·新药述评与论坛·

新药注册适应性批准路径研究

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

[摘要]　适应性批准是基于监管科学理念下前瞻性、灵活地对药品和生物制品进行审评审批的路径。该路径建立在监管机构、患者、医药企业和医疗付费者的新药研发合作伙伴模式之上,兼顾各方利益,尽可能地减少风险,提高效率和效益,加快新药研发和上市批准进程。本文梳理了适应性批准的产生与发展,对适应性批准的原理和设计思想进行了深入分析,并对适应性批准中的风险管理和保障措施进行了探讨,为我国适应性批准路径的构建提供理论和实践参考。

[关键词]　新药;注册;适应性批准;路径
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)17－1546－08

Research on adaptive licensing pathway for new drug registration

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

[**Abstract**]　Adaptive licensing (AL) is a prospectively planned, flexible approach for the regulation of drugs and biologics. AL is based on the stakeholder model of patients, health-care providers, payers, and regulators, seeking maximizing the positive impact of new drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and provide adequate evolving information on benefits and harms, so that better-informed patient-care decisions can be made. This paper reviews the emergence and development of AL, deeply analyzed the principles and design ideas of AL, and discussed the risk management and safeguard measures in AL. This paper will provide theoretical and practical reference for the construction of AL pathway in China.

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

适应性批准(adaptive licensing,AL),又称适应性许可、交错审批、管理进入、自适应批准和渐进式授权等,是一种基于监管科学理念下的前瞻性、灵活地对药品和生物制品进行审评审批的路径。适应性批准路径采用步进式学习方法,通过对采集来的证据进行迭代以降低不确定性风险,在此基础之上进行监管评估和自适应许可。适应性批准的目的是在患者获得及时有效的救助用药的可及性需求和监管机构基于充分和不断发展的风险效益评估证据对药品授予批准的监管需求之间寻求平衡,以实现公众健康利益的最大化。

1　适应性批准的产生及发展

进入21世纪以来,药品市场准入监管面临前所未有的挑战:患者方面要求尽早获得能够挽救生命的药物,解决未满足的医疗需求;医药企业则面临研发压力增大,研发效率低下的困境,迫切需要监管机构能够创造更有利的研发条件;监管机构则在一系列上市后药物因为风险撤市后面临来自公众、社会媒体、医药企业等各方的质疑。在这样的背景下,各国都开始探索更加灵活和科学的新药上市批准路径,以期解决上述矛盾。因此,在传统的批准路径之

[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(GGJJ20181015);辽宁省教育厅科学研究经费项目(2019WFW02)
[作者简介]　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。
[通讯作者]　陈玉文,男,教授,博士生导师,研究方向:医药产业政策与监管科学。E-mail:cywwyc@163.com。

外,美国引入了加速上市(accelerated approval,AA)路径、欧盟引入了条件性上市许可(conditional marketing authorization,CMA)路径等,借助于生物标记物、替代终点等技术对临床试验设计进行改革和创新,让药品能够提前用于医疗需求未得到满足的严重疾病。

虽然上述路径实施以来发挥了积极的效果,但是以上路径适用的范围有限,主要针对的是具有强烈临床需求、应对公共卫生危机紧急情况和严重危及生命的疾病的治疗药物,同时在医疗费用支付、患者利益保障等方面具有局限性。因此,适应性批准路径逐渐被各国提出并实施。该路径建立在监管机构、患者、医药企业和医疗付费者的新药研发合作伙伴模式之上,兼顾各方利益,尽可能地减少风险,提高效率和效益,加快新药研发和上市批准进程。同时适应性批准路径适用的药品范围会更广。表 1 依照时间序列梳理了各国关于适应性批准路径的相关提案或建议。

