·新药述评与论坛·

欧盟新药注册适应性批准路径研究及启示

吴　迪,杨　莉,韦彦伊,陈玉文,王祖光,杨泽瀛
(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要]　新药注册适应性批准是欧盟最具特色的新药快速上市路径之一。该路径建立在有条件批准路径之上,但是有别于传统的批准路径,主要特点在于运用前瞻性迭代证据将具有潜在临床价值的药物尽早推向市场。本文对欧盟新药注册适应性批准路径的适用范围、进入程序、批准模型、运行机制、实施经验等进行深入研究,为我国新药注册适应性批准路径的探索和构建提供借鉴。

[关键词]　欧盟;新药;注册;适应性批准
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)22－2034－08

Research on the adaptive licensing pathway for new drug registration in EU and its enlightenment to China

WU Di, YANG Li, WEI Yan-yi, CHEN Yu-wen, WANG Zu-guang, YANG Ze-ying
(*College of Business Administration*, *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**]　Adaptive licensing pathway is one of the most characteristic rapid marketing authorization routes of new drugs in EU. This path is based on the conditional marketing authorization path, but is different from the traditional marketing approval path. Its main feature is to use prospective iterative evidences to bring drugs with potential clinical value to the market as soon as possible. This paper studied the application standards, entry procedures, approval model, operation mechanism and implementation experience of the adaptive licensing pathway, thus to provide valuable references for the exploration and construction of adaptive licensing pathway of new drug registration in China.

[**Key words**]　EU; new drug; registration; adaptive licensing

2010 年,欧洲 EMA 发布了建议性文件《Road Map to 2015》,提出在条件性上市许可之外设立新药交错审批路径。2010 年,麻省理工学院(Massachusetts Institute of Technology, MIT)的生物医学创新中心(Center for Biomedical Innovation, CBI)及国际研究中心(Center for International Studies, CIS)发起了一项以加强药品监管科学为重点的新药开发模式项目(New Drug Development ParadIGmS, NEWDIGS),该项目旨在解决以下几个问题:① 在符合当前监管标准的前提下,如何促进安全有效的药品快速发展。② 如何将患者的意见纳入监管决策中,深度考量患者对治疗结果的效益/风险偏好。③ 如何实施“交错许可”和“渐进许可”的批准方法。④ 如何改善药品的上市后监管[1]。同时 NEWDIGS 提出“适应性医学创新”(adaptive biomedical innovation, ABI)的理念,以期探索更具高效率和协调性的药品注册适应性路径(adaptive pathways, AP)。2014 年,NEWDIGS 和 EMA 合作,为欧盟量身定做了药物适应性途径(medicines adaptive pathways to patients, MAPPs),又称为适应性批准(adaptive licensing, AL)路径[2]。2014—2016 年,EMA 启动并实施了适应性批准试点项目(adaptive licensing pilot),共收到 62 份申请,到试点结束时共有 7 个项目进入 AL。目前,AL 成为欧盟最具特色的加快新药上市的新药审评路径之一[3]。本文旨在通过 EMA 的适应性批准路径的适

[基金项目]　中国药品监督管理研究会 2021 年研究课题;沈阳药科大学归国人员启动基金资助项目(GGJJ20181015);辽宁省教育厅科学研究经费项目(2019WFW02)
[作者简介]　吴迪,女,硕士研究生,研究方向:药品法规与政策、监管科学。E-mail:diwu9834@163.com。
[通讯作者]　杨莉,女,副教授,研究方向:药品法规与政策、监管科学。E-mail:yanglishanxi@126.com。

用范围、进入标准、审批流程、运行机制、实施经验等进行深入研究,为我国新药适应性批准路径的构建提供参考。

1 欧盟适应性批准路径简介

1.1 适应性批准路径的定义和适用范围

欧盟将适应性批准路径定义为运用前瞻性迭代证据将具有潜在临床价值的药物尽早推向市场的药品审批路径[4]。申请适应性批准路径的医药企业或研发机构会将开发目标首先确定在一组范围明确的患者群体上,他们通常是能够从试验药物中获益最大化的目标人群,这些患者会从中获得最先进的新疗法,药品监管机构基于有限的证据向申请人发放初始批准(initial approval),并限制药品的使用人群。初始批准发放后,申请人继续在扩大的人群中开展临床试验,持续补充和增加药品的安全性和有效性证据,也可以基于研发计划进行扩大适应证的研究。随着证据的不断迭代,直至达到预期的临床终点,则该药物可以由初始许可过渡到完全批准(full approval)[5]。适应性批准路径并不是一个全新的监管工具,而是建立在欧盟已有的同情使用、有条件批准、患者注册表及其他药物警戒工具的基础上,在不改变效益/风险评估标准的情况下,加速新药研发的一种新方式[6]。

