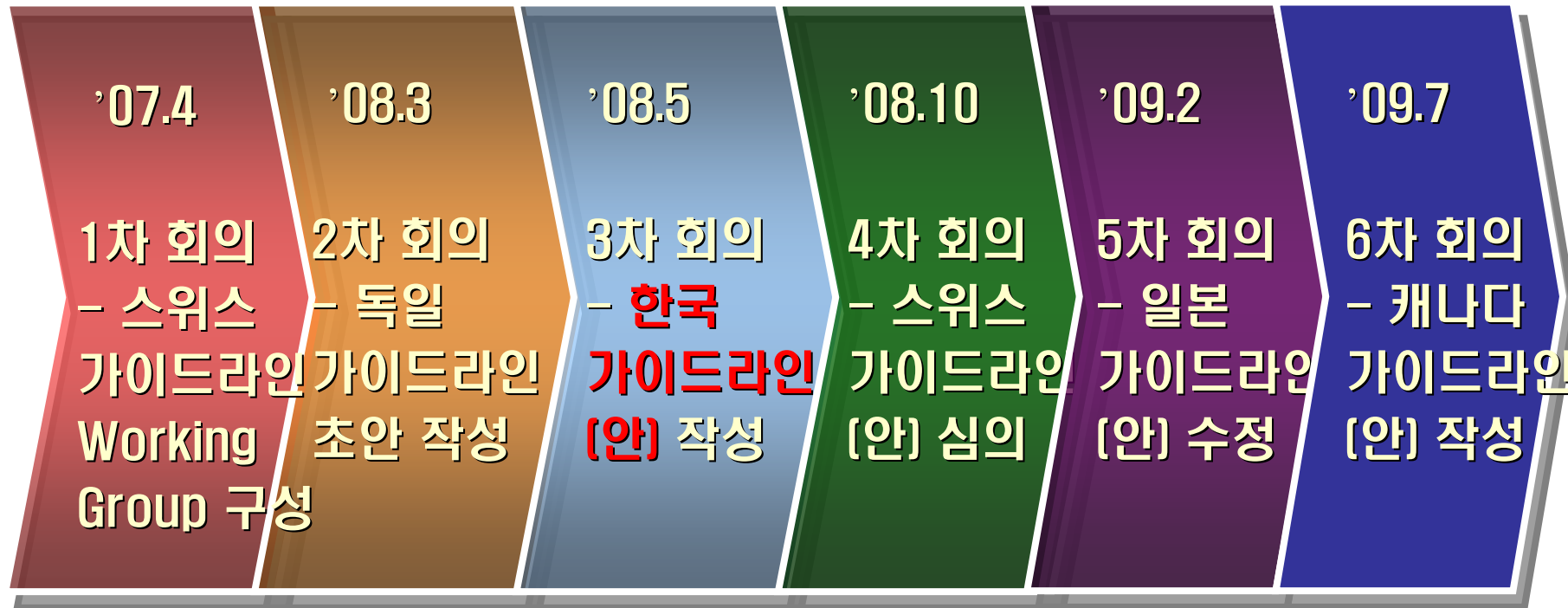
## □ 민·관 협의체 구성 및 운영(총 15회 개최)



# 1. 제도도입 추진경과

## □ 국제조화 추진: WHO 국제기준 마련 주도적 참여

- 참여국가 : **한국**, 유럽, 미국, 일본, 캐나다, 중국, 인도, 이란, 태국 등 10여 개국



# 1. 제도도입 추진경과

## □ 광범위한 의견수렴



## 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

### □ 동등생물의약품(바이오시밀러) 허가제도 도입

#### ○ 정의 신설

- **‘생물의약품’**이란 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 제제를 포함한다.
- **‘동등생물의약품’**이란 이미 제조판매 · 수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상 · 임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품을 말한다.

