

美国 FDA《仿制药审评质量管理规范》简介及相关思考

王少戎, 章俊麟, 白玉

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100163)

[摘要] 美国 FDA 近年来为加快仿制药批准上市出台了一系列政策性文件。本文对其中一个文件《仿制药审评质量管理规范》的相关内容介绍, 以说明美国 FDA 如何设法从监管部门内部想办法, 规范仿制药审评流程并提高审评效率和有效性, 促进仿制药在不降低审评标准的前提下及早上市, 并结合近年来我国药品审评审批制度改革出台的相关政策提出一些思考。

[关键词] 仿制药; 药品审评; 质量管理规范; 药品审评审批制度改革

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2039-05

Introduction to the U. S. FDA's "Good Abbreviated New Drug Application Assessment Practices" and reflections thereof

WANG Shao-rong, ZHANG Jun-lin, BAI Yu

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100163, China)

[Abstract] The U. S. Food and Drug Administration (FDA) has issued a series of policy documents in recent years to accelerate the approval and marketing of generic drugs. This article briefly introduced the relevant contents of one of these documents, i. e., "Good Abbreviated New Drug Application Assessment Practices", to explain how the US FDA tries to find a way, from the agency's perspective, to standardize the review process of generic drugs, and improve the review efficiency and effectiveness to promote generic drug marketing without quality compromising. Also, some thoughts were put forward respecting the relevant policies for the reform of China's drug review and approval system.

[Key words] generic drug; drug evaluation; Good Assessment Practices; the reform of China's drug review and approval system

我国是仿制药大国, 已获批的化学药品中仿制药占 95% 以上。在经历 2018 年之前仿制药审评积压的阵痛后, 近年来在党中央国务院的英明领导下, 药品审评审批制度改革初显成效, 仿制药审评审批按时限完成率逐年上升, 充分回应了业界关切, 并确保了人民群众的用药可及性。但考虑到仿制药申报绝对数量仍不断高涨, 如何巩固现有改革成果、避免再次出现审评积压是我国药品监管面临的现实问题, 也是药品监管体系现代化及药品审评审批制度改革进入攻坚区和深水区后必须解决的难题。要规

避上述风险, 就需要尽快制定具体配套政策并加快政策落地及确保取得实效, 而一个可持续的政策制定无论是总结过去还是借鉴他人都不失为一种可行的办法, 美国 FDA 对于仿制药审评改革的经验教训为我们提供了很好的借鉴。本文拟对美国 FDA 近年来为加快仿制药批准上市出台的一系列政策性文件之一《仿制药审评质量管理规范》(Good Abbreviated New Drug Application Assessment Practices) 的相关内容介绍, 并结合该文件对我国仿制药药品审评审批制度改革涉及相关内容提出一些思考。

1 美国 FDA《仿制药审评质量管理规范》的出台背景

据报道, 仿制药每年可为美国公众的药品支出

[作者简介] 王少戎, 男, 副研究员, 主要从事药品审评工作。

E-mail: wangshr@cde.org.cn.

节约近 2 000 亿美元^[1]。但长期以来,美国制药企业和医生、患者仍一直在诟病美国 FDA 对仿制药的审评效率,同时在面临上千件仿制药上市申请积压的困境下,美国 FDA 不得不寻求变革,最终在 2012 年促成了仿制药使用者付费法案(GDUFA I)的出台^[2]。该法案规定了美国 FDA 对仿制药的审评时限,责成美国 FDA 对现有审评流程进行优化,同时该法案也确保了美国 FDA 可获得足够的经费用于审评体系的建设,如建立仿制药审评所需的信息化管理平台、重新编制仿制药办公室(Office of Generic Drugs, OGD)、新建药品质量办公室(Office of Pharmaceutical Quality, OPQ)、招聘超过千人的审评人员等。该法案的出台虽然规范和促进了美国 FDA 对仿制药的审评,但随着申报数量和申请人研究深度的进一步增加,仍有半数以上的仿制药需要 3 轮以上审评才能获得批准。因此在 2017 年美国国会又出台了 GDUFA II^[2],旨在进一步优化仿制药的受理、立卷、审评、补充资料和审批等各个阶段的时间表,以最终减少审评轮次、促进仿制药的尽快上市。与此同时,美国 FDA 推出了药品竞争行动计划^[3],拟从 3 个方面加速仿制药的上市许可,包括:遏制原研公司拖延仿制药准入的行为;消除某些复杂仿制药获批困难的科学和监管障碍;提高仿制药审评的效率和可预测性。其中作为监管机构自身的努力,为提高仿制药审评的效率、减少审评轮次、加快符合要求的仿制药批准,美国 FDA 于 2018 年发布了政策和程序手册《仿制药审评质量管理规范》(Manual of Policies and Procedures, MAPP)^[4]。