表 1 各国关于适应性批准路径的相关提案或建议

年份	机构	提案/建议	相关内容
2005	加拿大卫生部	Progressive Licensing Project	建立全生命周期的,基于证据的许可路径;设立持续性许可的标准;明确审评时限、证据更新机制等
2006	美国国家科学院	Future of Drug Safety	在整个生命周期内积极评估药物的效用;上市后的评估引入公私合作伙伴模式;全方位的药品不良反应报告;开展流行病学评价;上市后的持续性安全性和有效性报告;5 年的再评价期
2010	欧洲医药管理局	Road Map to 2015	在条件性上市许可之外设立交错审批路径;初次许可建立在严格筛选的试验人群的证据上,随着实际证据的扩大和可获得,对许可进行变更或修订;适应性批准并不降低对证据的要求
2011	新加坡健康科学局	Biomedical Innovation's NEW Drug ParadIGmS	针对特定的创新药物设立适应性批准路径,使患者在不违背安全性原则的前提下尽早获得药品;该路径建立在对药物临床数据的持续主动监测下,通过前瞻性设计不断累积证据
2019	美国众议院	Promising Pathway Act	FDA 应针对用于治疗、预防或诊断严重或危及生命的疾病的药物建立一个滚动的、实时的、优先的审查途径;基于实质性的安全性证据和早期的积极的有效性证据基础之上,FDA 为符合条件的药品颁发临时性许可

EMA 在 2014 年 3 月 19 日面向生物医药公司正式推出适应性批准试点项目[1]。加拿大在 2012 年提出的《罕用药框架》中提出首先在罕用药上市许可中引入适应性批准路径。新加坡健康管理局被授权发放适应性许可,并且在证据标准认定、药品监测、许可条件和范围方面享有充分的自由裁量权。美国 FDA 于 2010 年发布《药品和生物制品的适应性临床试验设计行业指南草案》,2019 年 11 月发布《药品和生物制品的适应性临床试验设计最终指南》[2],但是还未颁发过适应性许可。由于适应性批准项目的实施需要协调多方利益,对现有审批流程进行重新设计,并且引入新的审评工具,因此总体上,适应性批准目前在很多国家仍然处于设计阶段。

2 适应性批准的原理和设计思想

传统的审批范式下,新药通过批准的那一"神奇时刻"将药品分为 2 个不同的阶段:上市前和上市后。上市前严格控制试验入组、排除标准和其他条件,并进行随机化分组,开展随机临床对照试验(RCT)获取药物的安全性和有效性证据。一旦批准上市,用药人群迅速扩大,在混杂人群中搜集药物的安全性和有效性证据。由于 RCT 的试验结果来自于严格筛选的试验人群和有限的样本量及较短的随访时间,这就导致 RCT 的研究结论无法完全外推于临床实际应用;二是对于某些疾病领域,如某些缺乏有效治疗措施的罕见病和危及生命的重大疾病,传统 RCT 难以实施;三是传统 RCT 需要高昂的时间成本。而上市后的用药人群存在的共病现象、多药治疗、依从性差和长期暴露都会影响证据的可靠性。适应性批准则是通过步进式学习方法,替代传统审批范式下上市前和上市后的两阶段批准模式,将审批扩展为三阶段或多阶段,以降低不确定性风险。同时,除了 RCT 证据以外,非随机的观察性研究数据和真实世界的数据都纳入审评审批的证据范围。

2.1 适应性批准和传统批准的区别

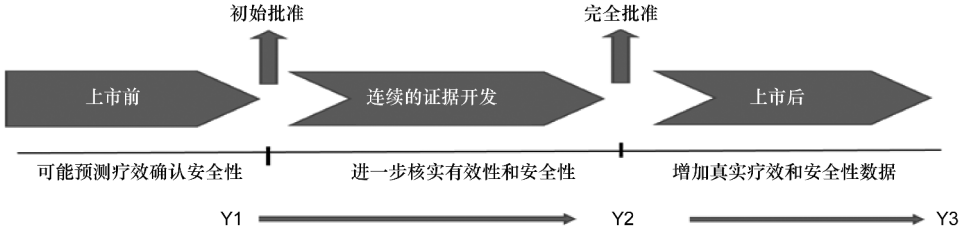
与传统的药品批准模式相比,适应性批准在受试人群选择、证据采集方法和药物使用限制等方面都有所区别。见表 2。

