

药物创新审评机制的分析与改进建议

白锦表*(浙江医药高等专科学校,浙江宁波 315100)

中图分类号 R954 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)21-1930-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.04

摘要 目的:为改进新药审评机制,促进我国药物创新提供参考。方法:结合我国“新医改”政策,分析我国药物创新审评机制现状及国外鼓励药物创新的审评机制,并提出改进我国新药审评机制的建议。结果与结论:我国现行的《药品注册管理办法》法律地位仍显薄弱,未能有效实现对药品上市前注册机制的制度设计,4次修订期间因条款修改及解决一系列次生问题而发布的补充通知和文件较多,使得政策丧失了严肃性和连续性。国外采用多种优先审评模式以加快新药审评,比较典型的有美国FDA的特殊程序和欧盟药品管理局(EMA)的加速审评程序。建议政府完善药品注册与审评机制,移植或改进现有的次级制度;协调与国际创新活动的交流与合作;参考国际标准以提高国内新药研发服务能力。

关键词 新医改;药物创新;注册;审评;机制

Analysis of Medicine Innovation Appraisal Mechanism and Improvement Suggestions

BAI Jin-biao(Zhejiang Pharmaceutical College, Zhejiang Ningbo 315100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the promotion of new medicine appraisal mechanism and medicine innovation in China. METHODS: Based on “New Medical Reform” in China, suggestions were put forward to improve appraisal mechanism of new medicine in China by analyzing the situation of new medicine innovation appraisal mechanism in China and appraisal mechanism of encouraging new medicine innovation in foreign countries. RESULTS & CONCLUSIONS: The legal status of *Drug Registration Management Approach* in China is not given sufficient emphasis, and there is no system designed for medicine registration before listing; many notices and documents have been issued because of item revision and a series of secondary problems occurred during 4 times of revision periods; the policies lack seriousness and continuity. Multiple appraisal priority models are adopted abroad to improve new medicine appraisal, such as typical model, i.e. FDA special procedure and EMA accelerated appraisal procedure. It is proposed that the government should consummate the medicine registration and appraisal mechanism, transplant or improve current secondary system, coordinate the exchanges and cooperation with the international counterparts in terms of innovation as well as observing the international criteria so as to improve the domestic capacity of R&D and relevant services.

KEY WORDS New medical reform; Drug innovation; Registration; Appraisal; Mechanism

药物创新是医药企业获取核心竞争力的基础条件,是国家医药“十二五”各专项规划提出“经济发展方式转变和产业升级”的基本内涵,也是进一步深化医药卫生体制改革的政策目标。药物创新的目的在于生产与上市,因而药品安全监管部门的新药审评机制成为企业能否将创新活动转化为生产力的关键点。

改革与完善新药审评机制,既是国家医药产业和监管政策的集中体现,也是企业参与国内外医药市场竞争的原动力。因此,分析国内外创新药物的审评机制,借鉴国外有益的经验,探索和改进我国药物创新的审评机制,是实现国家“新医改”和药品安全“十二五”发展规划的基本要求之一。

1 “新医改”政策对药物创新活动的积极影响

医药产业研究与开发(R&D)活动是一项高风险、耗时长的工程。通常情况下,一项工程的完成需历时10~15年,耗资达10亿美元,且平均每5 000~10 000个化合物里可能成功上市1个专利药;另外,创新药物的研发难度越来越大,因而政府从宏观上出台相应科技引导政策与监管激励政策,以利于鼓

励企业的研发积极性。

鉴于医药产业R&D活动所产生的巨大经济和社会效益,中美两国政府的药品监管部门也都以立法形式确立了系列性的监管与激励政策。如2009年3月,中共中央和国务院发布《关于深化医药卫生体制改革的意见》,提出要“把医药卫生科技创新作为国家科技发展的重点……鼓励自主创新”;2009年11月,《改革药品和医疗服务价格形成机制的意见》中也倡导“鼓励药品研发创新”,以及“允许创新程度较高的药品在合理期限内保持较高销售利润率”等。医药产业R&D活动与政府科技引导性政策间呈鲜明正相关,药品注册与审评机制应在“新医改”和国民经济“十二五”规划指导下,积极变革,为企业药物创新活动铺平道路。