2 美国 FDA《仿制药审评质量管理规范》的主要内容

该审评质量管理规范主要分为以下几部分内容。

2.1 影响仿制药审评效率的主要问题

美国 FDA 对既往仿制药审评工作进行了总结,以明晰影响审评效率的主要问题。最终确定仿制药审评事倍功半、缓不济急的根本原因在于同一专业内部或不同专业间审评工作的思路不一致、步调不统一。这一问题表现在如下几个方面:① 部分审评人员未能抓住审评工作的关键所在,而是过分纠结于对仿制药获批要求无足轻重的技术问题或对技术缺陷要求过度、同时花过多的时间进行文字工作以对申报资料进行摘录或理顺条理不清的申报资料等。② 部分审评人员未认清自己的岗位职责,不能做到“有所为,有所不为”,造成对申报资料的重复

审评,浪费了审评时间。③ 部分审评员的发补意见含糊不清,不能有效告知申请人申报资料的不足之处及相应的补充要求,导致补充资料质量参差不齐,不利于减少审评轮次。

2.2 审评规范的主要亮点

针对上述问题,该审评质量管理规范建立了新的仿制药审评原则并优化了审评流程,具体如下。

2.2.1 更为科学合理的审评原则

2.2.1.1 新的审评模板和评价工具 考虑到药品审评的目标是判断当前申请是否满足监管要求,因此对申报资料的评估和分析应一贯和有针对性地紧紧围绕该目标进行,万不能舍本逐末。由此美国 FDA 专门建立了仿制药审评模板和评价工具,审评人员在审评工作中应当恰如其分地使用这些模板和工具,以确保工作不偏离判断当前申请是否满足监管要求的审评目标。同时,对上述模板和工具的合理运用也可确保精准地向申请人阐明目前资料的技术缺陷及相应的发补要求。更重要的是上述模板和工具还可通过计算机程序实现自动化,从而有效避免审评人员非必要的文字性工作,减轻审评人员的工作量,并有助于提高审评尺度的一致性。

2.2.1.2 更加明确的岗位职责划分 该规范中明确初级审评员、高级审评员及部门领导应分配不同的但紧密相关和互补的职能,各级员工应权责分明。其中初级审评员主要负责对申报资料的评估,并提出该申请是否满足批准要求的建议;高级审评员主要负责评估初级审评员的意见是否符合当前政策和要求,防止初级审评员“自由裁量权”过大;除特殊情况,部门领导不参与具体的审评工作,而主要负责部门管理和审评必要的技术性指导。岗位职责划分明确并落在白纸黑字上,有利于减少不必要的重复性工作,从而提高审评效率。

2.2.1.3 更加精准的意见反馈 虽然发补通知函由审评人员进行撰写,但最终将由 OGD 和 OPQ 向申请人详细说明申请需要补正的缺陷,这样可确保申请人能够真切领会美国 FDA 的发补要求,从而能够提供高质量的补充资料,减少审评轮次。

2.2.2 基于岗位职责划分而建立的新审评流程

2.2.2.1 首轮审评 初级审评员职责为使用前述提到的审评模板和工具对申报资料进行评价,并提出该申请是否满足批准要求的建议。初级审评员应只关注申报资料中与本专业相关的内容,同时应避免过分关注“有趣的”但与作出审评决定无关紧要