表 2 适应性批准和传统批准的区别

项目	传统批准	适应性批准
管理模式	划分为上市前和上市后两阶段,新药通过批准那一刻完成转换。上市前监管较为严格,上市后则相对宽松	审批扩展为三阶段或多阶段,新药获得初始许可之后仍需持续搜集其安全性和有效性证据,并且基于采集来的证据重复进行“学习-确认-再许可”。决策者在药物开发的早期就需对新药许可、医疗费用报销、临床实践的应用以及治疗结果的监测等事项进行综合规划
证据支持	更加看重批准前监管。对上市前的药物安全性和有效性证据的等级要求较高,特别强调证据的预测功能	重视批准后监管,通过登记注册、电子医疗记录、上市后研究、控制混杂等方法对上市后的药品安全性和有效性数据进行持续监测,强调证据的预警功能
证据采集	RCT 一般被认为是评价药物安全性和有效性的金标准,并为药物临床研究普遍采用	综合运用多种证据,包括 RCT 证据、非随机的观察性研究证据和真实世界的证据等。特别是真实世界的证据对于初始许可之后的再许可具有重要的意义
受试人群	先探寻药物在广泛人群(普通人群)身上应用的风险效益,再进行特殊人群的药物应用研究	先探寻药物在特定人群中应用的积极的风险效益结果,通过继续开展临床试验和研究搜集新的证据,逐步扩大药物的适用群体
研发导向	药物研发以通过上市注册为首要目的	药物研发以满足患者的用药可及性为主要目的
使用限制	医生允许超说明书用药,而无需证据支持	严格限定用药人群,超说明书用药行为受到限制

2.2 适应性批准的路径

在适应性批准路径下,上市前的临床试验可以选取少量的受试者开展小规模 RCT。如果药物适应证面向的是一些罕见疾病,符合条件的受试人群很难招募,则可以考虑开展非随机、安慰剂对照、双盲设计的小样本关键性试验[3]。基于以上有限证据,药品监管机构可以发放初始批准(initial approval),同时上市许可持有人要承诺继续开展确证性的研究进一步完善已批准适应证的临床证据,并且申请人基于产品研发计划可以继续开展适应证扩大的研究。通过初始批准的药物将在受监控的环境下分发给特定的患者人群,这些患者人群通常需要进行注册。接受治疗的患者还需要签署知情同意,充分被告知药物的高不确定性风险。由于受到严格的处方限制,接受治疗的患者数量将会呈现缓慢上升趋势。接受治疗的患者将会被纳入新的 RCT 或者观察性研究试验。但是在很多情况下,初始许可一旦获得,开展 RCT 的难度会增大,因为很多患者不愿意被分入控制组。所以只有在极少数情况下,RCT 才可行,大部分迭代证据的生成来自观察性研究,从而产生来自真实世界的数据。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。适应性批准路径见图 1。



Y1,Y2,Y3 代表不断扩大的适应证人群

图 1 适应性批准路径

2.3 适应性批准的设计思想

现代医学已经进入“精准医疗”时代,推动药物研发从“重磅炸弹”(blockbuster)时代迈入“利基炸弹”(nichebuster)时代。因此,适应性批准的设计因具体产品和治疗领域的不同而各异。以下选取几个常见的适应性批准适用的药品类别及其设计特点进

行阐述。

2.3.1 使用替代终点加速评价疗效 替代终点(surrogate endpoint)是指用于间接反映临床获益的终点指标,可以是实验室检查项目、放射影像学、体征或其他指标,其本身并不衡量临床获益,但可以预测临床获益。传统的药物疗效评价一直是以临床终点指标进行评价的,是最可靠的终点指标。临床终点是指反映患者感觉、功能或生存状态的临床特点会变化的观测与评级指标,例如存活率、严重疾病发生率或症状缓解率等[4]。但是大部分临床终点指标评价需要的时间长、样本量大、研究成本高,有的还存在医学伦理风险,导致临床终点指标的观测存在困难或不合理。当临床终点指标不可行,或者需要加速临床获益评价的进程时,就会选择替代终点指标。