2 药物创新的审评机制分析

2.1 我国药物创新审评机制现状分析

2009年以来,“新医改”方案及若干配套政策,影响着医药产业技术结构的药品审评政策,共同作用于医药产业的医药创新行为。

新药上市前必须经过国家食品药品监督管理局(CFDA)的注册审评,取得药品批准证明文件后方可上市销售。目

*副教授,硕士。研究方向:电子商务、医药经济及药事管理。E-mail: baijb@mail.zjpc.net.cn

前,我国新药注册包括新药临床试验审批和新药生产审批,基本流程见图1、图2。

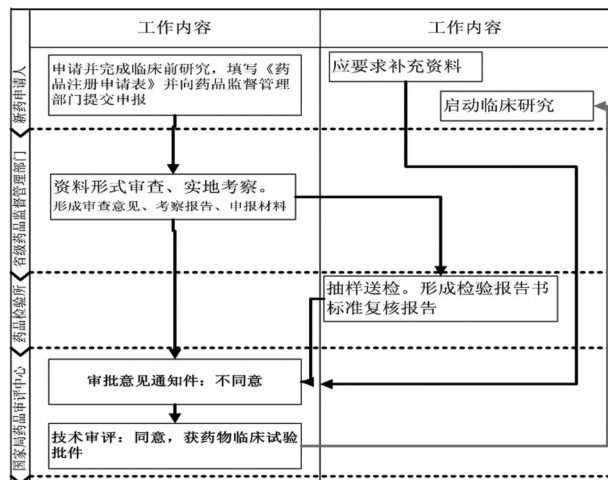


图1 我国新药临床试验审批流程

Fig 1 Approval process of clinical trial in China

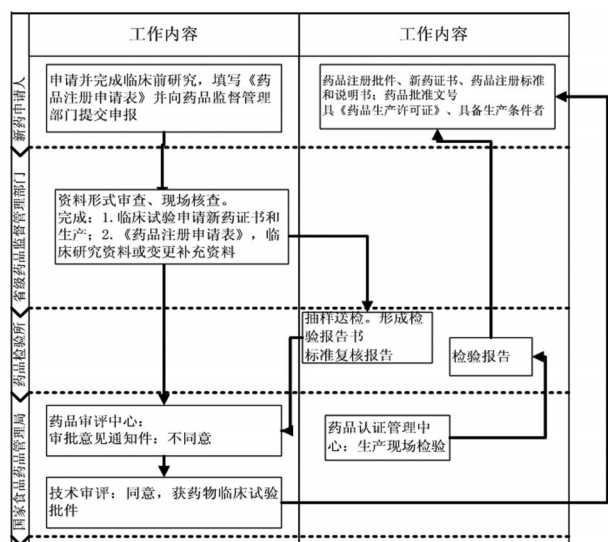


图2 我国新药生产的审批流程

Fig 2 Approval process of production in China

SFDA 于 2007 年 7 月 10 日《药品注册管理办法》(局令第 28 号现行版)明确:“药品注册,是指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人的申请,依照法定程序,对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查,并决定是否同意其申请的审批过程。”由此可见,对于药品上市销售有特别严格的要求。但同时国家也“鼓励研究创制新药,对创制的新药、治疗疑难危重疾病的新药实行特殊审批。”^[1]这主要是针对特别需求时的应对之策。

目前我国现行的《药品注册管理办法》是基于我国第九届全国人民代表大会常务委员会第二十次会议于 2001 年 2 月 28 日修订通过的《药品管理法》发布的行政规章,对于关乎公众健康的药品上市前注册的行政许可,其法律地位仍显薄弱,未能有效实现对药品上市前注册机制的制度设计。再者,作为药品注册管理核心法规的《药品注册管理办法》,自 2007 年以来,经历了 4 次较大规模的修订,而其间因条款修改及解决一系列次生问题而发布的补充通知和文件则更多,使得政策丧

失了严肃性和连续性。对于药品注册监管的研究评价不能仅局限于上市前和批准上市阶段,还应延伸到药品上市后安全性、有效性和质量可控性的再评价以及药品再注册过程^[2]。因而,建立现场核查的研发信用制度、提高地方审评人员素质,以及对药监部门内部人力资源的优化配置,将有效缓解注册审评制度缺失的现状。自 2005 年以来,我国政府在构建适合我国国情的药物研究技术指导原则体系方面,已经发布指导原则 50 多项,以促进我国药品注册审评的体制与机制创新^[3]。

2.2 国外鼓励药物创新的审评机制概况

欧洲各国以及印度对现代制药行业管理的实践具有 60 多年历史,有的甚至有上百年的实践经验,这些国家的优先审评模式、注册审评技术资源模式值得我国政府部门进行机制移植或者机制创新时借鉴。