## 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

### □ 동등생물의약품(바이오시밀러) 허가제도 도입

#### ○ 심사자료의 종류 및 요건

[별표1] 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출자료

#### II. 자료제출의약품

##### 1) 신규품목

구분	자료번호	1	2	3			4					5				6		7	8	
				(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나
7.동등생물의약품 <sup>8)~9)</sup> [유전자재조합의약품]		○	○	○	△	△	○	○	△	△	△	△	○	×	△	×	○	×	○	○

## 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

### ○ 심사자료의 종류 및 요건(계속)

[주 8] 동등생물의약품의 경우 자료번호 2내지 6호의 자료는 이미 제조 또는 수입 품목허가를 득한 의약품으로서 **식품의약품안전청장이 공고한 의약품**(이하 대조약이라 한다)과의 비교동등성자료를 제출하여야 하며 다음의 조건을 만족하여야 한다.

- 1) 비교동등성시험에 사용되는 대조약은 **신약 또는 신약에 준하는 자료를 제출**하여 허가 받은 의약품이어야 한다.
- 2) 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료는 원료의약품의 ‘구조 또는 구성성분 등에 관한 자료’, ‘물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료’, ‘시험성적에 관한 자료’, 완제의약품의 ‘시험성적에 관한 자료’에 있어서 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다 (**자료번호 2.가.(1),(2),(6), 자료번호 2.나.(5)**)
- 3) 안정성에 관한 자료는 ‘가속시험자료’, ‘가혹시험자료’에 있어 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다. (**자료번호 3.가.(2),(3) 또는 3.나.(2),(3)**)

## 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

### ○ 심사자료의 종류 및 요건(계속)

[주 8]

- 4) 반복투여독성시험 자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있도록 디자인 되어야 하며, 독성동태시험이 포함되어야 한다. (자료번호 4.나) 국소내성시험은 투여경로에 따라 평가되어야 하며, 반복투여독성시험의 부분으로써 갈음할 수 있다.
- 5) 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다.(자료번호 5.가)
- 6) 임상시험성적에 관한 자료는 원칙적으로 약동력학 시험자료 및 치료적 확증 임상시험성적에 관한 자료를 말하며, 면역원성의 비교 평가가 가능하여야 한다.

## 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

### ○ 심사자료의 종류 및 요건(계속)

[주 9] 동등생물의약품의 경우 대조약과의 품질 및 비임상 · 임상적 비교동등성이 입증되고, 비교동등성 자료 중 임상시험성적에 관한 자료가 다음의 조건을 만족하는 경우 동등생물의약품에서 연구되지 않은 대조약의 다른 효능·효과의 외삽은 대조약의 재심사 기간 종료 후에 인정할 수 있다.

- 1) 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 확인할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우
- 2) 적응증 간의 작용기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우
- 3) 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우

# 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

## ○ 비교동등성자료 제출범위

내용	자료 종류	해당제품 제출자료	비교동등성 제출자료
품질 (2)	[원료](1)구조 또는 구성성분 등에 관한 자료	○	○
	(2)물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료	○	○
	(3)제조방법에 관한 자료	○	×
	(4)기준 및 시험방법	○	×
	(5)기준 및 시험방법에 관한 근거자료	○	×
	(6)시험성적에 관한 자료	○	○
	(7)표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거 자료	○	×
	(8)용기 및 포장에 관한 자료	○	×
	[완제](1)원료약품 및 그 분량에 관한 자료	○	×
	(2)제조방법에 관한 자료	○	×
	(3)기준 및 시험방법	○	×
	(4)기준 및 시험방법에 관한 근거자료	○	×
	(5)시험성적에 관한 자료	○	○
	(6)표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거 자료	○	×
	(7)용기 및 포장에 관한 자료	○	×

# 2. 품목허가 · 심사 규정 개정

## ○ 비교동등성자료 제출범위

내용	자료 종류	해당제품 제출자료	비교동등성 제출자료(1)
안정성(3)	[원료](1)장기보존시험	○	×
	(2)가속시험자료	△	△
	(3)가혹시험자료	△	△
	[완제](1)장기보존시험	○	×
	(2)가속시험자료	△	△
	(3)가혹시험자료	△	△
독성(4)	단회투여독성시험자료	○	×
	반복투여독성시험자료	○	○
	유전독성시험자료	△	×
	발암성시험자료	△	×
	생식발생독성시험자료	△	×
	기타 독성시험자료	△	×
약리(5)	효력시험자료	○	○
	흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료	△	×
임상(6)	임상시험자료집	○	○