欧盟并没有严格限定适应性批准路径的适用范围。一切难以通过传统路径,如随机临床对照试验(randomized controlled trial,RCT)收集证据且无需开展大型临床试验的高度未满足临床需求的治疗药物都可以申请适应性批准路径。包括危及生命的肥胖症、罕见病、肿瘤与癌症、多重耐药细菌感染等高度未满足临床需求的疾病均可适用于适应性批准路径[7]。例如,治疗多重耐药细菌感染的噬菌体疗法药物[8]、治疗法布里病(Fabry disease,FD)的酶替代疗法(enzyme replacement therapy,ERT)药物在传统药品审批途径中受到极大的限制,通过适应性批准路径则可以尽早获得上市,满足患者的临床需求[9]。

1.2 适应性批准路径和有条件批准路径的比较

有条件批准(conditional marketing authorization,CMA)是欧盟于 2006 年正式颁布的一种药物早期获取工具[10],而适应性批准路径则是建立在其基础上的加速新药研发的一种新方法。

1.2.1 适应性批准路径和有条件批准路径的相同点 适应性批准路径和有条件批准路径具有很多相似之处:二者均使用分段式批准,初始批准均无需提交完整的临床试验数据,但需保证药物使用的效益大于风险,并且在满足附加条件的情况下才可用于未满足的临床需求;上市后,无论是有条件批准路径还是适应性批准路径,都应持续收集临床试验证据和观察性研究证据,随着证据的不断迭代,直至达到预期的临床终点,则该药物可以由初始许可过渡到完全批准。

1.2.2 适应性批准路径和有条件批准路径的区别 适应性批准路径和有条件批准路径是 2 条完全不同的新药批准路径。首先,二者在适用范围、进入标准、沟通交流、研发导向、附加条件等方面均存在差异,详见表 1。

表 1 有条件批准路径和适应性批准路径的区别

批准路径	适用范围	进入标准	沟通交流	附加条件	研发导向
有条件批准路径	用于治疗、预防、诊断极度衰弱或严重危及生命的疾病的药品;突发公共卫生事件应急药品及指定的罕见病治疗药品	① 解决当前未满足的临床需求 ② 立即用药的获益大于等待药物研发的风险 ③ 授权后可能获得全面的证据支持	主要通过研发人员与监管机构之间的沟通保证信息的透明度	有效期为 1 年,每年可续签,其间需履行特定义务,包括完成正在进行的或新的研究,收集额外的证据,以确认药物的风险效益比是可接受的	以通过上市注册为首要目的
适应性批准路径	难以通过传统路径收集证据且无需开展大型临床试验的高度未满足临床需求的药品	① 难以通过传统的药品审批路径获得许可 ② 证据可以通过迭代的方式收集 ③ 可以获得真实世界的数据作为证据支持	将各利益相关方都纳入沟通交流平台,尤其强调患者、医疗机构代表、卫生技术评估机构和医疗付费者的参与	定期提交证据迭代计划,若证据迭代无法实现,应立即退出该项目转为传统的批准路径	以满足患者的用药可及性为主要目的

其次,在审批路径上,二者也存在显著差异。有条件批准路径仍然属于传统的审批路径,可以清晰地分为上市前和上市后 2 个阶段。上市前,医药企业/研发机构在进行临床试验的基础上,基于已验证

的早期临床终点或替代终点作为证据标准向 EMA 提交非完整性研究数据,经过 EMA 批准后即被有条件批准上市。上市后,医药企业/研发机构需继续开展临床试验,收集完整证据,并最终验证效益大于风险,可以获得 EMA 的完全批准,否则许可将会被撤回;而适应性批准路径的审批过程大体可分为上市前、迭代开发和上市后 3 个阶段,而且各个阶段并没有清晰的界限。在适应性批准初期,临床医生通常运用生物标记物或富集设计手段识别可以从新药中获益最多的亚组患者群体,并以这些患者为临床试验对象。基于替代终点作为证据标准,并对收集到的证据进行评估,若其效益/风险比可接受,则获得 EMA 授予的初始批准。而后进入迭代证据收集阶段,由利益相关方共同商定数据收集计划,进行另一亚组患者的临床试验。在迭代期间,随着数据的更新,用药人群范围不断扩大,证据也在逐步完善,可以获得 EMA 的二阶段批准或三阶段批准等,直至获得完整的证据后,可以获得 EMA 授予的完全批准。二者的具体审批路径分别见图 1 和图 2。

