

# 欧洲联盟药品监管科学战略计划的回顾与评析

## Review and evaluation of the drug regulatory science strategy in Europe Union

李峰

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京100022)

LI Feng

(Center for Drug Evaluation, National Medicinal Products Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期:2021-09-20

定稿日期:2021-09-28

作者简介:李峰(1981-),男,博士,正高级经济师,主要从事药品监管与产业政策方面工作

通信作者:李峰

Tel:(010)85243391

E-mail:lif@cde.org.cn

**摘要:**回顾欧洲联盟药品监管科学战略计划的发展历程,以期为我国药品监管科学发展和监管能力提升提供借鉴。本文采用文献研究法对欧洲联盟药品监管和监管战略的发展历史进行了回顾,《面向2025EMA监管科学战略》是欧洲药品管理局战略的第四阶段。通过四个阶段的战略,欧洲联盟旨在建立卓越网络工作模式,遴选公共卫生、罕见病等战略优先点,并进一步聚焦新兴科技对审评的挑战方面,监管科学逐步上升为欧洲药品管理局提升监管能力,应用对日新月异药物研发创新挑战的一种新方法。

**关键词:**欧洲联盟;欧洲药品管理局;监管科学;战略

**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.045

**中图分类号:**R97 **文献标志码:**C

**文章编号:**1001-6821(2021)22-3204-05

**Abstract:** This paper looked back to the development process of the Europe Union (EU) regulatory science strategy, in order to provide reference for the regulatory science development of drug administration and the improvement of administration capability in China. Through reviewing the development history of EU drug regulatory science strategy by using the method of literature research, European Medicines Agency (EMA) Regulatory Science Strategy to 2025 is the fourth stage of EMA strategy. During the four-stage strategy, the EU aims to establish an excellent network working model, select strategic priorities such as public health and rare diseases, and then further focus on the challenges of emerging technologies to the drug review. Regulatory science has gradually risen to EMA to improve the administration capability, and apply a new method to solve the challenges of evolving drug research, development and innovation.

**Key words:** Europe Union; European Medicines Agency; regulatory science; strategy

2020-03-31,经欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)管理委员会批准,EMA发布《面向2025EMA监管科学战略》(EMA Regulatory Science Strategy to 2025),该战略是EMA基于当下面向未来推进监管科学行动的五年计划,涵盖人用药品和兽用药品领域。该战略是对近年来药品创新步伐急剧加快,以及监管机构为支持日益复杂的融合不同新技术的药物研发做好准备的回应。本研究将回顾该战略的制定过程、目标以及核心内容,以期为我国药品监管科学发展和监管能力提升提供借鉴。

## 1 欧洲联盟药品监管及监管战略的发展回顾

二战后,欧洲为走向统一,通过签订条约先后建立欧洲煤钢共同体(ECSC)、欧洲经济共同体(EEC)和欧洲原子能共同体(EAEC)。1967年,《合并条约》生效,此时,三大共同体统称为欧洲共同体(European Communities)。1993年,根据《马约》建立欧洲联盟(Europe Union, EU),但欧洲联盟并未取代欧洲共同体,只能在共同体外交与安全政策和司法内政范围的合作上规定自己的权限,在实践中,对外行动上,由欧洲共同体代表欧盟,在对内方面,欧洲联盟“借用”欧洲共同体的机关和法律机制。2009-12-01,《里斯本条约》生效,欧洲联盟完全取代欧洲共同体。

欧洲联盟药品监管派生性立法历程大致分为三个阶段:第一阶段为1965年至1992年,以EEC名义立法,例如1965年EEC颁布第一部药品监管指令Dir 65/65/EEC;第二阶段为1993年至2009年,以欧洲共同体名义立法,此阶段欧洲共同体/欧洲联盟层面的药品监管法规逐渐完善,1995年,欧洲药品评估局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)成立,欧洲共同体/欧洲联盟和成员国之间逐渐形成牢固的药品监管网络,进入监管协调统一新阶段。2004年,此期间逐渐形成以Dir. 2001/83/EC和Reg. (EC) No 726/2004等为基础的药品监管法规体系,Reg. (EC) No 726/2004取代Reg. (EEC) No 2309/93,完善集中审评程序和加速审评通道,EMEA更名为EMA。在此期间,随着科学技术的不断进步,欧洲联盟药品的监管向纵深发展,相关立法文件不断制定和修订;第三阶段为2010年之后,以欧洲联盟的名义进行立法。