# 3. 향후 추진계획

## ○ 대조약 공고

- 공고방법 : 식약청 홈페이지 공고란에 게재
- 공고대상 : 신약(대조약 선정 신청 등 선정 사유 발생 시 검토 후 추가 공고)

## ○ 규정 및 가이드라인 영문화 작업 추진

## ○ 기타 고려사항에 대해 수시 의견 제출 및 제도개선 추진



# 감사합니다

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

# 동등생물의약품 평가 가이드라인

첨단제제과 서수경



We are doing our utmost in silence for the sake of national health as the only national institution for food and drug according to the decision making based on the professional knowledge as well as fair, transparent administration and science, with the principle of consumer interests first.

Construction of a reliable world where we can enjoy eating and drinking without concern is the long-cherished vision of Korea Food & Drug Administration.

# 동등생물의약품 평가 가이드라인

2009.7.22

서수경  
바이오생약국 첨단제제과  
suhsk@kfda.go.kr

# 발표 내용

## I. 동등생물의약품 평가 가이드라인

- 품질평가
- 비임상평가
- 임상평가

## II. 외국의 Biosimilar 가이드라인 현황

# 동등생물의약품의 정의

- 이미 제조판매 · 수입품목 허가를 받은 품목과  
품질 및 비임상 · 임상적 비교동등성이 입증된  
생물의약품

# 가이드라인의 적용범위

- 모든 생물학적 제제
- 주성분으로서 특성분석이 잘된 단백질을 포함한 제제에 적용

# 대조약의 선정

- 국내 허가되어 시판되고 있는 의약품
- 동등생물의약품은 대조약과 제형, 용량, 투여경로가 동일하여야 함
- 품질, 안전성, 유효성 분야에서 동일 대조약 사용
- 동등생물의약품은 대조약으로 사용될 수 없음

# 제조공정

- 제조공정상 일관성이 유지되어 품질이 확보된 제품을 생산가능한 상세화된 제조공정
- GMP 에 적합한 제조공정 및 품질관리

# 품질평가

- 동등생물의약품에 대한 품질평가자료 제출
- 비교동등성시험 자료 포함
  - 원료의약품과 완제의약품 수준에서 평가
  - 최신의 분석기술을 이용하여 검증된 분석방법 사용
  - 허용기준은 대표적인 로트 에서 얻은 자료들을 기초로 확립되고, 기준 설정의 타당성 제시 필요
  - 대조약으로 부터 주성분을 추출하는 경우 주성분의 특성이 변화 되지 않았음을 입증

# 품질평가 - 특성분석시험

- **비교동등성시험에서 특성분석은 일반적으로 동등생물의약품과 대조약을 직접 비교**
- **특성분석 시험의 범위**
  - 물리화학적 성질
  - 생물학적 성질
  - 면역화학적 성질
  - 순도 및 유연물질

# 특성분석 ; 물리 · 생물 · 면역학적 성질

## ■ 물리화학적 성질

- 조성, 물리학적 성질, 1차 및 고차구조, 단백질 수식후 변형 구조체 규명

## ■ 생물학적 성질

- 관련된 여러 가지 생물학적 활성법 등을 사용하여 생물학적 활성 전반을 평가
- 활성단위는 국제 또는 국가표준품에 대하여 보정된 단위로 표시

## ■ 면역학적 성질

- 특이도, 친화력, 결합력 등을 대조약과 비교

# 특성분석 ; 순도 및 유연물질

- 주성분 및 완제품에 대하여 여러 가지 분석방법을 사용하여 정량적, 정성적 평가
- 가속 및 분해 조건, 단백질 수식후 변형 가능성을 고려
- 최신분석기술을 사용하여 대조약과 비교하며 확인
- 불순물은 주성분 또는 제품에 대한 공정중 관리 기준이나 action limit로 적절히 관리
- 새로운 불순물에 대해서는 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향에 대하여 평가

