药学管理与信息

欧盟和美国的平行科学建议制度对我国沟通交流制度的启示

Implications of the EMA-FDA Parallel Scientific Advice for China Communication System

张思瑶，梁　毅*

（中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198）

ZHANG Siyao, LIANG Yi*

(*School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：平行科学建议是科学建议制度中欧洲 EMA- 美国 FDA 联合平行审评的一种特殊途径，目前试点范围已经扩大到“复杂仿制药”。因此，研究 EMA 和 FDA 平行科学建议制度的具体合作模式，对我国完善复杂仿制药的沟通交流制度有较大的借鉴意义。文章深入探究复杂仿制药平行科学建议制度的运行方式，以及该制度下药品监管机构与企业的沟通模式，具体分析了我国复杂仿制药沟通交流制度可进一步完善的方向，如明确复杂仿制药定义、发布相关产品指南、加强与他国药品监管机构的合作协议等，对我国在沟通交流这一基本药品注册管理制度下如何推进药品监管与国际接轨提出了合理建议。

关键词：平行科学建议；科学建议；复杂仿制药

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)08-1259-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.017

随着药物开发的全球化，越来越多的制药企业在国际上寻求机会，药品监管机构也更积极主动地参与到产品开发的早期工作中。2021 年 9 月 15 日，欧洲 EMA 和美国 FDA 建立了一个试点项目[1]，其内容是为向 EMA 提出“复杂仿制药”[2] 上市许可申请（Marketing Authorisation Application，MAA）和向 FDA 提出“复杂仿制药”[3] 简化新药申请（Abbreviated New Drug Applications，ANDA）的申请人提供平行科学建议（parallel scientific advice，PSA）。在 PSA 制度下，药品监管机构的专家可在药品开发阶段，与申请人就关键问题进行科学讨论。其目的是在产品生命周期的早期增加对话，加深申请人对监管决策的理解，优化开发并避免进行不必要的测试[4]。

PSA 是科学建议的一条特殊路径，当申请人认为关于产品开发的问题同时涉及 EMA 和 FDA 时，可随时申请执行 PSA。EMA 和 FDA 之间会先进行讨论，然后开展机构与申请人之间的三方联合讨论。最终各机构仍将按照通常的科学建议程序对申请人的开发问题提出自己的科学建议。

目前，EMA 的“复杂仿制药”要求是“如果药品不属于第 2(b) 款规定的仿制药产品的定义范围，或不能通过生物利用度研究证明生物等效性，或如果活性物质、治疗适应证、强度、药物形式或给药途径相对于参比制剂发生变化，应提供适当的临床前试验或临床试验的结果[2]。”FDA 定义的“复杂仿制药”包括以下 3 种：①具有复杂的活性成分、制剂、递送途径或剂型的产品；②复杂的药械组合产品；③批准途径或可能的替代方法复杂或不确定的其他产品[3]。尽管对于复杂仿制药的定义不同，但比较 2017 至 2020 年 FDA 和 EMA 对同一申请人提交的仿制药上市申请，发现决策结果具有高度的

收稿日期：2023-05-26

作者简介：张思瑶(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：管理药学。

通信作者：梁　毅(1964—)，男，教授，ICH 政策研究中心副主任，从事医药产品国内外注册、生产、质量监督和质量认证、风险管控、药物警戒的研究。

E-mail：ly606@sohu.com

一致性[5]。因此，FDA 与 EMA 达成共识，就复杂仿制药开发适用 PSA 程序，以推进全球性药物的开发。

文章研究了 FDA-EMA 的 PSA 制度，对完善我国复杂仿制药的沟通交流制度，以及加强我国药品监管机构的国际交流合作具有借鉴意义。

1　PSA 程序的主要内容

1.1　申请人自愿申请，FDA 或 EMA 有权拒绝

PSA 程序是自愿的，申请人可以在药物开发的任何阶段向 FDA 或 EMA 申请，在特殊情况下，EMA 或 FDA 也可以与申请人合作启动 PSA[6]。申请人提出 PSA 请求并不能保证 PSA 程序开展，EMA 或 FDA 有权拒绝请求。若 2 个机构均未批准申请人的 PSA 请求，申请人可分别向 2 个机构申请科学建议，或同时向 2 个机构申请咨询建议[7]。