替代终点已经在美国 AA 上市路径和欧盟 CMA 上市路径中得到了广泛应用。同样,替代终点也可以应用于初始批准的发放。但是替代终点并不能都达到理想地预测疾病和临床终点的目标。FDA 将基于风险将替代终点分为 3 类:经过验证的替代终点、可能有效的替代终点和候选的替代终点。纳入 AA,CMA 和适应性批准路径的通常都是第二类替代终点[5]。这类替代终点并不能反映药品的整体的风险和效益,这些局限性要求在获得初始批准后,需要继续对药品进行持续评估,直至达到临床终点,才能获得完全批准。因此,使用替代终点进行适应性批准通常针对的是严重危及生命,且无有效治疗方案的药物的开发。

2.3.2 运用富集设计识别有效性分析的亚组 富集(是指在临床试验中根据受试者的某些特征,如人口学、病理生理学、组织学、基因组和蛋白质组学等)前瞻性地精准定义从试验药物中获益最大化的目标人群[6]。富集设计的主要目的在于及早发现具有可能获益的特征因素的优势人群,针对这些具有特异性的患者人群开展研究,尽快获得有效性数据,同时使得获益可能性较少的患者避免暴露在不必要的安全性风险之中[7]。这样可以减少不获益人群对整体获益的稀释,使药物在相对小样本量的特定人群中的有效性更容易显现,提高临床试验效率、缩短临床试验周期,并且降低新药研发成本。

基于富集设计的临床试验取得的积极结果可以作为证据支持获得初始批准,同时需要许可持有人对非富集人群的后续研究做出承诺。初始批准后的药物在使用中需要受到严格的监管:在药品的说明书和标签上需标明“初始批准”字样,并且在适应证部分明确定义适应人群;严禁面向普通患者人群发布初始批准的药物的广告;通过注册或电子医疗记录监测用药人群的获益和风险数据;对开具处方的医生实行处方权资格准入、禁止医生进行超说明书用药,并要实行密切的患者随访和跟踪调查等。

此外,在初始批准的药品使用的同时,可以在不同的更广泛的亚组人群中平行开展 RCT 研究,RCT 可以采取安慰剂对照或阳性对照的方式开展。如果试验结果是显著,或者从真实使用人群中获得的观察性研究结果是积极的,就可以扩大逐步适应人群,放宽处方限制,直至获得完全许可。基于富集设计的适应性批准主要应用于抗肿瘤、肥胖、糖尿病、免疫性疾病和心血管等领域。传统批准路径和适应性批准路径患者数量变化见图 2。