# 분석방법

- 원료의약품(주성분) 및 제품수준에서 최신기술을 이용한 광범위한 특성분석 필요
- 분석방법에서 고려할 사항
  - 물리화학적 및 생물학적 성질을 충분히 규명하기 위해서는 한가지 품질항목에 대하여 한가지 이상의 분석방법을 사용
  - 특성분석에 사용되는 시험법은 검증된 시험법을 사용할 필요는 없지만, 역가 시험법은 과학적으로 타당하고 신뢰성있는 결과를 도출해야 함

# 기준 규격

- 기준규격에 포함될 항목의 선정은 제품에 특이적이어야 하며, 관련 규정에 적합하여야 함
- 각 항목의 허용기준은 대표적인 로트 에서 얻은 자료들을 기초로 확립
  - 비임상/임상시험자료, 제조공정의 일관성을 증명하기 위해 사용된 로트의 시험자료, 안정성시험자료, 관련 제품개발시 수행자료와 품질, 안정성, 유효성에 대한비교동등성시험 자료
- 관련 규정 및 가이드라인에 적합
- 허용기준의 범위를 결정한 타당성 제시 필요

# 안정성 시험

- 유효기간과 저장조건을 설정하기 위한 장기보존 안정성 시험 수행
- 대조약과의 비교한 장기보존시험은 반드시 요구 되지는 않으나, 순도 및 유연물질 확인 규명을 위한 가속 또는 가속 시험 필요

# 비임상평가

## ■ 비임상평가 시 고려사항

- 임상에 사용될 최종제형(formulation) 사용
- 적절한 동물종 사용
- 장기 투여에 따른 항체생성 고려
- 품질평가 및 임상평가 시의 대조약과 동일한 대조약 사용
- 대조약과의 차이를 관찰할 수 있도록 디자인되어야함

# 비임상평가

## ■ 시험관내 (in vitro) 시험

- 수용체결합평가 또는 세포수준 평가(세포증식시험 등)

## ■ 생체내 (in vivo) 시험

- 약력학적 활성 시험(효력시험자료)
- 단회투여 독성 시험
- 반복투여 독성 시험
  - 독성동태, 항체반응/특성분석 측정 포함
  - 국소내성시험 포함 가능(투여경로에 따라)
- 필요시, 기타독성 시험 수행 고려

# 임상평가

- 시판허가를 받고자 하는 의약품의 최종 제조공정을 적용하여 생산된 의약품 사용
- 제조공정에 차이가 있을 경우 타당성 자료 제출

# 임상평가 – 약동학/약력학시험

## ■ 약동학시험

- 모든 적용 투여경로, 치료용량 범위 내의 용량
- 민감하고 동질한 시험군 대상 : 건강한 자원자
- 평가항목 : 흡수/생체이용률, 청소율/제거 반감기
- 동등성 허용기준은 사전에 정의
- 내인성 단백질에 의한 영향 최소화

## ■ 약력학시험

- 일반적으로 약동학/약력학이 결합된 형태로 연구
- 용량/체내노출과 효과사이의 관계 확인
- 임상적 효과와의 상관성에 근거한 약력학 변수 설정

# 임상평가 – 유효성 시험

- 별도의 용량설정을 위한 연구는 필요하지않음
- 임상적 동등성시험(equivalence trials)
- 시험디자인 : 무작위배정, 병행설계, 이중 눈가림
- 민감하고 잘 확립된 모델 사용
- 동등성 한계(margin) 사전 정의

# 임상평가 – 확증적 약동력학 시험

- 다음의 조건을 모두 만족하는 경우
  - 대조약의 약동학과 약력학 특성이 잘 특성화 된 경우
  - 유효성을 대변하는 잘 정립된 약력학 대리변수가 하나 이상 있는 경우
  - 대조약에서 용량-노출관계, 관련성이 정립된 약력학 변수, 반응-유효성 간의 관계가 확립된 경우