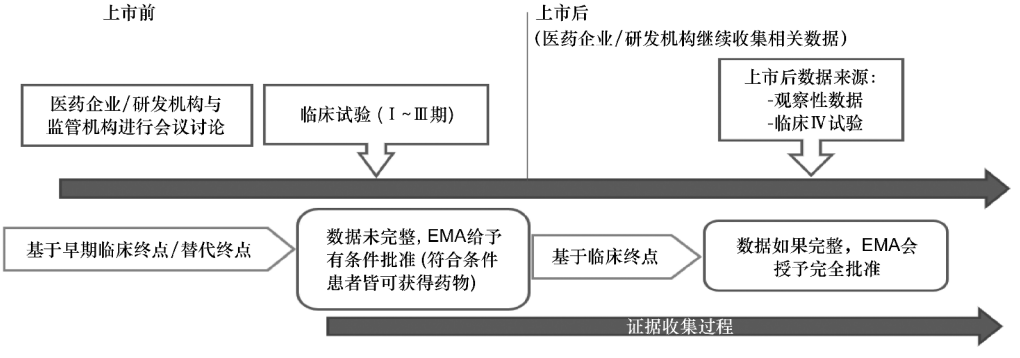
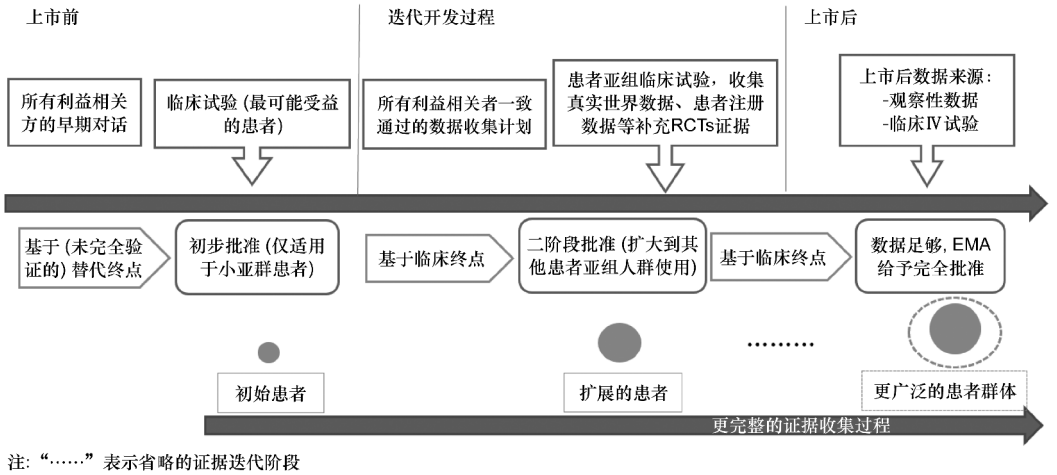


图 1 有条件批准审批路径



注:"……"表示省略的证据迭代阶段

图 2 适应性批准审批路径

1.3 适应性批准路径的进入程序

适应性批准路径在欧盟属于集中审批程序,需向 EMA 提出申请。但是在提交正式的适应性批准申请之前,需要首先提交适应性批准进入申请,进入申请被 EMA 接受了,才可以进入正式的适应性批准程序。除了药物研发计划之外,申请人还需向 EMA 拟定一份药物研发将涉及利益相关者名单。EMA 依据以下几个标准对该申请是否适用于适应性批准路径进行判断:① 该药品是否可以通过传统审批路径获得上市。② 研发证据是否可以迭代发展。③ 是否有患者和卫生技术评估机构(health technology assessment,HTA)参与了药品研发计划的讨论。④ 能否将真实世界数据纳入证据平台。若前 3 个条件不满足则无法进入适应性批准程序,可向科学建议工作组(scientific advice working party,SAWP)请求科学建议(science advice,SA),明确不符合标准的原因。若前 3 个条件通过但不能将真实世界数据纳入证据平台也需退出适应性批准路径的申报,并可以请求