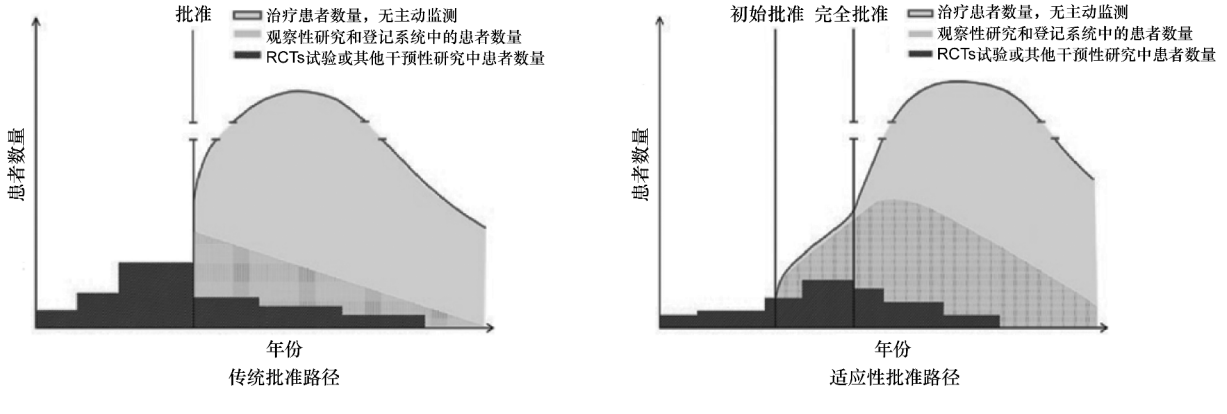


图 2 传统批准路径和适应性批准路径患者数量变化

2.3.3 通过实用性临床试验提高 RCT 的外部真实性 常规的 RCT 设计有严格的入选排除标准和研究流程,在研究中对合并用药等均有明确的限制和规定,具有较高的内部真实性和准确性,但是一旦药物被批准后进入到真实世界中,由于临床中的实际患者和入组试验患者存在较大的差距,导致临床医生常会发现 RCT 研究中得到的研究结果在临床实践中难以重现,造成 RCT 的外推性较差。

1967 年法国 2 位统计学家 Schwartz 和 Lellouch 提出将 RCT 分为解释性 RCT(exploratory randomized controlled trial,eRCT)和实用性 RCT(pragmatic randomized controlled trial,pRCT)。其中,eRCT 通过控制除干预措施之外的所有变量来达到最大化内部准确度,目的是评价某种干预措施在理想的、严格控制环境下的效力,可以为药物上市前效力评价提供最佳证据。pRCT 则是在真实临床医疗环境下,采用随机、对照的方式,比较不同干预措施的治疗结果,目的是衡量某治疗方法在常规临床实践中的疗效[8],追求最大程度的外部准确度以使结果具有外推性[9]。pRCT 可以为药物上市前效力评价提供最佳证据。pRCT 通常选择在常规医疗机构开展,选择真实世界中的医疗患者为研究对象。为保证统计分析具有足够的检验效能,pRCT 所需样本量相对较大。同时 pRCT 的干预措施较为灵活和可变,通常以常规治疗、标准治疗或公认有效的治疗措施为对照,且需要对患者开展长期随访。对于一些真实世界效果不确定的药物,比如说最典型的中医药,pRCT 具有非常重要的意义。一些中医药在临床使用时常常存在复合干预,运用 pRCT 可以对这种复合干预作出整体评价。在适应性批准中,可以依据 eRCT 获得初始批准,随后根据 pRCT 的证据发放完全许可。

2.3.4 采用非劣效阳性设计识别创新药 临床验证大致可以分为以下 3 种类型:优效性设计、等效性设计和非劣效设计。这三者的区别在于研究者期望新药的疗效是优于、等于还是不劣于标准治疗药物。通常,理想的选择是优效试验。优效试验主要通过与安慰剂治疗的对比,验证试验药物的疗效优于安慰剂治疗,充分展现药物的有效性。但是 ICH E10 指出,如果已知可用的治疗可以预防研究人群的死亡或不可逆转的发病等严重危害,则通常不宜使用安慰剂对照[10]。因为,出于伦理方面的考虑,当有标准治疗药时,使用安慰剂作为对照被认为是不道德的[11]。此时则需要开展阳性对照研究,验证目的则不再是试验药物的疗效优于对照治疗,而是不逊于对照治疗。这时所采用的设计方式则为等效性或非劣效性研究设计。因此对于已经拥有了治疗研究疾病的有效方法,且患者病情急迫的情况下治疗药物可以选择非劣效设计。另外,当比标准治疗药物相比更优效的药物难以实现,研究者将目标转向了与标准治疗药相比,不良反应更少、使用更加方便灵活、价格更便宜等药物开发时,非劣效试验也是药物临床试验的方法选择。

但是,与优效试验相比,非劣效试验设计复杂,是建立在难以验证的假设之上的,结果不如优效试验可信,并且面临固有偏倚风险,因此可能会导致高估试验药的真实疗效。所以对于使用非劣效阳性设计的药物可以颁发初始批准,并且患者应该被告知药物存在的不确定性风险。随后通过观察性数据的支持发放完全批准。