# 임상평가 - 안전성

- 대조약과 비교 : 이상반응의 종류, 빈도, 증증도
- 허가 전 임상시험으로부터 얻어진 안전성 자료 제출
- 시판 후 단계에서의 면밀한 임상적 안전성 모니터링 필요

# 임상평가 – 면역원성

- 항체의 발생빈도와 형태, 면역반응으로 인한 임상적 영향 비교(중화항체 포함)
- 면역반응에 영향을 미치는 인자 고려 필요
  - 유연물질, 첨가제, 투여경로, 투여방법(용량), 환자/질병 요인 등
- 임상시험에 참여한 모든 피험자를 대상으로 수행
- 밸리데이션된 항체분석 방법 사용(중화항체 포함)
- 만성투여 약물 등 필요 시 추적자료 추가 제출(시판 후)

# 임상평가 – 적응증 외삽

- **다음의 조건을 모두 만족하는 경우**
  - 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 발견할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우
  - 적응증간의 작용기전에 관련된 수용체가 동일한 경우
  - 안전성, 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우

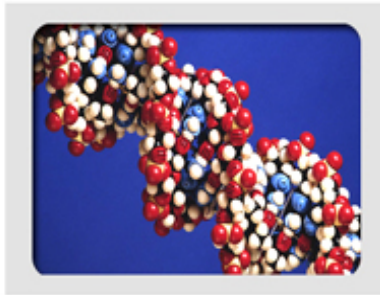


감사합니다

# WHO 가이드라인 마련 현황

생물의약품연구과 정지원

# Development of WHO guidelines on similar biopharmaceutical product



# WHO 가이드라인 : key events

1. **1차 WHO 전문가 회의 (2007. 4. 19~20, WHO Geneva)**
  - WHO 주관으로 바이오시밀러 의약품에 대한 국제 가이드라인 개발 결정
2. **KFDA/WHO Joint Symposium 및 2차 WHO 전문가 회의 (2008. 5. 27~29, 대한민국 서울)**
  - 바이오시밀러 의약품 규제의 국제동향 및 WHO 가이드라인 초안 설명
  - 가이드라인 초안에 대한 검토 및 논의
3. **ECBS 2008 (2008. 10. 13~17, WHO Geneva)**
  - WHO 가이드라인(안) 에 대한 채택여부 논의
  - 결과 : 부결. 재작성 권고 받음

## 4. WHO Drafting group 회의 (2009. 2. 16~18, 일본 도쿄)

- 2차 가이드라인(안) 작성

- 가이드라인 초안의 clinical comparative pathway 삭제
- 'Similar Biopharmaceutical Products (SBP)
- 범위 : 재조합의약품 (백신, 혈액제제 제외)
- 참조의약품 (Reference Biopharmaceutical Product) 조건 삽입

- A product with full dossier, sufficient marketing experience for certain duration of time

- Step wise approach 강조

- 품질의 완전비교동등자료를 바탕으로 비임상 및 임상 데이터를 감면
- 비임상, 임상 시험도 동등 디자인으로 수행
- 품질, 비임상, 임상데이터에서 중요한 차이 발견되면 동등생물의약품 아님

## 1. IABS/Health Canada workshop on SBP (2009. 7. 13~14, 캐나다 오타와)

### • 참석자

- Innovator 및 biosimilar 제조자 협회 및 유럽, 캐나다, 한국, 중국, 인도, 태국의 규제당국자, 학계 등 80여명

### • 목적

- 각국의 바이오시밀러 규제 현황 파악 (대조약 지정 등)
- WHO 가이드라인(안) 에 대한 의견 제시

### • 회의 요약

- Global development
  - 데이터의 중복 생산 최소화
  - 제품특이적 가이드라인 개발 필요성 강조

- **대조약** (Reference biopharmaceutical product, RBP)
  - 서로 다른 region의 RBP (예. ICH region)에 대한 비교 동등성 자료 구축으로 공동 사용 제안 (EGA)  
예) 품질, 비임상, PK/PD : National RBP사용  
임상3상 : 1 region의 RBP 사용
  - **WHO 제안 : An official list of RBP**
  - 타이, 말레이시아 등 : ICH region, 스위스 등 RBP 인정 국가 리스트 발표
- **정보 교류** (Exchange of information : 제안 사항)
  - 심사 경험이 부족한 국가들을 위해 규제기관간의 정보 교류 활성화 : International Committee 설립?, ICH region의 CPP로 인정??
  - SBP의 WHO prequalification 제도 설립?