EMA-HTA 平行科学建议明确原因。4 个条件均通过,则进入适应性批准路径,具体流程如图 3 所示。

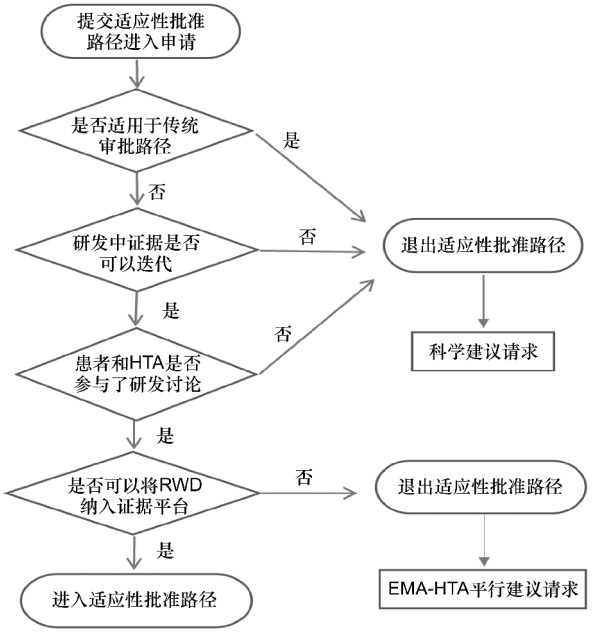


图 3 适应性批准的进入程序

1.4 适应性批准模型

进入适应性批准路径的药品从临床研究阶段开始进行依照适应性批准模型展开研究,分阶段获得批准。适应性批准将医药企业、药品监管机构、医疗付费者等各相关利益者都纳入模型中,图 4 展示了适应性批准的通用模型。

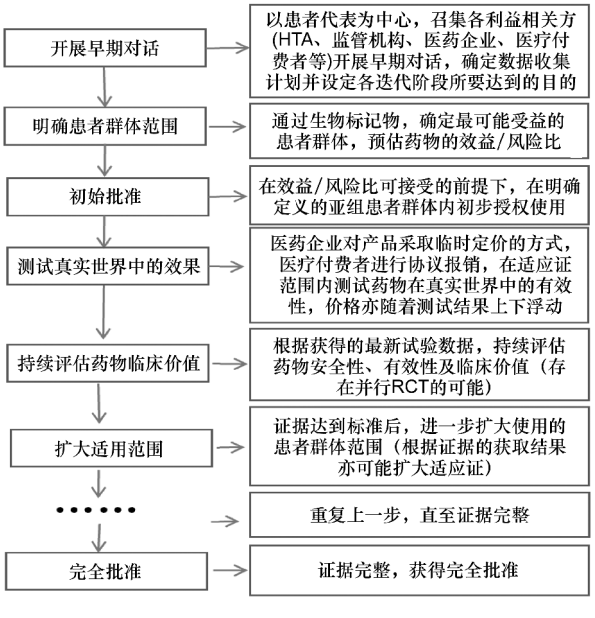


图 4 适应性批准模型

2 欧盟适应性批准路径的运行机制

保障欧盟药品适应性批准路径运行的核心机制有 3 个:利益相关者对话机制、沟通交流机制和风险控制机制。

2.1 利益相关者对话机制

适应性批准路径涉及主要利益相关者包括 HTA、医药企业、患者协会、药品监管机构、医疗付费者和医疗代表等。

2.1.1 HTA WHO 对 HTA 的定义为“对健康技术和干预措施的特性、效果进行系统评估的机构”,HTA 评估的重点在于干预措施产生的影响及其效益/风险评估[11]。而 EMA 将 HTA 定义为一个以公开、系统的方式总结与使用卫生技术有关的医疗、社会、经济和伦理问题的多学科机构[12]。目前,欧盟的 HTA 机构主要包括威尔士国家健康与护理卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence,NICE)、法国桑特高级卫生局(Haute Autorité de Santé,HAS)、德国医疗质量和效率研究所(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,IQWiG)和以色列卫生部等。在欧洲,HTA 的职责在于为 EMA 评估新药的价值,评估已授权药品的上市后效果和成本收益,并为医疗机构代表提供药品使用和其他干预措施的建议,医疗付费者也可通过 HTA 的评估报告系统地考虑相关证据而进行决策。欧盟特定成员国或相关地区的医疗付费者可以就 HTA 机构的评估结论做出报销决定[13]。

2.1.2 医药企业 医药企业是申请适应性路径的主体单位,适应性路径的开展可激励医药企业进行新药研发,但其准入标准较为严格,医药企业在向 EMA 申请以适应性路径进行新药注册之前,需充分收集与所申报药物相关的 RCT 证据及包括真实世界证据在内的证明药物安全性有效性的证据,并积极与其他利益相关者开展早期对话(early dialogue),根据其他利益相关方的反馈完善数据收集计划。申请通过后,医药企业应实施证据收集计划,并为临床医生提供药物,向患者说明药物目前效益/风险评估情况,保证信息公开。另外,申请适应性路径的医药企业应先做好具体的退出计划,以免申报的项目长期停滞在证据收集阶段而给企业利益带来损害。

2.1.3 患者协会(patient association) 患者协会即由某种特定疾病的患者组成的组织,他们能为新药开发提供建设性的建议。在欧洲,患者协会被邀请参加与药物研发相关的全生命周期的会议,包括