2.3.5 适应性批准的总体设计思想 适应性批准应该密切结合药物研发的目的以及药物的特点进行设计,每一条具体的适应性批注路径都不相同。例如糖尿病药物存在的一个最大问题就是不良事件对患者的损伤很大,因此发现不良事件,特别是罕见的不良事件是糖尿病研发的一个主要目的。而 RCT 由于有限的样本量和较短的随访时间对罕见不良事件的探测不足,因此对于这类药物可以基于有效性研究试验发放初始许可,随后结合真实世界的数据在混杂人群中进一步识别罕见不良事件,并发放完全批准。

3 适应性批准中的风险管理

基于风险理念的药品研发与审评的科学管理体系的构建,是现代药品注册的突出特点。适应性批准在实施的过程中应该始终采用灵活的风险管理措施,对适应性批准过程中产生的风险信息实行良好的沟通、标识、控制和监测。

3.1 风险沟通

获得初始批准的药物由于建立在有限的药物安全性和有效性证据之上,因此属于风险较高的药物。适应性批准涉及监管机构、患者、医药企业、医疗付费者和学术机构等众多利益相关者,所以一个适应性批准项目应该在发起之初就应该在申请人、监管机构和付费者之间达成共识,特别是让医疗付费者在知晓药物风险的前提下提供医疗费用服务。同时,对于使用药物的患者需要开展良好的风险沟通,

与患者签署知情同意书,充分告知患者药物存在的风险和当下的风险效益评估结果,保证患者基于自愿参加适应性批准项目。

3.2 目标人群和特殊标识管理

通过适应性批准上市的药物应该在药品标签或说明书上标明“初始批准”、“后续批准”或“完全批准”的字样,并在标签上对适应人群进行限定和说明。从“初始批准”到“后续批准”,再到“完全批准”,药物适应人群逐步扩大,同时患者的风险意愿也依次递减。

3.3 处方限制和药物治疗管理

对于通过适应性批准上市的药物,需要执行严格的处方管理措施,包括对开具处方的医师和调配处方的药师都要进行资格认定,对初始批准的药物要实施严格的用药监控,严禁超说明的用药行为。同时对于适应性批准药物实行药物治疗管理。药物治疗管理起源于美国,是通过一系列服务提高患者用药依从性,及时发现用药问题,加强患者的自我用药管理,提高收益产出的新型药学服务模式[12]。药物治疗管理包括 5 个核心元素:药物治疗回顾(medication therapy review,MTR)、个人药物记录(personal medication record,PMR),药物相关活动计划(medication related action plan,MAP),干预和/或建议咨询医疗服务人员(intervention and/or referral)以及文档记录和随访(documentation and follow-up)[13]。通过处方限制和药物治疗管理降低药物在使用过程中的风险。

3.4 持续的风险效益评估

适应性批准的一个主要特点就是贯穿全生命周期的风险效益评估。在传统的批准模式下,风险效益评估证据主要来自上市前的临床试验,上市后非试验患者的药品使用数据对风险效益评价证据并没有显著的贡献。而适应性批准通过对风险效益的持续评估不断修正批准状态,大部分证据都是来自真实的患者使用数据。因此,相对于传统批准,适应性批准的风险效益证据来源更加广泛,不仅包括 RCT,还包括基于实用性临床试验、组群随机试验、扩展队列试验的试验数据和基于卫生信息系统、医保系统、疾病登记系统等的观察性研究数据,以及哨点监测和不良反应报告系统等主动和被动监测体系。持续的风险效益评价的主要目的就是降低药品的不确定性风险,因此,依据先进的信息技术解决适应性批准各方利益相关者之间的连接和信息交流至关重要。