1.2　开展 PSA 时 FDA 与 EMA 间的联络机构

申请人向 FDA 提出 PSA 申请后，根据药物的类别分配监管机构，FDA 的药物评价和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research，CDER）负责审查新药、仿制药和非处方药，其下设的仿制药办公室（Office of Generic Drugs，OGD）负责复杂仿制药的评估和开发，并为其提供科学建议。

EMA 的人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）负责上市前药品评估，其下设的科学咨询工作组（Scientific Advice Working Party，SAWP）为包括复杂仿制药在内的人用药品提供科学建议。因此，PSA 是由 FDA 的 CDER 与 EMA 的 SAWP 负责联络并开展实施的。

1.3　PSA 程序时间轴

PSA 程序可分为 PSA 会议请求、会议筹备与进行、会议后机构答复 3 个阶段。第 1 阶段，申请人向 EMA 或 FDA 提出 PSA 请求。第 2 阶段，EMA 或 FDA 评估资料包，机构间进行预备性双边会议并向另一机构发送初步答复，然后与申请人进行三方会议。第 3 阶段，EMA 和 FDA 向申请人传达书面回复[7]。2 个机构目前确定的 PSA 时间轴（图 1）并没有很大的不同[7]。

1.4　PSA 的讨论内容

1.4.1　EMA 规定的 PSA 讨论内容

EMA 规定 PSA 期间可能涉及的问题[8]与科学建议的范围相同，包括以下 5 个方面。①质量方面，

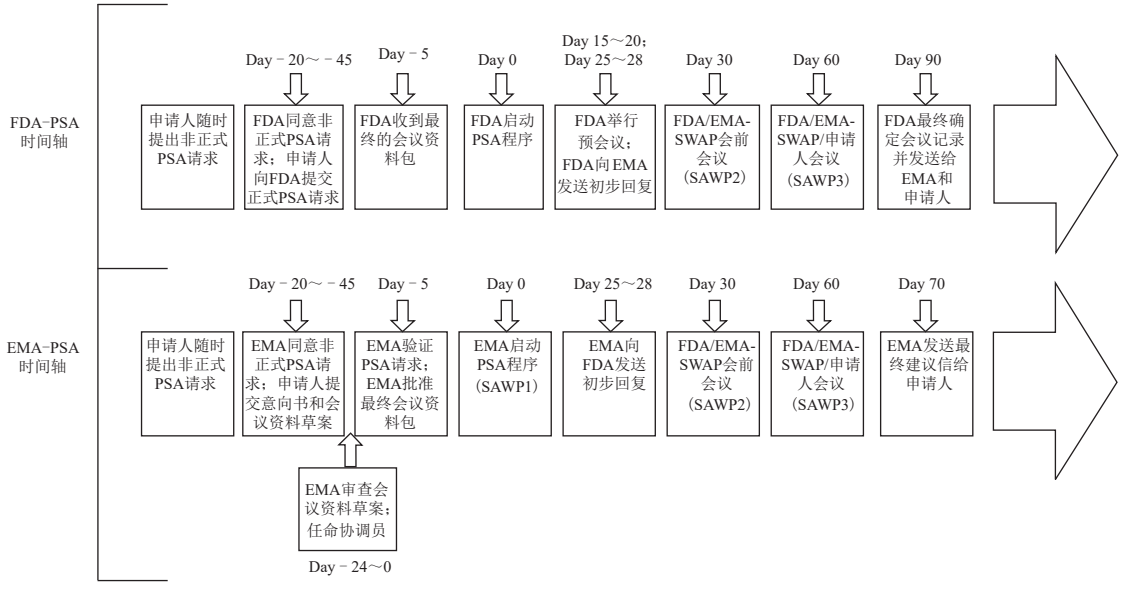


图 1　FDA 和 EMA 的 PSA 程序时间轴

Fig.1　The PSA Procedure Timelines of FDA and EMA

包括药物的生产、化学、制药和生物测试。②非临床方面，包括显示药物在实验室中的毒理学和药理学试验。③临床方面，包括对患者或健康志愿者研究的适当性和终点选择的评价，即评估研究中的效果、授权后的活动。④方法，包括统计测试、数据分析、建模模拟等。⑤整体发展战略（例如，附条件的上市授权、仿制药的衔接战略、安全数据库）、维护指定罕用药的重大利益以及儿科发展。

1.4.2 FDA 规定的 PSA 讨论内容