的学术问题,以防止本末倒置;而对于新颖、复杂及具有潜在质量风险的产品或工艺,以及可形成一般性判例或新政策/新技术要求的申请,则值得进行深入评价;如果审评人员无法把握合适的审评尺度,则可向上级进行请示或讨论。关于审评报告,初级审评员可以直接使用填好的模板和工具形成审评报告,也可以将填好的内容作为审评报告的一部分;审评人员如果需要摘取信息至报告中,最好的办法是对该信息进行提炼或以列表的形式简短精练总结关键信息并引用其在资料中的位置,而不应拷贝申报资料的内容,除非其非常关键或以这样的方式更为有效;审评人员更不应帮申请人完成理顺申报资料的工作,因为确保申报资料质量是申请人的责任。若经初级审评员审评发现仿制药申请符合批准条件,应提出批准的建议;若不符合,应草拟发补通知函以明确该申请需要补正的内容并说明提出上述发补意见的理由。根据发补要求的等级,涉及发补通知函分为专业审评函(discipline review letters, DRL, 用于表达在专业审评结论中,审评人员和/或审评小组针对所属专业审评部分发现的可能存在的缺陷的初步考量)和完整回应函(complete response letter, CRL, 用于与申请人沟通在药品申请中发现的所有缺陷通知函,申请人必须对这些缺陷进行完整回应才能使申请获批)。初级审评员可按照部门流程就 DRL 与申请人进行后续沟通工作;若初级审评员认为相关缺陷需进一步通过 CRL 告知申请人,则该审评员应在起草完毕后提交高级审评员进一步处理。起草发补通知函过程中,初级审评员应详细指明所有申报资料所涉及技术缺陷,明确 DRL 或 CRL 中提到的缺陷在申报资料中的对应位置,并准确告知申请人为补正缺陷需要采取的必要措施。

高级审评员职责为审核初级审评员对申报资料的评价意见,并监督初级审评员的审评尺度与目前政策和技术指南的一致性。如果高级审评员发现初级审评有不足的地方,应当就相关问题对初级审评员进行督导以达到预期标准,而不应对申报资料进行重新评价(如例行核对资料、例行深度审评或是就美国 FDA 的评价和申请人的回应查找笔误或存在歧义的地方这种细致性的工作等)。高级审评员的其他工作还包括:代教初级审评员;在初级审评员进行初步评估的基础上,把控申报资料的新颖性、复杂性和质量风险水平,判断其是否可作为判例或产生新的政策/技术要求等;对发补通知函的撰写质量

进行审核,确认在通知函中提出的技术缺陷引用了相应的申报资料,充分解释了哪些缺陷必须被解决,并解释了提出上述发补意见的理由,准确说明了申请人为补正缺陷需要采取的必要措施。高级审评员审评结束并与初级审评员达成一致后,应将该申请转至下一流程。

部门领导职责为确保部门审评工作合规进行,并在部门层面确保审评进度及审评尺度的一致性。除特殊情况外,部门领导不应参与具体的审评工作,而是需前瞻性地发现潜在的政策风险,特别是对于新颖、复杂及具有潜在质量风险的产品或工艺,以及可形成一般性判例或新政策/新技术要求的申请,应为审评员提供必要的技术支持。

2.2.2.2 补充资料审评 该规范明确,对于补充技术资料审评人员应针对性地就上一轮次的发补意见进行审评,即便重新指派了新的审评人员,也不应重新审查上一轮的申报资料,更不应关注发补意见范围之外或不相关的申报内容。如果补充资料含有发补问题之外的内容,审评人员应及时与项目管理员进行联系,以按照实际情况进行相应处理,如依规延长审评时限等。

从上面的介绍可以看出,美国 FDA 从监管和审评的角度认为导致仿制药批准周期过长的主要原因在于审评原则和审评流程未理顺导致的审评轮次过多以及审评效率不足。现有审评质量管理规范的出台有助于缩短仿制药的审批时间,而并没有降低监管要求,同时节省出的时间可使受过良好训练的审评人员能够将更多的精力集中在新型或复杂仿制药的技术指南制定和品种评估上,从而最终使公众获益。相关政策实行后,美国 FDA 对仿制药的中位审批时间由 2012 年的 31 个月缩短至 2021 年的 23 个月,首轮通过率由 2012 年的不足 1% 上升至 2020 年的 15%^[5]。日前,美国 FDA 已发布 GDUFA III 承诺函^[6],承诺在未来的 5 年内最大限度地提高每个审评周期的效率和效用,进一步减少并简化仿制药申请的审评轮次和审评流程,促进公众及时获得优质、负担得起且安全有效的仿制药。相关措施如:美国 FDA 最近创新性推出基于知识辅助评估和结构化应用(knowledge-aided assessment & structured application, KASA)的审评工具^[7],旨在进一步提升审评人员提取和梳理所审品种的关键信息能力,同时借助人工智能实现对部分申报资料的自动化评价,从而最终达成审评的标准化和透明化。