在国外,为使新药尽早上市,采用多种优先审评模式以加快新药审评。例如,比较典型的有美国 FDA 的特殊程序和欧盟药品管理局(EMA)的加速审评程序。

美国 FDA 的特殊程序^[4]。1992 年 12 月,美国 FDA 制定并发布了上市申请加快审批管理条例[Applications for FDA approval to market a new drug (21CFR314)],1997 年美国国会将之纳入其于同年通过的《食品药品监督管理局现代化法》(Food and drug administration modernization act)第 112 条^[5]。具体有:优先审评的审评时间为 6 个月;对进入特殊程序的药品,美国 FDA 将早期介入并提出指导性意见;对用于医治严重危及生命的疾病的药品加快审批,但批准此类新药需要有可观察到的重大短期临床效果。

欧盟 EMA 的加速审评程序。2004 年由欧盟委员会与欧洲议会共同发布《欧盟药品法》No726/2004 指令提出一个“加速审评程序”,旨在使一些对人类或动物健康有较大益处的人用和兽用医药产品在最短时间内获准上市。欧盟 EMA 审评委员会在同意以该程序接受申请时,则委员会提出意见的期限将从收到有效申请起的 210 天减少到 150 天。

类似的案例还有日本药品医疗器械局(PMDA)的优先审评程序。药品一旦被指定进行优先审评,PMDA 将立即收集专家对该药品是否进行优先审评的意见,并报告给日本卫生劳动福利部(MHLW)。进行优先审评的药品,在审评的每一阶段尽可能给予优先权,审评时间缩短为 6 个月。

可见,各国对新药优先审评的形式多种多样。值得关注的是,国外的优先审评程序始终以“满足患者的最大需求”为导向,“解决临床未满足的需求”是其最核心理念。为了有效指导制药企业及其他机构进行更好的研究,各国审评专家们制定了数目众多、操作性较强的指导原则,如美国药品审评和研究中心(CDER)于 2008 年 7 月 1 日发布的《综合指南目录》等。目前美国 FDA 实施的有效的指南共有 470 个,而在欧盟 EMA 网站上能检索到的人用药品研究的技术指南达 562 个。

2.3 国内外审评机制对比的思考

目前,我国与欧盟各国的相关注册审评机制仍有一定差距,表现在临床试验准入模式、技术指南、审评效率方面。

在国内外药物临床试验准入模式上,欧盟和印度对于药品审评审批都采取中央集权的组织模式。美国、日本对新药临床研究申请(IND)实施“备案制”,即申请人递交 IND 至药品监管当局,监管当局在规定期限内不作出拒绝回复,则该临床试验即可实施。我国和印度对 IND 实施“审批制”。在国内外

新药上市申请审批的法定和实际时限上,各国根据实际情况对不同品种适用不同的审批时限,虽然我国规定了180天,但是我国现场核查时间往往比规定时限长,而且检验也超时长。

在国内外药品审评资源方面,欧盟、美国等都在药品评价中采用了“以内部评价为主体、外部评价为补充”的方式,数量上趋于不断增加。目前,美国FDA共雇佣了1万多名专业技术人员,侧重点在于控制产品安全质量的源头,即产品审批,30%以上的人员从事药品注册审查工作^[6]。而我国药品质量监管人员偏重于《药品生产质量管理规范》(GMP)和《药品经营质量管理规范》(GSP)认证和检查,这也许和我国医药企业数据较多、新药创新以仿制药为主等现象有关。

3 改进我国药物创新审评机制的建议

基于“新医改”政策的影响作用和药物创新审评机制的分析,我国药品审评机制要作相应的变革,以促进药物创新活动和实现产业优化升级等国家政策目标。

3.1 完善药品上市前注册制度安排

制度选择和安排应该是移植或改进现有的次级制度而不改变基础性制度。药品上市前注册制度包括以下几点:以鼓励创新为目标的分类审评模式,建立和完善有针对性的审评工作机制;建立以安全性评价为核心的临床试验审批制度;制订现场核查与研发企业诚信制度相结合的监管策略,构建各研究单位和主要研究者的核查数据库和信用档案,结合被核查单位的核查历史和信用有重点地开展核查;加强注册审评过程中信息公开与交流的策略,利用现有的网上信息平台积极沟通;以缩短注册时限为目标进行流程优化设计,使制度的建立、资源保障和聚焦风险缩短时限。在资源保障方面提出中央集中注册审评模式;建立以省/市为基础的审评中心将是一个适中或过渡的方案;建立符合国情和工作需要的药品注册审查收费机制,以促进审查工作按时有序地进行。