## 2 欧洲联盟EMA战略与监管科学发展

### 2.1 2006年至2010年EMA战略发展路线图

2004年,Reg. 726/2004发布,为了促使新法规的有效实施,EMA在总结1995年EMEA成立以来的成就基础上,发布《EMA面向2010发展路线图》(EMA Road Map to 2010,简称2006-RM)明确新法规实施战略以及未来EMA发展的战略规划,以保护和促进公共健康,改善药品监管环境,促进药物研发创新<sup>[1]</sup>。2006-RM是EMA未来规划的第一阶段战略布局,5年一个周期,连续发布3次,即2006-RM、2011-RM以及2016-RM,2018年,EMA开始筹备2025年的战略规划,重点发展监管科学。

2006-RM中,EMA制定了未来发展愿景,希望在未来5年里鼓励和促进欧洲联盟的药物研发创新,加快安全有效的药品上市,为患者和使用者提供充分

知情的信息,应对公共卫生突发事件,促进制药产业的发展,联合各国家药品监管机构(national competent authorities, NCAs),在欧洲联盟水平上合作建立卓越网络工作模式(network of excellence,又称Networking Model)。2006-RM共有4个目标,即提高科学(技术)审评的质量,促进安全有效的创新药的快速上市,对上市药品的持续监管,以及提高患者对EMA相关信息的可获得性。具体行动包括加强欧洲联盟内部药品监管部门之间的合作,建立卓越网络工作模式,整合EMA和NCAs中的科学研究人员,聚焦解决和弥补专业知识方面的差距。修订科学建议(scientific advice, SR)实施程序框架,提高EMA对科学委员会的监管水平,提高科学审评质量以及监管与科学的一致性(consistency)。实施新法规中加快药品上市的新程序,即在不降低安全性要求的前提下加速药品上市程序,实施针对创新药、创新技术、创新疗法,仿制药/非处方药和草药的针对性措施。加强上市药品的持续监管,尤其是通过实施更为主动的药物警戒计划加强监管。激发制药、生物技术和健康产业的研究和创新,促进产品研发工具包的开发,并解决创新药物研发过程中的瓶颈问题。实施改善EMA透明度和沟通的倡议,尤其重视患者/使用者、卫生专业人员获取有用的、明确的、可理解的信息,增加与医院机构、学术界、学术团体以及其他利益相关者的沟通。

欧洲联盟层面创建卓越网络工作模式是2006-RM的首要任务,EMA分2个阶段建立卓越工作模式:第一阶段重点关注进一步加强全面的药品质量体系建设,即整合欧洲联盟境内的药品监管领域内的专家,建立覆盖药品监管的各领域的专家库,加强EMA自身能力发展,建立培训体系和质量保证体系,建立欧洲联盟评价基准系统,实现EMA的自我评价和外部评价;第二阶段则是将该系统进一步改革审评中心和专业化中心,对EMA的组织机构进行重新设计。

在迎接新技术以及新疗法的挑战上,例如在细胞和基因治疗、异种器官移植、纳米技术、反义分子、组织工程学、药物基因组学等,EMA在其内部建立了几个CHMP工作组(Ad hoc groups)以及其他部门下的工作组。EMA还在内部创建了EMA创新工作小组(EMA Innovation Task Force, ITF),重点关注EMA在技术要求和审评上没有建立审评经验、并且技术和法律方面都需要有待明确的创新药,为创新药研究者提供科学咨询。另外,为更好应对新技术带来的挑战,EMA将通过与科学委员会合作研究“新技术战略规划”进一步扩展其科学能力,以持续跟踪新技术,并最