HTA 评估、产品选择、风险管理、伦理沟通等,并向其他患者及普通公众普及药物研发的最新信息及药物目前的安全性有效性情况。例如,由患有常见或罕见癌症的患者代表组成的欧洲癌症患者联盟(European Cancer Patient Coalition,ECPC)便参与了适应性路径,ECPC 的参与改善了癌症的预防、筛查和早期诊断,减少了各欧盟成员国在癌症治疗方面的不平等。毫无疑问参与适应性路径的患者代表也需自行判断能否接受药物现有的风险程度以及是否参与适应性路径项目。参与适应性路径的患者应与负责相关项目的临床医生签署书面同意书,并具有随时退出的权力。

2.1.4 药品监管机构 EMA 作为倡导开展适应性批准路径的领头人,致力于使患者能够更早地获取药物。其中 EMA 的人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use,CHMP)是负责人用药品监管的主要机构,负责向 HTA 下发通过初步审核的新药评估任务。在集中审批程序中,CHMP 负责初步评估人用药品的上市许可申请及重新评估和修改已上市的药品许可,并决定上市后带来巨大风险的药物是否暂停许可和撤市。同时,CHMP 还可以为制药企业提供科学建议,进行监管指导和集中授权。

2.1.5 医疗付费者 一般情况下,将药物引入治疗方案需要参考第三方付费者即医疗付费者的意见。欧盟主要的医疗付费者是各国医疗保险机构,其有权决定是否对引入治疗的药物进行报销并决定药物的报销范围[7]。在药物获得适应性许可前,患者接受治疗产生的费用主要来自欧盟的预算,以确保在各个欧盟成员国药物价格的一致性[14]。在适应性路径证据迭代期间产生的药物治疗费用,主要是由医疗付费者承担,并且随着证据不断丰富,药物的安全性有效性更加有保障,因此在证据迭代阶段药物价格也会逐步上涨[7]。随着药物逐步获取新的证据,最终完全获得上市许可后,医疗付费者将退出药物的报销程序,欧盟各成员国根据本国需求对许可的新药进行重新定价[14]。

2.1.6 医疗机构代表 医疗机构代表即参与适应性路径的临床医生。适应性批准路径的成功探索,也依赖于临床医生的处方支持。临床医生招募患者进行研究,为患者开具新的治疗方案,并向患者解释新药可能带来的益处和风险,尊重患者意愿。临床医生需要进行处方限制,避免超说明书使用带来的风险。同时,临床医生应该参与制定上市后数据收集计划,并记录和上报药品不良反应事件。

利益相关者的对话机制贯穿适应性批准路径的整个开发过程,图 5 展示了各利益相关者的对话模型。

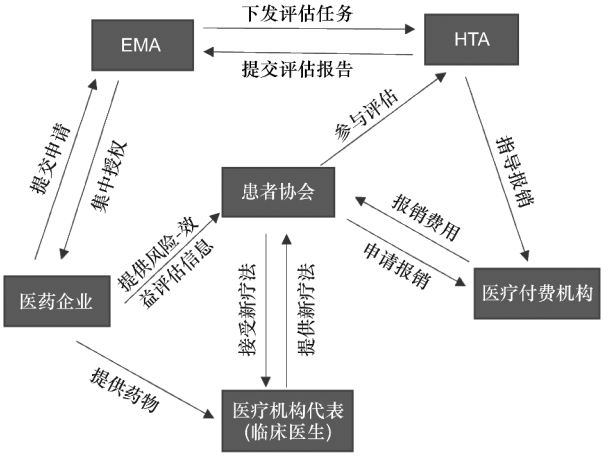


图 5 适应性批准利益相关者对话模型

2.2 沟通交流机制

EMA 极其重视新药研发过程中利益相关方与监管机构之间的沟通交流,其中科学建议与平行科学建议这 2 种沟通交流方式可用于适应性批准路径。这 2 种方式均可从监管者的视角为申请者在药物研发过程中遇到的问题提供建议[15]。

2.2.1 科学建议 CHMP 设立多学科专家小组并命名为科学建议工作组(Scientific Advice Working Party,SAWP),其职责在于向申请者提供科学建议(scientific advice,SA)和协议援助(protocol assistance,PA)。申请人在上市前后均可向 SAWP/CHMP 申请科学建议,上市前专家小组将为医疗产品的质量、安全性和有效性的研究、试验和计划的设计方面等答疑解惑;上市后专家小组会就新配方或新剂型、扩大适应证、制造工艺的改变等给出建议。但是 SA 不是对数据进行预评估,而是为相应药物的研发和测试提供研发计划的建议,因此其并没有法律约束力,不能确保上市许可[4]。PA 是一种专门为孤儿药物而设计的特殊科学建议,此计划可对孤儿药能否授权的几个标准进行评估,包括显著益处、相似性和临床优势。协议援助同科学建议一样,在产品上市前后均可进行[16]。