FDA 和 EMA 共同指出，申请人在申请 PSA 前应与 FDA 进行 pre-IND 会议或申请 IND [9]。因此，FDA 规定的申请人寻求 PSA 的问题范围与申请 IND 会议相同，包括但不限于以下 7 个方面。①监管方面，包括专利名申请，延期或豁免特定研究，以及 FDA 其他中心有关的药物开发计划（如组合产品，涉及器械与放射健康中心）。②临床或统计方面，包括与安慰剂相比支持有效性的，或与对照药相比证实为非劣性的临床试验计划，结果和终点的正确性，试验规模、富集设计的有关问题等。③安全性方面，包括非临床研究或早期临床研究已发现的安全性问题，免疫原性问题，总体安全性数据的充分性，与特殊人群有关的问题，上市后药物警戒计划、风险评估和控制策略，人为因素研究计划，潜在药物滥用风险评价等。④临床药理学和药动学方面，包括剂量选择、适用人群、特定人群用药，以及药物相互作用的有关问题。⑤非临床药理学、药动学和毒理学方面，包括基因毒性、生殖毒性、致癌性，以及作用机制等。⑥产品质量方面，包括相似性评价、货架期和稳定性研究、递药系统、工厂 GMP 符合性，以及临床试验批和商业批可比性的有关问题等。⑦儿科试验方面，包括儿科试验的开发计划、剂量设定的有关问题等。

EMA 与 FDA 对科学建议期间可能涉及问题的要求有相同也有区别，当申请人申请 PSA 时，需同时符合 2 个机构对讨论范围的要求。

1.5 科学建议不具有法律效力

PSA 只是 1 种将 2 个或多个监管机构同时带到谈判桌上的机制，它并不能保证监管机构建议及结论的一致性，也不能代替合理的科学规划，更不意味着上市授权程序的结束，科学建议不具有法律约束力。

2 EMA-FDA 的 PSA 制度对我国完善复杂仿制药沟通交流制度的启示

根据国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）于 2018 年颁布的《药品研发与技术审评沟通交流管理办法》（以下称“《办法》”）[10]，沟通交流会议适用于创新药物、改良型新药、生物类似药、复杂仿制药以及一致性评价品种等研发过程和注册申请中的沟通、交流。《办法》中规定，申请人对于复杂仿制药品种的重大研发问题，可提出Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类沟通交流会议申请。其中Ⅰ类会议系指为解决药物临床试验过程中遇到的重大安全性问题和突破性治疗药物研发过程中的重大技术问题而召开的会议。Ⅱ类会议系指为药物在研发关键阶段而召开的会议，主要包括新药临床试验申请前会议、新药Ⅱ期临床试验结束 / Ⅲ期临床试验启动前会议、新药上市申请前会议、风险评估和控制会议。Ⅲ类会议系指除Ⅰ类和Ⅱ类会议之外的其他会议。

自《办法》实施以来，CDE 通过有效的沟通交流，及时为申请人解决了审评过程中的相关难题，有力促进了药品的审评工作，但随着我国医药产业研发水平不断提高，复杂仿制药的申报数量迅速增加，导致我国现行的沟通交流制度“交流时间有限、交流结果难以保证科学性、严谨性”等缺点被放大。通过对上述欧盟和美国 PSA 制度的研究，可探索我国在复杂仿制药的沟通交流制度中可采取的措施。