- Interchangeability/Substitution
  - **나라별 정의가 합의되지 않음**
  - 예. Interchangeability : Medical decision  
Substitution : Government decision
  - **합의 : No automatic substitution**
- Traceability
  - **합의 : SBP의 경우는 brand name으로 처방**
  - **현재 RBP는 product information 에는 표시되어 있지 않고 assessment report만 표시 (유럽)**
    - **RBP를 product information에도 표시?**  
; No consensus

## 2. WHO consultation on SBP (2009. 7. 15~16, 캐나다 오타와)

- **참석자**

- Innovator 및 biosimilar 제조자 협회 대표 및 미국, 유럽, 캐나다, 한국, 중국, 인도, 태국, 일본 등의 규제당국자 등 30여명

- **목적**

- WHO 가이드라인(안) 에 대한 의견 검토 및 개선안 제시 (임상 평가 등)

- **주요 논의사항**

- Scope 및 key principles
- 품질평가 부분의 예가 적절한가?
- 비임상시험의 비교동등성 접근
- 동등성 입증을 위한 임상시험 디자인 및 sample size

- 회의 결과

- 범위 (Scope)

- 2차 (안)과 같이 백신, 혈액제제는 제외하고 **특성이 잘 밝혀진 재조합의약품으로 한정**
- 재조합 응고인자 포함 (2008 ECBS 권고안과 상충)
- 단클론항체 포함

- Key principles

- 품질, 안전성, 유효성이 동등한 것만 'SBP' (biosimilar)
  - ✓ Bio-better는 인정 안 함
- 각 나라 별로 다른 형태의 abbreviated regulatory pathway를 가질 수 있음 (예. 한국 별표1, 2-2,4)
  - ✓ 이렇게 허가 받은 제품은 SBP (biosimilar)가 아님을 명시

## - 품질

- 품질 평가에 사용된 면역원성 평가용 bioassay, Mab에 대한 예시 삭제
- 단백질 구조 말단의 heterogeneity는 인정하나 primary sequence는 동등해야 함

## - 비임상

- 비교 동등성 디자인
- 주요 변경 사항 없음

## - 임상평가

- 임상 디자인 시 “Equivalence design”을 우선적으로 권고
- 비열등 디자인도 어떤 경우는 가능  
예. Products with 1 indication, wide therapeutic margin
- 비열등 디자인의 경우 ‘우월성’을 배제할 수 없음
  - ✓ 결과가 우월한 경우 SBP로 허가 받을 수 없음
- Sample size의 경우 원칙만 기술
  - ✓ Power of trial (예. 80%이상) 및 신뢰구간의 중요성 (예. 동등 디자인일 경우 양측 95% CI, 비열등 경우 단측 97.5 % CI)
  - ✓ Pre-defining of equivalence margin and justification
  - ✓ Sample size는 end-point, size of margin, variability of population등에 달림

- 적응증 외삽 (Extrapolation of indication)
  - 임상 타입이 적응증 외삽의 가능성에 영향을 줌
  - Mechanism of action에 대한 논란
    - ✓ “Clinially relevant mechanism of action”으로 용어 수정
    - ✓ Mechanism of action이 잘 밝혀져 있지 않은 경우라도 가능성 배제하지 않음??

# WHO 가이드라인 : Next step

1. 회의 결과에 따른 가이드라인 개정 (~7월 30일)
2. 2<sup>nd</sup> round of public consultation (WHO website)  
: 2009. 9월
3. ECBS 2009 (2009. 10. 12~16, WHO Geneva)
  - WHO 가이드라인(안)에 대한 채택여부 논의
4. Implementation workshop (2010년)
  - Training activities on design of clinical trials 중심