3 对我国药品监管及审评工作的思考

国家药品监督管理局(以下简称国家局)及其下属的药品审评中心一直致力于构建基于流程导向的科学管理审评体系,试图建立更加公开、科学与透明的沟通交流机制,服务于申请人。在先前介绍美国 FDA《仿制药审评质量管理规范》的基础上,可从以下几个方面对比美国 FDA 审评规范与国家局公开发布的一些工作流程文件,以进一步说明我国药品监管部门为推进药品审评审批制度改革所做出的努力。

3.1 审评模板和评价工具的运用

相较美国 FDA 相对先进的自动化审评体系,我国药品审评的电子化和信息化水平刚处于起步阶段。2021 年 12 月,国家局正式发布了关于实施药品电子通用技术文档(eCTD)进行申报的公告^[8],允许部分类别的化学药品和生物制品的上市申报采用 eCTD 的方式进行递交,从此我国药品申报工作进一步与国际接轨。eCTD 的实施可以规范申报资料结构,提高申报质量、申报效率及审评工作效率,然而仿制药的申报目前暂不在此之列,因此仿制药的审评效率仍不可避免地会受到“案头工作”的拖累。迅速积累 eCTD 的申报经验并推而广之,对我国仿制药的申报、审评、监管都具有非常重要的意义。不过,药品审评中心自 21 世纪初即开始推进制定审评要点工作,审评要点是在对注册申请项目相关信息(药学、药理毒理、临床研究结果和相关文献)进行综合分析的基础上,提炼出的对药品安全性、有效性和质量控制方面有重要影响的基本技术要求、原则以及依据,用于指导技术审评(尤其是相同申请项目的审评),对于保证并不断提高审评的质量和效率具有重要意义。审评要点的制定与运用在提高审评尺度的一致性方面也有很大帮助。相信随着改革的不断深入及信息化技术的不断发展,相应的供审评使用的配套工具会进一步完善。

3.2 明确划分的岗位职责

类似于美国 FDA,目前药品审评中心的审评岗位也分为参审审评员、主审审评员及部门领导 3 级,职能紧密相关又相互互补。其中参审审评员主要负责对申报资料的信息采集和评价,并就该申请是否符合现行的法规及技术要求提出建议;主审审评员主要负责审核参审审评员的评价意见,并把握审评尺度,确保审评工作特别是同品种审评的一致性和准确性,同时就一般性技术问题能否形成行业规范

或指南等进行初步考量;部门领导不参与具体的审评工作,主要负责审评报告的审核、部门管理、统筹协调、指导督查等工作。3 级岗位相互配合,有效推进了审评工作的顺利进行。

3.3 审评意见的反馈

美国 FDA 使用 DRL 和 CRL 等 2 级发补通知函在审评周期的不同阶段与申请人进行有效沟通,以提高审评效率。2020 年 11 月药品审评中心发布了《药品审评中心补充资料工作程序(试行)》^[9],同样旨在规范药品注册审评特别是仿制药注册审评补充资料管理工作,明确补充资料的依据和要求,提高申请人补充资料的质量,同时也在一定程度上起到规范审评流程、提高审评效率、减少审评轮次的作用。该文件中提出了与申请人就审评意见进行沟通交流的新渠道,包括专业审评问询函、与发补资料相关问题有关的一般性技术问题咨询、对发补意见的异议等,同时明确了药品审评书面发补标准。其中专业审评问询函是在审评过程中要求申请人对一些证明性文件及对已有资料进行解释说明及进行补充或回复的沟通方式,其不涉及新的研究资料补充,因此并非正式书面补充资料通知,也不代表最终审评决策意见,审评计时不暂停;而药品审评书面发补标准的公布使得审评尺度更加公开、透明、规范、合规;对于正式的书面发补意见,申请人可以结合公布的书面发补标准,通过药品审评中心网站按“发补资料相关问题”提出一般性技术问题咨询申请,就发补意见中表述不清晰之处进行咨询或对发补意见提出异议,药品审评中心将视咨询或异议的复杂程度在不同层级(如审评小组、技术委员会、专家咨询会等)进行合理评估,做出相应答复或必要时调整发补要求。上述新的举措与美国 FDA 先行探索的与申请人进行沟通交流的办法有异曲同工之处。至此,药品审评工作从先前对于申请人近乎“开盲盒”的操作,变成申请人积极参与成为审评不可或缺的一部分,真正贯彻了为申请人服务的精神。