终促进指南文件的制定或修订,促进基于该新技术的新疗法的研发。

## 2.2 EMA2011年至2015年的战略计划路线图

EMA 2011年至2015年的战略计划路线图(简称2011-RM)分析了影响EMA监管的欧洲和国际环境因素,指出影响其发展和变革的主要驱动力,即确保EMA核心事务的高效运行,应对公共卫生需求,即人口统计学变化导致的卫生需求、罕见病研究、儿童用药可及性,未满足医疗需求;促进合理及更有针对性的用药,以降低发病率与死亡率;调查评估EMA所作决定对公众健康的影响;应对新兴科学的出现带来的挑战,例如个体化医疗、纳米技术、新型药物研发、再生医学和合成医学、简化非临床和临床研究等。针对新兴科学,EMA评估现有法律框架的适用性,尤其是对风险获益评价以及应对安全性问题的研发工具的需求;伦理以及环境问题。应对全球化的影响,例如临床研究以及药品生产全球化所带来的挑战;完善药品监管模式,例如药物研发要求、风险获益平衡、上市申请审评的决策、上市后监管等等;保护患者健康,继续实施2006-RM中有关风险管理的倡议,继续修订药物警戒工具,更好地实施药品风险获益沟通;使EMA更为透明和开放,更好地维护利益相关者的信任,加强各种决策和信息数据的可获得性,加强新药品信息的可获得性。为应对以上影响EMA发展和变革的主要驱动力,EMA确立了3个战略领域:解决公共健康需求、促进药品可及性、药品安全与合理使用。

2011-RM中已经出现对“监管科学”内涵的规定<sup>[2]</sup>,监管科学是用于对医药产品质量、安全性以及有效性的评价,并为药品全生命周期的监管决策提供信息的科学学科。监管科学融合基础科学、应用医学科学以及社会科学,并致力于监管标准和工具的研发。EMA认为增加学术界以及学术团体对EMA工作的贡献,以支持监管科学的发展已经成为一种趋势<sup>[3]</sup>。战略计划中从两个方面加强“监管科学”,即应对新技术带来的挑战以及促进生物标记物以及其他新方法的开发。

**在应对公共健康需求方面** 激励尚未满足需求的药物(尤其是新型抗生素)研发,治疗罕见病以及被忽视疾病的药物研发。EMA与有关制药公司密切合作,调查和分析研发终止的药物的原因,从选定的经认定的孤儿药入手,提出补救措施;建立未满足医疗需求的优先清单;应对老龄化问题,在审评和上市后评估考虑老年人的特殊需求;应对抗微生物药物耐药性的潜在威胁。

**在应对新兴科学技术挑战方面** 持续稳定将新兴科学纳入药品研发之中,EMA的优先事项为调整现

有的科学和行政指南,避免已有药品的法规标准对新技术研发构成障碍,例如干细胞技术、再生医学疗法以及个体化医疗产品等新技术;联合其他监管机构(例如FDA)建立新技术资格认定程序,为创新药物计划(Innovative Medicines Initiative, IMI)和关键路径框架提供支持。同时,也为未来可能出现的公共卫生威胁和危机提前建立应对机制。

**在药品的安全和合理使用方面** 重点是降低药品在真实世界使用的公共健康风险;在针对特定的目标人群以及限定的治疗适应症的临床试验环境下,进一步挖掘是否可以将药品风险获益评价结果外推到真实使用环境中。此外,EMA还关注风险控制工具、药品上市后监测和评估决策对公众健康影响的结果研究。具体包括增加患者用药安全,修订有关人用药品风险管理计划的风险控制措施工具,提升欧洲联盟风险管理策略,修订药物警戒立法;重点提高上市后监管的能力建设,上市前后阶段采用国际术语集和国际标准;参与药物警戒方法学相关的研究项目,尤其是创新药物计划中的相关项目,研究促进药品安全和风险获益平衡的新方法。药品上市后监管中,EMA力求最大化药品的安全合理使用,并获得在真实世界中使用的更多信息。具体包括依据药物警戒立法开展各种上市后的研究,开发收集药品上市后使用数据的方法,建立了药物警戒和药物流行病学研究中心名录(inventory),并成为建立上市后研究登记的重要工具。