2.1 明确复杂仿制药定义，发布相关产品指南

EMA 和 FDA 的相关法律和法规中都明确了复杂仿制药的定义和要求，并建立了复杂仿制药的 PSA 试点计划，将复杂仿制药的科学建议程序独立出来。这表明美国和欧盟都有意积极引导仿制药开发商对缺乏竞争的复杂仿制药进行研发和申报。

此外，为了支持仿制药的研发和申报，FDA 每季度都会发布特定产品指南（product-specific guidelines，PSG），包括复杂仿制药产品的 PSG。

PSG 描述了 FDA 目前对如何开发特定参比药物的期望，以及特定仿制药审批所需的、最合适的方法和证据[11]，并在保证 FDA 的科学性和质量高标准的同时，促使药物开发商更容易、更有效地将仿制药推向市场。PSG 在《联邦公报》和 FDA 网站均有公布[12]。

目前，我国仍缺乏对复杂仿制药的定义或产品指南，无法促进并引导相关产品的研发和申报。因此，我国可通过明确复杂仿制药定义、发布产品指南，来提高申请人的研发效率，缩短复杂仿制药的审评周期。必要时邀请开发商共同参与讨论制定或修订复杂仿制药的定义和产品指南，可促进开发商迅速掌握审批所需的材料，缩短研发和申报周期。

2.2　扩大复杂仿制药沟通交流范围，延长沟通交流时间

根据《办法》，开发商只能就复杂仿制药的参比制剂选择、生物等效性的评价标准等重大研发问题提出沟通交流申请，对于可能涉及的其他问题，如需提供的资料形式、沟通方式、沟通时限等并无明确规定，导致有需求却无沟通、无效沟通、资料不全等问题。

CDE 可通过扩大复杂仿制药沟通交流范围，并开展不同形式的沟通交流，如沟通交流会议、一般性技术问题咨询、电话咨询、传真邮件咨询或问询式沟通交流[13]，促进申请人及时申请合适的方式与 CDE 进行交流，为复杂仿制药的研发和申报提供更大范围的支持。

2.3　设立复杂仿制药常设工作组和专家咨询委员会

CDE 可借鉴欧美机构设立复杂仿制药的常设工作组和专家咨询委员会，并严格管理并确保工作组专家的专业性，制订权威的复杂仿制药研发和注册指南，开发复杂仿制药生物等效性评价的新方法；并通过积极与外部专家咨询委员会、其他国家药品监管机构、患者组织沟通协作，为复杂仿制药的开发提供严谨、有效的科学建议。

2.4　加强与他国药品监管机构的合作，及时调整相关标准

在日益全球化的制药市场中，药品监管机构之间的合作至关重要。FDA 正在推行全球仿制药事务计划，OGD 于 2021 年 6 月建立了仿制药论坛，旨在通过与国际标准制定组织合作，与世界领先的药品监管机构对话，了解各成员机构的仿制药监管要求，进一步协调、制定全球仿制药标准[14]。因此，加强与其他国家药品监管机构或国际机构的合作，有助于提高仿制药产品的质量，以及提升国际市场竞争力。

2.5　减少仿制药的行业壁垒，加大对复杂仿制药的支持力度

通过减少仿制药公司进入行业的壁垒，并加大对该领域的支持力度，可有效促进我国仿制药的竞争格局形成。同时，为复杂仿制药开发商减免一定费用，降低其开发成本，可提高仿制药开发商的研发积极性，进而降低相关药品的价格，减少我国的卫生医疗费用支出。

3　积极主动推进我国药品监管与国际接轨

随着药品审评制度改革的深入推进，沟通交流制度已经被纳入我国药品注册管理的基本制度[15]，CDE 也逐步形成了“规范指导在前、沟通交流在中、审评决策在后”的审评管理模式[16]。但我国药品监管机构仍应主动加强与其他国家药品监管机构或国际机构的交流合作，积极主动地推进我国药品监管与国际接轨。