2.2.2 平行科学建议 平行科学建议包括 2 种,分别为 FDA-EMA 平行科学建议和 EMA-HTA 平行科

学建议。EMA 联合 FDA 创建平行科学建议(parallel scientific counseling program,PSA)计划。在该计划中,申请人将在新药研发过程中遇到的问题向 FDA 和 EMA 申请平行科学建议。其产品种类包括:细胞疗法、基因疗法、组织工程产品、疫苗和血浆衍生物。PSA 计划的目标是为 EMA 和 FDA 提供一个系统的机制,以便在新药的开发阶段与赞助商进行沟通,在 PSA 结束时,2 个机构均会为申请人提供单独的书面答复。根据申请者的意愿也可向 EMA-HTA 申请平行科学建议,此 PSA 缩小了 HTA 与监管机构之间的距离,成为 EMA 和 HTA 机构之间建立规则和共享信息的重要讨论平台。利益相关方向 EMA-HTA 提交问题,在 PSA 结束后,EMA-HTA 经讨论后提供一份统一的书面答复。2 种平行科学建议均优化了产品的研发过程,避免了重复试验及其他分歧的产生。

表 2 科学建议与平行科学建议对比

沟通方式	法律依据	适用产品	开展阶段	建议主体	实施流程	运行目的
SA	(EC) No726/2004 第 57-1(N)条规定	所有人用医疗产品	上市前或上市后各阶段	SAWP	研发人员向 SAWP 说明药物研发计划和遇到的问题及计划的解决措施,SAWP 给出解决建议	为上市前研发过程及上市后调整过程提供建议,促进医药产业发展
PA	(EC) No141/2000 第 6 条规定	孤儿药品	同上	同上		同上
EMA-FDA	(EMA) No309801/2017 号指南	细胞疗法、基因疗法、组织工程产品(高级治疗药物产品)、疫苗和血浆衍生物	临床试验开始前或Ⅱ期临床结束后,Ⅲ期临床试验开始前	EMA 和 FDA	赞助商向 FDA 与 EMA 的中心联络点提交问题,在 PSA 结束时,2 个机构均会为赞助商提供单独的书面答复	优化产品研发过程,避免重复试验及其他分歧的产生
EMA-HTA	(EMA) No410962/2017 号指南	同上	同上	EMA 和 HTA	利益相关方向 EMA-HTA 提交问题,在 PSA 结束后,EMA-HTA 提供书面答复	同上

2.3 风险控制机制

适应性批准采用了新的证据标准,可以在证据不完整的情况下提早许可药品上市。适应性批准相对于传统的批准模式风险更高,因此对风险进行有效控制是保障适应性批准路径实施的重要保障。欧盟在适应性批准风险控制中采取的主要手段包括处方控制、CMC 规划和上市后药物警戒。

由于适应性批准采用证据迭代的方式,每次批准都是基于特定的亚组人群的研究结果,因此批准上市后需要在特定的人群中使用,以降低风险,这就需要进行有效的处方控制。在欧盟的适应性批准中,一旦药品在某类高临床需求的亚组人群中的应用被批准通过,则建立患者登记系统,所有接受处方的患者都需要在此登记系统中进行注册登记,实施严格的用药监控,严禁超说明书的用药行为。

适应性批准实际上加快了药物的研发进程,因此给药物研发中的化学、制造和控制(chemical manufacturing and control,CMC)带来了挑战。在药物研发期间,CMC 的变更会影响药物的质量、安全性和有效性。但是对创新药的研发而言,CMC 的变更不可避免。在适应性批准项目中,为了保证开发工作顺利开展,EMA 要求申请人对 CMC 变更进行科学规划和管理。对于每一次变更,基于风险判断需要向 EMA 提出沟通交流请求,对于对药品质量和风险有影响的变更,需要和 EMA 开会讨论并请求 SA。

适应性批准相较于传统批准路径更加重视上市后的药品风险控制。目前,欧盟并未针对适应性批准发布专门的药物警戒规定或指南。欧盟在 2012 年实施了新的药物警戒法规 Regulation(EU) No1235/2010 和 Directive 2010/84/EU,并发布了药物警戒法规的实施方案 Commission Implementing Regulation(EU) No 520/2012。新的药物警戒法规授

权 EMA 对上市后药物的持续安全性和有效性评价做出强制规定、对处方进行严格的控制和管理、开展患者登记、定期更新安全报告、实施信号管理、对特定药品开展额外监测等[17]，都为适应性批准药品上市后风险控制提供了法律和技术保障。