## 2.3 面向2020药品监管机构网络战略

在2011-RM战略的基础上,EMA制定《面向2020监管机构网络战略》(EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020,简称2016-MANS),EMA联合NCAs建立了全新的欧洲联盟药品监管系统/网络(European regulatory system/network for medicines, ERN)。ERN分为4个主题,分别为促进人类健康、促进动物健康、优化ERN执行以及改善全球监管环境。“监管科学”内容为促进人类健康以及优化ERN执行主题下的核心内容。EMA还制定了ERN战略的实施工作计划《面向2020年度工作计划》(Multiannual work program to 2020,简称MAWP),该计划内容涉及ERN战略的细分目标、预期结果、绩效指标以及预算和人力资源的规划的各年度计划。

在促进人类健康主题的加强EMA的行政监管能力部分,EMA将“监管科学”的意义提升为增加监管机构自身监管能力的一种方法<sup>[4]</sup>。EMA认为科学和技术进步重新定义了疾病认知的科学基础,扩大了药物研发和使用的可能性,也提高了对监管建议和审评

的要求。新技术、个性化医疗、先进疗法、组合产品等的出现增加了产品审评的复杂性。审评机构可获得持续的、高质量的科学和监管专业知识的能力将成为促进监管科学发展的关键成功要素。因此,加强跨 ENR 监管能力和资源开发,支持新药等新产品的审评和监管是 EMA 的重要组成部分。监管科学将更为重要,监管者将需要更紧密地与学术团体、专业患者团体、行业以及其他组织合作,以确保对该领域的发展提供适当的支持。这将对 2016 - MANS 战略计划框架下正在进行的大量的活动提供补充,尤其是 ERN 将要参与的创新药物计划。

2016 - MANS 在加速药品上市、提高药品审评的灵活性方面,战略中要求 EMA 加大对已经采取的审评方式的理解,在高度未满足医疗需求的领域,EMA 可采用适应性路径路径,通过附条件批准、例外审评等审评路径加快批准药物上市,但需要建立文件的药物警戒、主动药物监测、实时监控以及快速反应系统。在计划实施未来 5 年内,ERN 计划进行适应性路径试点,评估对提高患者药品高度未满足需求领域药品可及性的效果,以及确保不以明显失衡的风险作为代价。另外,EMA 正在考虑将影响风险获益决策的患者价值判断和偏好纳入科学审评过程中。

在加强监管能力和透明度方面,ERN 将确保有能力对未来的新药进行监管、开发监管科学工具、考虑更大范围地使用真实世界数据,特别是在上市后阶段,增加监管决策所依据的数据的透明度。

#### 2.4 面向 2025 EMA 监管科学战略计划

2018 年 10 月,EMA 召开研讨会收集利益相关者对制定《面向 2025 EMA 监管科学战略》意见<sup>[5]</sup>。该会议各利益相关方阐述了对监管科学的需求。为了巩固 EMA 保护人类健康的使命,EMA 必须促进监管科学和使创新能够转化为患者日益变化诊疗中获得治疗的途径。欧洲联盟立法应当遵循科学,而不应当是科学适应法律。随后,EMA 发布 2025 年监管科学战略征求意见稿<sup>[6]</sup>,最终将并入欧洲联盟第四阶段战略 2020 年至 2025 年 EU 监管机构网络战略计划(EU Network 2025 Strategy,简称 2020 - RM)。2020 年 3 月底,《面向 2025 EMA 监管科学战略》(EMA Regulatory Science Strategy to 2025,简称 2025 - RSS)正式发布,旨在推进 EMA 在未来 5 ~ 10 年内在药品监管科学领域的发展。该战略旨在建立一个更具适应性的欧洲联盟监管体系,鼓励药物的创新,促进监管科学的开发和应用,加速知识更快地转化为新的更安全、更有效疗法<sup>[6]</sup>。2025 - RSS 将新型冠状病毒肺炎(COVID