3.4 其他相关配套文件

为了进一步理顺审评审批流程,国家局和药品审评中心还进一步出台了一系列相关配套文件,如《药品注册申请审评期间变更工作程序(试行)》^[10]和《药品注册审评结论异议解决程序(试行)》^[11]等。前者进一步规范了药品注册申请审评期间的变更,既有利于申请人又不会影响原申报事项的可评价性,确保了审评工作的公平公正和尺度一致;后者

允许申请人就审评结论为不予通过的品种提出异议,在原审批流程结束前增加技术内容争议申诉环节,旨在通过申诉、综合评估和专家咨询委员会论证等方式妥善解决药品审评中心与申请人之间的技术争议,并替代先前的申请人对国家局作出的不予批准决定持有异议的复审程序,在一定程度上也体现了国家局“放管服”改革的工作成效。

4 结语

通过上述对美国 FDA《仿制药审评质量管理规范的介绍》及对我国药品审评审批制度改革出台的部分政策文件的分析,可以发现我国药政改革的部分举措参考了美国 FDA 仿制药审评的相关政策,但又不是完全的照搬照抄。这种借鉴国际先行者的先进经验同时结合我国国情制定适合我国药品监管需要政策的方法,体现出我国药品监管部门坚持从实际出发、实事求是的优良作风,体现了我国药品监管部门坚持为公众服务的务实态度。古语云:他山之石,可以攻玉;大道至简,殊途同归。改革没有休止符,我国药品监管理论领域的不断学习和创新,势必能够不断提升我国药品审评体系和审评能力现代化水平,并进一步满足人民群众对高质量药品的迫切需求。

[参 考 文 献]

[1] Association For Accessible Medicines. Generic drug access and savings in the U. S. : Access in jeopardy[EB/OL]. (2018 - 07 -

09) [2023 - 07 - 17]. <https://www.accessiblemeds.org/resources/blog/2018-generic-drug-access-and-savings-report>.

[2] FDA. Generic drug user fee amendments[EB/OL]. (2022 - 09 - 30) [2023 - 07 - 17]. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/generic-drug-user-fee-amendments>.

[3] FDA. Drug competition action plan[EB/OL]. (2017 - 06 - 27) [2023 - 07 - 17]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/fda-drug-competition-action-plan>.

[4] FDA. Good abbreviated new drug application assessment practices[EB/OL]. (2018 - 01 - 03) [2023 - 07 - 17]. <https://www.fda.gov/media/110017/download>.

[5] Congressional Research Service. The Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA) : Background and Reauthorization[EB/OL]. (2021 - 04 - 21) [2023 - 07 - 17]. <https://sgp.fas.org/crs/misc/R46778.pdf>.

[6] FDA. GDUFA III Commitment Letter[EB/OL]. (2022 - 09 - 30) [2023 - 07 - 17]. <https://www.fda.gov/media/153631/download>.

[7] YU LX, RAW A, WU L, *et al.* FDA's new pharmaceutical quality initiative: knowledge-aided assessment & structured applications[J]. *Int J Pharm X*, 2019, 1: 100010.

[8] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告[EB/OL]. (2021 - 09 - 29) [2023 - 07 - 17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210930111641179.html>.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品审评中心补充资料工作程序(试行)[EB/OL]. (2022 - 12 - 28) [2023 - 07 - 17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/153db4152d7afa44d0b672c5aaa53b7b>.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品注册申请审评期间变更工作程序(试行)[EB/OL]. (2022 - 11 - 09) [2023 - 07 - 17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fa46e762ebc1f8c40e76274e466fd80f>.

[11] 国家药品监督管理局. 药品注册审评结论异议解决程序(试行)[EB/OL]. (2020 - 08 - 26) [2023 - 07 - 17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200901105332176.html>.

编辑:杨青/接受日期:2023 - 06 - 08