3 欧盟适应性批准路径的经验启示

3.1 开展早期对话，听取各利益相关方意见

为了保证各利益相关方意见的长期一致性，欧盟卫生技术评估网络（European Network for Health Technology Assessment，EUnetHTA）创建早期对话工作组（Early Dialogues Working Party，EDWP）。各利益相关方可就临床急需且具有开发潜力的药物展开秘密且不具约束力的早期对话。在早期对话中，各利益相关方会就以下几个方面展开讨论：① 随机对照试验设计和数据收集计划。② EMA 对进入适应性路径的准入要求及各迭代阶段的目标。③ 患者群体尽快接受诊疗的方法。④ 药物首次进入市场后的临床开发途径[12]。利益相关方可对研发计划中的试验方法及临床终点/替代终点的适当性进行讨论，若利益相关方意见达成一致，即可共同商定数据收集计划，相应患者可提前利用药物进行疾病的诊疗，达到尽早让患者接受诊疗的目的。

3.2 真实世界数据作为补充，充实临床证据

所谓真实世界数据（real world data，RWD）是指研究数据来自真实医疗环境，反映真实条件下的患者健康状况[18]。在适应性路径中，RCT 仍被作为获得临床证据的“金标准”，但由于患者数量不足，且无法有效控制患者间历史用药差异及其他并存疾病的存在，EMA 鼓励将真实世界证据（real world evidence，RWE）作为 RCT 的证据补充，进一步充实临床证据的获取[19]。尽管真实世界证据会与标准临床试验中获得的证据有着很大的差异，但通过真实世界数据可以获得药物在现实的实际效果，并降低了实施 RCT 长期监测的成本。此外，在个性化医疗的背景下，与 RCT 相比真实世界数据会提供更多层次的证据信息。因此相应医药企业应积极广泛地收集关于该药的效益/风险相关的真实世界证据作为 RCT 的补充，包括疾病登记册、罕见病的单臂研究、同情使用途径收集的安全性数据等。

3.3 迭代发展证据，逐步扩大适用的患者群体

在开展适应性批准路径最初阶段，医药企业会定义明确的患者群体及小范围的适应证，不是立即以广泛的患者群体为目标开展临床试验设计，而是在整个生命周期内进行多次安全性有效性的评估，并及时获取临床试验数据，重塑药物价值，产生更可靠的证据，逐步扩大适应证，扩大适用的患者群体范围，最终达到全面上市批准、营销授权的目的。在证据迭代发展的过程中，可借助现有生物标记物、替代终点等加速证据的发现，缩短药物研发时间。早在 2008 年，美国休斯敦的安德森癌症中心（M. D. Anderson Cancer Center）乳腺癌定量科学部主任 Don Berry 博士以 I-Spy 2 为名发起了适应性试验，这是最早的适应性试验之一[20]。I-Spy 2 试验的创新点在于其可以通过生物标记物预先识别那些可能对治疗有反应的患者，将乳腺癌Ⅲ期临床试验所需的患者数量从 3 000 人减少到 300 人，并将试验的成功率从 30% 提高到 85%，实现了加速新药研发的目的[21]。

3.4 加强利益相关方协作，避免产生分歧

适应性批准路径在各个环节均需采纳各利益相关方的建议，包括 HTA、医药企业、患者代表、医疗付费者及临床医生等，尤其重视患者在以下几个方面的建议：提前获得诊疗的效益/风险平衡、终点的相关程度、风险管理与处方控制等讨论。在 2014—2016 年开展的适应性批准试点项目中，各个项目的科学建议及平行科学建议中，EMA 多次邀请患者代表参加，充分考量患者代表提出的关于临床试验伦理性和可行性的意见；此外，根据与产品的相关性 EMA 高级治疗委员会（CAT）、EMA 儿科委员会（PDCO）等也会派遣代表参与相关的科学建议与平行科学建议的讨论，以达到最大化灵活应用监管框架的目的；EMA 会与医药企业就适应性批准召开沟通会议，讨论适应性批准研发计划的适用性，以及如何避免重复试验等；同时，同医疗机构代表共同评估作为真实数据来源的现有疾病登记系统的质量，并商讨是否且必须要开发新的疾病登记系统[3]。

3.5 强化风险管理，保障药物的持续安全性

适应性路径尤其强调对药物的效益/风险进行全生命周期的监测与评估，欧盟上市后常用的风险评估方法包括自发报告系统、主动监测系统、比较观察性研究、药品上市后有明确目标的临床研究、药物利用研究。2008 年欧盟委员会启动欧洲药品不良反应计划，该计划通过利用流行病学的研究方法在电子医保档案中对药物的风险/效益进行主动监测，横断面调查、病例对照研究及队列研究等是其常用的研究设计。EMA 出台的许多上市后风险管理措施均取得了显著的效果，保证了药物全生命周期的

安全性及有效性。

4 结论

促进公共健康是现代药品监管的核心，患者希望能够尽早获得药品以解决其未满足的医疗需求，是适应性批准路径发展的核心驱动力。同时，创新临床试验方法的兴起、能够将治疗人群进行细分并在早期阶段进行疾病干预的新兴科学的发展以及真实世界证据支持药物研发与审评的应用等都促使适应性批准从设想变为现实[22]。欧盟作为适应批准路径的先行者，为其他国家/地区实行适应性批准提供了可借鉴的经验和启示。