- 19) 大流行时期处理公共卫生危机的经验融入战略计划,凸显出欧洲联盟和全球药品监管机构在药物研发和监管方面与所有利益相关方和合作伙伴开展迅速而紧密的合作的必要性。

在入用药品监管科学方面,该战略设定了 5 个主要目标:①促进科学技术在药物研发中的整合;②推动协同证据生成,提高评估的科学质量;③与医疗系统建立合作伙伴关系促进患者为中心的药物获得;④解决新出现的健康威胁、可及性和治疗挑战问题;⑤在监管科学领域助力和促进研发和创新。

在促进科学技术在药品研发中的整合方面:支持精准医学,生物标志物和组学工具的开发,支持将先进疗法如细胞、基因治疗转化应用到患者治疗、促进新型制造技术的应用,为医疗器械、体外诊断医疗器材(IVDs)和临界产品的评估创建综合评估途径,增进对纳米技术和药物新材料在药品中的应用的监管响应。

推动协同证据生成,提高评估的科学质量方面:促进新型非临床模型和 3Rs 原则应用,促进临床试验的创新,为新兴的临床数据的生成制定监管框架纳入监管决策,扩大风险获益评估和沟通,加强特殊人群疗法创新计划资金投入,优化建模、模拟和外推方法,探索数字技术和人工智能在监管决策中的应用。

与医疗系统建立合作伙伴关系促进患者为中心的药物获得方面:应用卫生技术评估(HTAs)做好创新药物决策准备,与支付方合作建立从审评到可及的桥梁,加强患者在证据生成中的参与,促进在决策中使用高质量的真实世界数据,应用“大数据”加强网络能力和专业协作能力。

解决新出现的健康威胁、可及性和治疗挑战问题方面:实施 EMA 的健康威胁计划,统筹资源和改进防范措施;继续支持开发新的抗菌药物及其替代品;促进全球合作,以预测和解决供应问题;支持创新的疫苗研发和上市后监测;支持重新调整的研发框架的开发和应用(第三方数据库、真实世界证据等)。

在监管科学领域助力和促进研发和创新方面:与学术界建立网络伙伴关系开展监管科学领域研究;利用学术界和网络科学家之间的合作,解决迅速出现的监管科学研究问题;在整个监管网络及其利益相关者中传播和分享知识、专长和创新。

### 3 欧洲联盟 EMA 药品监管科学战略计划的评析与启示

#### 3.1 监管科学战略是科技进步推动组织变革的动力

进入 21 世纪,医学领域两大革命性的理念诞生,第一个是转化医学,第二个是精准医学<sup>[7]</sup>。欧洲联盟

的药品监管机构在2004年进入发展转折阶段,不仅体现在EMA更名为EMA,也体现在酝酿监管体系和网络的重构,对药品创新步伐急剧加速作出积极的回应和提前准备。

第一阶段计划2006-RM就明确提出促进欧洲联盟药物研发创新,加快安全有效的药品上市,应对公共卫生突发事件,促进产业发展的目标,首要任务是实现路径是欧洲联盟一盘棋,整合NCAs资源,建立卓越网络工作模式,建立科学工作组和创新小组开展监管领域的科技攻关活动。

第二阶段计划2011-RM进入战略优先点聚焦阶段,选定公共卫生、罕见病、儿童用药等未满足的治疗需求领域作为战略重点,同时,力求发现新兴科学与现有法律框架可能不适应的领域,对风险获益评价以及应对安全性问题的评价工具、伦理以及环境问题纳入战略之中,同时,提出了监管科学的概念。