3.1　与其他国家药品监管部门或国际机构达成合作

参考 FDA 与 EMA 的 PSA，NMPA、CDE 也可与其他国家药品监管部门，如 FDA、EMA、日本厚生劳动省等达成 PSA 合作，争取就特定领域药品的科学建议程序达成基本共识，共同发布通用指南、交换会议资料和会议记录、交流审评意见、共享制度准则、提供科学建议等，以便我国药企在研究设计（关键性试验和上市后证据生成）阶段整合不同国家的不同要求。或与其他相关国际机构，如欧洲卫生技术评估网络（European Network for Health Technology Assessment，EUnetHTA）等达成评审合作，可大幅降低我国药企进入欧盟市场的人力成本和沟通成本。此外，为了平衡各成员国评审情况，评估方法和要求可能会较为宽泛，这样取得

有利评审结果的可能性更大，有助于我国药企整合多个欧盟成员国的不同要求（如选择比较者、相关结果、生活质量、患者群体），优化审评流程。

3.2 定期与其他国家药品监管部门举行多边会议

NMPA、CDE 可与其他国家药品监管部门定期通过电话或视频会议的形式，就某一领域重要药物的相关问题举行多边会议。会议以协调各机构评估药物的科学方法为目标，帮助各机构理解其他机构监管方法背后的原理，增加趋同性，便于申请人的数据被其他机构所接受。同时交流关于药物指南的信息，避免其内容和要求出现重大分歧，并开展对产品特定事项的讨论。

3.3 支持 NMPA 获取 ICH 管理委员会的成员资格

近年来，越来越多的药品监管机构应用 ICH 发布的指南。为了在药物开发、注册中高效利用资源，保证药物安全、有效，同时满足高标准要求，我国应支持 NMPA 获取在 ICH 管理委员会中的成员资格，促进其在 ICH 指南制定和实施中发挥关键作用。

3.4 加强与 WHO 的信息交流与共享

WHO 的预认证（prequalification，PQ）行动计划，根据公众急需用药情况发出药品清单（Expression of Interest for Product Evaluation，EOI），邀请持有人提交产品研究申报资料，WHO 专家组通过审评、核查及评估，确保药品安全、有效及质量可控，服务于国际基金和组织采购药品，造福发展中国家的患者。药企通过 PQ 并获得联合国采购供应商资格准入后，相关药品可上市销售[17]。目前我国通过 PQ 的产品多为疫苗产品。

发展中国家仿制药参与 PQ 需通过完全审评，完全审评需提交安全性、有效性和质量数据和信息，并进行现场检查。加强我国药品监管部门与 WHO 的相关信息交流与共享，帮助药企增进对 WHO 文件系统、良好规范的理解，建立良好的质量体系，可避免重复评估，有利于药品通过 PQ 后在多个发展中国家上市。

参考文献：

[1] FDA. Pilot Program: EMA-FDA parallel scientific advice for hybrid/complex generic products——general principle [EB/OL]. (2021-09-15)[2022-10-07]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/pilot-programme-european-medicines-agency-food-drug-administration-parallel-scientific-advice-hybrid/complex-generic-products-general-principles_en.pdf.

[2] EMA. Article 10, paragraph(3) of directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. (2001-11-28)[2022-10-07]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20220101&qid=1687663604501.

[3] FDA. Gdufa reauthorization performance goals and program enhancements fiscal years 2018-2022 [EB/OL]. [2022-10-07]. https://www.fda.gov/media/101052/download.

[4] EMA. How scientific advice works [EB/OL]. [2023-06-20]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/how-scientific-advice-works.

[5] FDA. Comparing FDA and EMA decisions for market authorization of generic drug applications covering 2017-2020 [EB/OL]. [2022-10-07]. https://www.fda.gov/media/156611/download.

[6] EMA. European dedicines agency guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance [EB/OL]. (2022-10-14)[2022-10-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en-0.pdf.

[7] EMA. General principles EMA-FDA parallel scientific advice(human medicinal products)[EB/OL]. [2022-10-07]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/general-principles-european-medicines-agency-food-drug-administration-parallel-scientific-advice_en.pdf.