4 适应性批准的保障措施

适应性批准在具体实施的过程中会面临一些风险与挑战,例如适应性批准打破了传统的上市前和上市后“两阶段审批”模式,而是扩展为“三阶段”或“多阶段”审批,需要对现有的审批模式进行重构;适应性批准建立在监管机构、患者、医药企业和医疗付费者的新药研发合作伙伴模式之上,但是这几方的利益诉求并不完全一致,因此需要一个独立的沟通平台介入;适应性批准带来的一个不容忽略的问题就是适应性批准药物的知识产权保护:现有的药品知识产权保护制度,例如专利期延长和行政保护在适应性批准药物的适用上会存在一些争议,因此,有必要对适应性批准药物的知识产权保护问题进行深入探讨;适应性批准药物需要在批准之后持续开展上市后的试验研究,继续搜集风险效益证据。如何确保批准后的研究按照要求开展需要相应的制度作保障;适应性批准从设想落地到实施离不开新技术的发展和应用,强大的技术支持不可或缺。因此,适应性批准制度的需要建立从法律、政策、组织和技术 4 个方面建立相应的保障措施。

4.1 法律保障

美国在 2016 年颁布的《21 世纪治愈法案》可以看作是推动美国药品审评审批程序改革的一项重要法案,该法案明确 FDA 在药品审评时接受患者体验数据,强化生物标记物、动物模型、临床结局等药物开发工具在特定使用背景下有效性的认定,创新适应性临床试验设计,建立有限患者抗菌药(LPAD)审批通道,优化 Medicare,Medicaid 项目[14]。同时美国早在 2007 年的《食品药品监管修正案》(FDAAA)里面就规定了:通过“风险评估与降低策略”(risk evaluation and mitigation strategy,REMS)对药品的风险进行持续性评价、将继续开展上市后安全性和有效性评价研究作为颁发新药许可的前置条件、同时还授权 FDA 对一些特殊药品实施专有标签管理、并及时通过修改说明书来对药品的适用范围进行修正。欧盟在 2012 年实施了新的药物警戒法规 Regulation(EU)No1235/2010 和 Directive2010/84/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作出强制规定、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[15]。以上法规都为适应性批准路径的实施提供了法律支持。

4.2 政策保障

对于适应性批准来讲最重要的2项政策支持是沟通交流和研发激励。

EMA于2014年3月—2016年8月开展了适应性批准试点项目,所有申请试点的项目都可以与EMA开展面对面的会议,并要求EMA就适应性批准的开展提出平行建议。同时,EMA通过召开研讨会的方式从研发早期就对适应性批准项目进行介入,与利益相关方合作,积极主动规划获取证据的最佳方式和生成证据的最佳工具。同时,有意愿采取适应性批准路径的医药企业可以向EMA提交建议书,EMA将通过研讨会的方式与利益相关方交流。

通过适应性批准上市的药物在知识产权方面会面临一些问题。例如对于药品而言,最重要的2项知识产权保护制度是专利期延长和市场独占。这2项知识产权保护都以药品批准上市之日作为保护的起点。但是适应性批准的药物可能会有2个或更多个批准入口,从哪个时间点开展保护,如何保护是值得思考的问题。美国、欧盟、日本、加拿大等国家为了促进儿科用药、罕见病药物的研发,针对这2类药物设立了专门的市场独占保护。可以考虑为适应性批准药物设立专门的市场独占保护。另外,也可以引入税收减免、专项资金支持、优先审评等其他激励措施。

4.3 组织保障

欧盟依托麻省理工学院(MIT)的新药开发模式项目(new drug development paradIGmS,NEWDIGS)为适应性批准提供"安全港环境"。适应性批准涉及医药企业、监管机构、医疗付费者、学术研究人员和患者多方利益群体,所有这些利益相关者都在一个动态的社会、政治和经济环境中运作,每个利益相关者的利益诉求方向并不完全一致,不同的行动方向会损害集体统一利益的形成。NEWDIGS通过将不同的利益相关者聚集在一个安全的环境中,并利用MIT在系统工程方面的专业知识,能够提供信息并实现有意义的高影响力的变革,实现适应性批准所需的技术、政策和人员的协调发展[16]。