第三阶段计划2015-RM进一步聚焦在新技术、个性化医疗、先进疗法、组合产品等的出现对审评的挑战方面,EMA联合NCAs建立了全新的欧洲联盟药品监管系统/网络,主动地与学术团体、专业患者团体、行业以及其他组织合作展开紧密合作,监管科学进入融合开放合作阶段,并被EMA作为提升监管能力的一种新方法。

第四阶段计划《面向2025EMA监管科学战略计划》是欧洲联盟监管机构战略计划的一部分,旨在建立一个更具适应性的欧洲联盟监管体系,鼓励药物的创新,促进监管科学的开发和应用,加速科技转化为更安全有效的新疗法上市。可以说,欧洲联盟的监管科学战略就是EMA的发展战略,是EMA的能力提升战略,也是欧洲联盟的制药产业创新促进战略。由EMA战略过渡到监管科学战略是欧洲联盟监管机构面对科学技术的挑战由被动转为主动的必经过程。

### 3.2 监管科学的核心是评估和决策

EMA对监管科学的定义是用于对医药产品质量、安全性以及有效性的评价,并为药品全生命周期的监管决策提供信息的科学。监管科学有两个关键点,即评估和决策。在评估方面,监管科学之所以出现,主要是因为评估的对象融入了最新的科学和技术,原有的评估方法、标准和工具不再使用,必须进行全新的开发或者改进。在决策方面,监管机构必须找到可以在风险和获益的信息不完整的情况下寻求决策支持的突破口。这是因为通常情况下,融入创新科技的产品申请上市时的科学证据尚不充分,但是监管机构必须要据此作出决策,EMA逐渐探索出适应性路径,强

调上市前审评与上市后监测的整体性、不可分割性,审评阶段的监管决策只是第一阶段决策,加快上市的同时不能降低安全性要求,通过全生命周期的持续证据累计支持后续的监管决策。

### 3.3 监管科学的结果主要体现在新工具、新方法

EMA监管科学战略的内容聚焦在证据获取、工具和方法开发方面,通过加强与各利益相关方以及与国际监管机构合作,实现监管科学的创新,助力药物研发和创新。为了促进新工具、新方法开发的科学性、可靠性、可用性,EMA与美国FDA均开展药物研发工具认定工作,避免重复性工具开发和审评工作,提高监管效率。

监管科学是药品监管机构提升监管能力的重要途径,随着科学技术的进步,创新疗法的不断出现,监管科学仍处于不断演化之中。EMA的监管科学战略基于欧洲联盟的监管形势,虽然与我国的国情不同,但仍具有一定的参考意义。

### 参考文献:

- [1] THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). The European Medicines Agency Road Map to 2010; Preparing the Ground for the Future[EB/OL]. London: EMA, 2005-03-04[2021-09-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-road-map-2010-preparing-ground-future\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-road-map-2010-preparing-ground-future_en.pdf).
- [2] EMA. Implementing the European Medicines Agency's Road map to 2015: The Agency's contribution to Science, Medicines, Health [EB/OL]. London: EMA, 2011-10-06[2021-09-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/implementing-european-medicines-agencys-road-map-2015-agencys-contribution-science-medicines-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/implementing-european-medicines-agencys-road-map-2015-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf).
- [3] EMA. Road map to 2015 - The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health [EB/OL]. London: EMA, 2010-12-16[2021-09-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf).
- [4] EMA. EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020 Working together to improve health[EB/OL]. London: EMA, 2015-12-17[2021-09-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eu-medicines-agencies-network-strategy-2020-working-together-improve-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eu-medicines-agencies-network-strategy-2020-working-together-improve-health_en.pdf).
- [5] EMA. Shaping regulatory science to 2025[EB/OL]. London: EMA, 2018-10-17[2021-09-28]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/shaping-regulatory-science-2025>.
- [6] EMA. EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection [EB/OL]. London: EMA, 2019[2021-09-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf).
- [7] 杨悦. 美国药品监管科学研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:35.

(本文编辑 王超群)