[8] EMA. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA [EB/OL]. [2022-10-07]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorised-medicine_en.pdf.

[9] THOR S, VETTER T, MARCAL A, *et al*. EMA-FDA parallel scientific advice: optimizing development of medicines in the global age [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, **57**(4): 656-661.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品研发与技术审评沟通交流管理办法[EB/OL]. (2018-09-30)[2022-10-07]. https://www.cde.org.cn/main/policy/view/e18ffdbad3bc73381c359eb454790568.

[11] FDA. FDA product-specific guidances: lighting the development pathway for generic drugs [EB/OL]. (2021-05-05)[2022-10-07]. https://www.fda.gov/drugs/fda-product-specific-guidances-lighting-development-pathway-generic-drugs-05052021-05052021.

[12] FDA. Upcoming Product-specific guidances for generic drug product development [EB/OL]. (2022-08-17)[2022-10-07]. https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/upcoming-product-specific-guidances-complex-generic-drug-product-development.

[13] 李　培. 国内药品注册沟通交流制度介绍与思考[J]. 中国药事, 2021, **35**(12): 1340-1346.

[14] FDA. CDER conversation: OGD global affairs program, one year progress report of generic drug cluster [EB/OL]. (2022-09-21)[2022-10-07]. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-conversation-ogd-global-affairs-program-one-year-progress-report-generic-drug-cluster.

[15] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》政策解读[EB/OL]. (2020-03-31)[2022-10-07]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcjd/20200331144901137.html.

[16] 国家药品监督管理局. 2017年度药品审评报告[EB/OL]. (2018-03-22)[2022-10-07]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20180322103801253.html.

[17] PHILIP E C, J R. The world health organization prequalification programme—playing an essential role in assuring quality medical products [J]. *Int Health*, 2019, **11**(2): 79-80.

（上接第1240页）

[5] 张　丽. 卡巴他赛冻干脂质体的制备及药代动力学研究[D]. 江苏: 江苏大学硕士学位论文, 2017.

[6] 毕金峰, 冯舒涵, 金　鑫, 等. 真空冷冻干燥技术与产业的发展及趋势[J]. 核农学报, 2022, **36**(2): 414-421.

[7] 刘松雨, 黄勤挽, 吴纯洁, 等. 冷冻干燥技术在中药领域的研究进展[J]. 中草药, 2022, **53**(3): 930-936.

[8] 柳宇红, 姜　宇, 郝贵周, 等. 卡巴他赛脂质体包封率的测定[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(3): 373-377.

[9] 徐　缓, 尹朋朋, 于　涛, 等. 聚(2-乙基-2-噁唑啉)修饰超氧化物歧化酶模拟物脂质体冻干制剂的制备[J]. 中国药房, 2013, **24**(1): 57-60.

[10] 陆　倩, 国小利, 杨雅欣, 等. 木犀草素脂质体冻干工艺优化及其对LX-2细胞的影响[J]. 生物技术, 2022, **32**(5): 598-604.

[11] 耿锟锟, 熊　非, 朱家壁, 等. 用于药物制剂的冷冻干燥技术及相关影响因素[J]. 药学进展, 2011, **35**(3): 104-109.

[12] 吴颖杰, 耿梦缘, 汪　晶, 等. 不同冻干保护剂在外泌体储存中的研究[J]. 天津医科大学学报, 2022, **28**(4): 353-359.

[13] 姚　静, 张自强. 药物冻干制剂技术的设计及应用[M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.

[14] 王洪伟, 田　兵, 李　磊, 等. 注射用还原型谷胱甘肽冻干工艺的优化[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(1): 94-98.

[15] 邓礼荷, 韦敏燕, 汤晨懿, 等. 冻干工艺及保护剂对羟基喜树碱脂质体质量的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 30-34.

[16] LIU Y, ZHANG Z Y, HU L D. High efficient freeze-drying technology in food industry [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, **62**(12): 3370-3388.