适应性批准虽然区别于传统的批准路径，但是需要有一定的传统批准路径为基础，特别是有条件批准路径[23]。作为加速药品上市的新方法，在附条件批准、加速审批、同情使用等加速审批完善的基础上再去探索适应性批准；适应性批准路径需要明确其适用的药物范围、建立进入标准和审批路径；利益相关者对话机制、沟通交流机制和风险控制机制对于适应性批准的有效运行不可或缺；早期对话、真实世界的数据、证据迭代、利益协作和风险管理则是构成适应性批准路径的核心要素。

[参 考 文 献]

[1] New Drug Development Paradigms. Adaptive biomedical innovation[EB/OL]. (2010 - 05 - 07)[2021 - 05 - 20]. https://newdigs.mit.edu/programs-projects/adaptive-biomedical-innovation.

[2] European Medicines Agency. European medicines agency and massachusetts institute of technology launch joint project on regulatory science[EB/OL]. (2010 - 11 - 11)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-massachusetts-institute-technology-launch-joint-project-regulatory-science.

[3] European Medicines Agency. Final report on the adaptive pathways pilot[EB/OL]. (2016 - 07 - 28)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-report-adaptive-pathways-pilot_en.pdf.

[4] NICOTERA G, SFERRAZZA G, SERAFINO A, *et al*. The Iterative development of medicines through the European Medicine Agency's adaptive pathway approach[J]. *Front Med*, 2019, 148(6):1 - 10.

[5] ROSANO G, ANKER SD, MARROCCO W, *et al*. Adaptive licensing-a way forward in the approval process of new therapeutic agents in Europe[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184(568):9 - 17.

[6] European Medicines Agency. Adaptive pathways[EB/OL]. (2014 - 06 - 05)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways.

[7] EICHLER H, OYE K, BAIRD LG, *et al*. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(47):57 - 63.

[8] COOPER CJ, KHAN M, NILSSON AS. Adapting drug approval pathways for bacteriophage-based therapeutics[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7(7):178 - 185.

[9] SCHULLER Y, ARENDS M, K? RVER S, *et al*. Adaptive pathway development for Fabry disease: a clinical approach[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 53(9):8 - 13.

[10] European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation[EB/OL]. (2006 - 06 - 25)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation.

[11] World Health Organization. Using health technology assessment for universal health coverage and reimbursement systems[EB/OL]. (2015 - 11 - 02)[2021 - 05 - 20]. https://www.who.int/health-technology-ssessment/HTA_November_meeting_report_Final.pdf? ua = 1.

[12] BOUVY JC, JONSSON P, LONGSON C, *et al*. Health technology assessment in the context of adaptive pathways for medicines in Europe: challenges and opportunities[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016,96(31):69 - 76.

[13] European Medicines Agency. Health technology assessment bodies[EB/OL]. (2008 - 04 - 09)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/health-technology-assessment-bodies.

[14] European Medicines Agency. Payer opinions in context[EB/OL]. (2016 - 12 - 08)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-payer-opinions-context-ad-schuurman_en.pdf.

[15] European Medicines Agency. Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance[EB/OL]. (2020 - 10 - 19)[2021 - 05 - 20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf.

[16] LEYENS L,BRAND A. Early patient access to medicines: Health Technology Assessment bodies need to catch up with new marketing authorization methods[J]. *Public Health Genom*, 2016, 19(3): 187.

[17] 董铎，吴桂枝，程刚. 欧盟新法规下的药物警戒制度简介[J]. 中国药物警戒，2012，9(11)：662 - 665.

[18] 孙鑫，谭婧，唐立，等. 重新认识真实世界研究[J]. 中国循证医学杂志，2017，17(2)：126 - 130.

[19] 石舒原，赵厚宇，周庆欣，等. 真实世界证据与随机对照试验：RCT DUPLICATE 项目方法学介绍[J]. 药物流行病学杂志，2020，29(3)：53 - 60.

[20] CAREY LA, WINTER EP. I-SPY2-toward more rapid progress in breast cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 83 - 84.

[21] CARLSON RH. I-SPY 2 Trial[J]. *Oncol Times*, 2014, 36(10): 25 - 26.

[22] EICHLER H, BAIRD LG, BARKER R, *et al*. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 37(97):117 - 120.

[23] 杨莉，陈玉文，吴迪，等. 新药注册适应性批准路径研究[J]. 中国新药杂志，2021，30(17)：1546 - 1553.

编辑：王宇梅/接受日期：2021 - 08 - 30