3.2 建立符合国际规则的药品注册制度

2010年底,我国建立了符合规则要求的经济贸易体制。全球同步研发、多中心临床试验协调的需求,与世界贸易组织(WTO)经济贸易体制相匹配,新药创制行为的国际交流与合作逐渐成为我国医药制造业的主旋律。

如何提高临床试验申请的审批速度,成为我国政府、医药企业和跨国公司共同关注的问题。药物注册技术要求国际协调会议(ICH)于2005—2008年间先后发布制药开发(Q8)、质量风险管理(Q9)与制药质量体系(Q10)规范,辉瑞等多家跨国制药企业已然将质量源于设计(QbD)的理念融入药物开发,并将此基于科学和风险的方法应用到药品生产、上市注册及药品生命周期管理等;ICH地区(如美国、欧洲和日本)和非ICH地区监管机构大力推行这些规范的实施;为了促进国际交流与合作,我国药品审评注册监管部门积极将国际药品质量控制节点向前移,构建良好的注册制度,参与国际上市前药物的同步研发。

基于国际交流与合作背景下的我国药品上市前注册的制度设计,兼顾国内低廉临床研究成本的研发风险与保险相结合的制度背景,使处于发展阶段的临床试验参与者与临床试

验研究产业链出现双赢局面,进而提升我国在药物研发领域的国际竞争优势。

3.3 遵循国际标准,提高国内药物研发服务能力

药品标准的提高,是药品注册审评能力和企业药物研发水平提高的真实反映;药品标准的提高,也将全面提升药品注册管理水平,确保公众用药安全。目前,我国已启动标准提高行动计划,重点做好基本药物、民族药、中药注射剂及多组分生化药的标准提高,全面提升药品质量;2010年版《中国药典》中的药品标准进一步提高,尤其是生物生化药品标准已赶超国际水平。药品标准的完善与提高应贯穿药品的全生命周期,以保障药品质量。杨建红等^[7]建议从两个方面入手完善药品标准的提高机制:一方面,强化注册申请人对上市后药品的安全性、有效性、质量可控性进行全面研究的职责,并要求申请人在研究结果基础上适时提高产品的注册标准;同时将高标准的研究内容作为药品二次注册时必须提交的资料。另一方面,进一步强化药品监管力度,将标准提高行动计划与同品种的评价性抽检紧密结合起来,提升质量标准水平,淘汰落后标准;另外,再注册评价时,则将已提高质量标准的研究情况列入重要评价内容。医药企业积极参与国际分工合作,遵循国际标准,是企业实现自身跨越发展的成长之路,也是参与国际合作必须跨越的门槛。

4 结语

药物创新审评机制的改革与发展,与目前国家“新医改”和“十二五”期间医药产业健康发展紧密相连。但是国内对药物创新审评机制的基础性研究成果不多,一则是由于药物创新审评机制研究更多是基于技术法规层面的探讨,技术知识要求高;二则是药物创新审评机制研究力量较为薄弱。因而,对药物创新审评机制研究,需要政策制度研究与科学技术知识相融合,需要社会各种研究力量相互促进和提高。唯有如此,药物创新审评机制改革与发展方面才会更符合具体情况,才能更好地为药品安全监管部门提供决策支持。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法:局令第28号[EB/OL].(2007-07-10)[2013-02-10].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [2] 张晓东,李连达.浅议中药和化学药非临床安全性评价之异同[J].中药药理与临床,2010(1):78.
- [3] 温宝书,杨志敏,何燕萍,等.药物研究技术指导原则的体系设计及探讨[J].中国临床药理学杂志,2009,25(1):83.
- [4] 张克坚.发达国家药品注册优先审评程序解读与思考[J].中国处方药,2009(9):68.
- [5] 刘璐,温宝书,黄清竹,等.IV期临床试验管理体制的研究探讨[J].中国新药杂志,2010,19(17):1503.
- [6] 杨志敏.提高创新药研发效率的方法探讨[J].中国临床药理学杂志,2009,25(5):85.
- [7] 杨建红,冯毅.评价机构促进创新研发的探索与实践[J].中国处方药,2010(9):64.

(收稿日期:2013-01-05 修回日期:2013-02-28)