4.4 技术保障

适应性批准与其他批准路径的显著区别就在于证据标准,证据标准的发展主要依赖于新型的研发工具和创新的临床试验方法,包括生物标志物、替代终点、前瞻性药物安全监控证据、早期临床试验证据、富集设计证据、实用性临床试验证据、非劣效临床试验证据、扩展队列证据、动物法则证据、无缝设计证据、计算机建模与模拟证据、真实世界的证据等。因此,各国的适应性批准路径的发展离不开持续的技术支持做保障。

5 结论与启示

我国在《"健康中国2030"规划纲要》中提出:深化药品审评审批制度改革、加快创新药和临床急需药的审评审批。2017年国办发布实施《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,标志着我国药品审评审批制度真正进入了实质性改革阶段。2019年新的《药品管理法》颁布实施,其中第26条提出:对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的,可以附条件批准,并在药品注册证书中载明相关事项。2020年7月,新的《药品注册管理办法》正式实施,在第4章中明确了我国的药品加快上市注册程序,特别是在第63~67条对附条件批准程序做出了详细规定。我国附条件批准程序的建立可以看作是为适应性批准程序的设计和实施提供了一定的制度基础。同时,我国在新的《药品注册管理办法》颁布之后相继出台了一系列技术指南,包括《药物临床试验适应性设计指导原则(征求意见稿)》、《药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿)》、《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿)》、《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》等,这些技术指南说明我国正在探索和实施灵活的、科学的药品风险效益评估证据,也为适应性批准的设计和实施提供了一定的技术保障。

患者和社会公众对疾病过程的理解和药品风险理念的进步、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为适应性批准从设想变为现实提供了驱动[17],适应性批准必然是未来药品注册制度改革的一个重要方向。美国、欧盟、加拿大等国家在积极推进本国适应性批准落地过程中,也充分强调了出于跨国研发和注册的需要,适应性批准需要建立国际统一的标准和实施路径。药品注册的国际化和标准化是现代药品注册制度的显著特点,在全球注册协

调的背景下,尽早开展我国新药适应性批准路径的研究和设计具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project [EB/OL]. (2014-03-19)[2020-12-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp? curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002046.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 > (2014).

[2] 衡明莉,王北琪,王骏. 对美国 FDA 适应性设计指导原则的介绍[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(12):1316-1320.

[3] 白桦,张抒扬. 有关促进国内罕见病药物临床试验的几点建议[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(9):679-684.

[4] 刘炳林. 药物临床试验中有效性指标的分类[J]. 中国新药杂志,2016,25(10):1103-1107.

[5] 孙宇昕,魏芬芳,杨悦. 美国 FDA 药品审评中替代终点开发与应用[J]. 中国药学杂志,2017,52(5):414-419.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿)[S]. 2020.

[7] 杨志敏,李宁,高晨燕,等. 富集设计的理论与方法及其在新药临床开发中的应用[J]. 中国新药杂志,2014,23(8):915-920,947.

[8] ROLAND M, TORGERSON DJ. What are pragmatic trials[J]? *BMJ*, 1998,316(7127): 285.

[9] SINGH J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [J]. *J Pharmacol Pharmacother*,2015, 6(3):185-187.

[11] KESHAV BS. Non-inferiority and equivalence trials: Need for a standardized process[J]. *Perspect Clin Res*,2011, 2(4):115-118.

[12] 毛静怡,柳丽丽,潘永卉. 美国药物治疗管理对我国药学服务的启示[J]. 现代药物与临床,2017,32(10):2031-2035.

[13] Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0)[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2008, 48(3):341-353.

[14] 杨悦.《21 世纪治愈法案》[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018:5-7.

[15] 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.

[16] MIT. About MIT NEWDIGS[EB/OL]. (2020-10-23)[2020-12-23]. http://newdigs.mit.edu/about.

[17] EICHLER HG, 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, 97(3):234-246.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-05-05