

· 监管科学研究 ·

以流程导向科学管理体系建设为抓手深化改革 改善研发创新环境

孔繁圃

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 近年来我国药品审评审批制度改革持续深入,国家药品监督管理局药品审评中心为加强药品审评体系和审评能力现代化建设,开展了流程导向科学管理体系建设工作,确立了8个子课题的科学管理体系试点,全面系统地解决药品注册过程中的问题,有效提高了科学监管和智慧审评能力。本文结合目前的形势和流程导向科学管理体系建设的实际情况,从鼓励药物研发等方面提出几点思考和建议,为业界提供参考。

[关键词] 流程导向科学管理体系;审评审批制度改革;新药研发

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)24-2393-05

Deepening the reform of the drug review and approval system and continuing to improve the research and innovation environment

KONG Fan-pu

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

[Abstract] The reform of the drug review and approval system has been furthered in recent years in China. In order to strengthen the construction of drug review system and modernization of review and evaluation capacity, the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration carried out the construction of process-oriented scientific management system, and established eight pilots for sub-projects of scientific management system, which systematically solved the problems in the process of drug registration, and effectively improved the abilities for scientific regulation and intelligent review. Combined with current situation and practical status of the construction of process-oriented scientific management system, this paper is aimed to provide reference for the industry by putting forward some considerations and suggestions for aspects such as encouraging drug research and development.

[Key words] process-oriented scientific management system; review and approval system reform; new drug research and development

国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)始终坚决贯彻落实习近平总书记重要讲话和重要指示精神,坚持人民至上、生命至上、尊重科学、遵循规律,加强药品审评体系和审评能力现代化建设,积极开展流程导向科学管理体系建设,为审评工作搭建起了一条“高速铁路”,全面系统地解决药品注册过程中的问题,有效提高了科学监管和

智慧审评能力。2021年面对严峻复杂的新型冠状病毒肺炎疫情防控形势和极为艰巨繁重的药品审评任务,愈加完善的流程导向科学管理体系经受住了这次疫情大考,实现应急审评和常规审评工作“两不误、双促进”,全力服务于疫情防控工作大局,有效鼓励了药物研发创新,切实保障了人民群众用药安全有效可及。

1 着力构建流程导向科学管理体系

药品审评制度是一项系统化工程,各个流程之间环环相扣,长期以来积累的问题和矛盾,小修小补

[作者简介] 孔繁圃,男,国家药品监督管理局药品审评中心主任,主要从事药品审评审批监管工作。



已不能从根本上解决,必须从顶层设计层面入手,彻底解决制约审评质量和效率提升的深层次问题,才能把握工作目标。因此药审中心自2019年初启动了流程导向科学管理体系建设。通过调查问卷、座谈会等形式,广泛听取行业意见,研究梳理出了45个审评过程中存在的共性问题,坚持问题导向、刀刃向内,确立了任务受理、任务分配、专业审评、综合审评、沟通交流、专家咨询、书面发补、核查检验共8个子课题的科学管理体系试点。按照全面研究、试点先行、边试边改的原则,对现有审评流程进行分解细化、优化提升,8个课题组协同推进,针对性地提出改革措施,并将研究成果转化到《药品注册管理办法》及其配套文件的制订、修订过程中。主要有以下几个方面的内容:规范药品注册申请受理流程,统一审查标准,明确审查意见。细化审评任务分配原则,优化任务分配系统。规范审评要求,明晰各审评员职责边界,统一审评尺度、原则。建立技术委员会、综合审评会、专家咨询会决策机制,依法依规、科学决策。制定审评标准原则、达成审评共识。构建多渠道、多层次的沟通交流机制,在三类沟通交流会议基础上,增加邮件、电话等多种途径^[1]。建立审评、核查和检验并联机制,核查检验协调机制更加通畅。建立审评结论的异议解决机制,方便申请人提出异议申请。采取问询函等多项措施落实“一次性发补”工作要求,让一次性发补或不发补成为新常态。

目前药审中心的制度标准体系和风险防控机制更加完善、审评流程愈加清晰,审评审批效率大幅提升,服务水平显著增强,以问题为导向、流程为主线、制度建设为抓手的药品审评审批科学管理体系基本形成。

2 统筹兼顾应急审评和常规审评

面对突如其来的新型冠状病毒肺炎疫情,流程导向科学管理体系建设成效逐渐突显,药品审评机制高速运转、有序衔接,药审中心充分调动审评资源,按月制定计划、项目管理和督导、定期通报审评进度、发挥绩效杠杆作用,推动审评提质增效,工作人员忠于职守,加班加点,甚至带病坚持工作,保障了应急审评工作与常规审评工作齐头并进。

2.1 超常规创新开展应急审评审批

为了满足社会公众对新型冠状病毒疫苗、治疗药物的迫切需求,药审中心探索建立、持续优化“早期介入、持续跟踪、研审联动、科学审评”全天候应

急审评审批工作机制,积极履职担当,加速新型冠状病毒疫苗、治疗药物研发进程,全面深度参与国际交流,推动我国新型冠状病毒疫苗研发注册标准与国际接轨,为助力全球抗疫贡献了宝贵的中国药监智慧、中国药审力量。

2.1.1 科学高效完成新型冠状病毒疫苗药物应急审评工作 截至2021年9月底,累计审结115件纳入特别审批程序的注册申请,7件注册申请按照常规程序完成审评,5条技术路线的新型冠状病毒疫苗、7个治疗新型冠状病毒肺炎相关的化学药、24个治疗用生物制品(含中和抗体)获批进入临床试验,已有4个新型冠状病毒疫苗附条件批准上市,2款国产新型冠状病毒疫苗被列入WHO紧急使用清单,体现了应急审评审批的“中国质量和中国速度”。

2.1.2 应急审评彰显了中国特色的抗疫优势 药审中心稳步推进中医药“三结合”审评证据体系建设,探索建立“3.2类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”中药审评标准体系,完成了中药“三方”抗疫成果转化,“三药”品种(连花清瘟颗粒/胶囊、金花清感颗粒、血必净注射液)获批增加用于新型冠状病毒肺炎适应证的补充申请,“三方”中的清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒获批上市,为新型冠状病毒肺炎治疗提供了更多选择。

2.1.3 积极推进新型冠状病毒疫苗扩产保质保供相关工作 创新工作模式,深入江苏、北京、安徽等地新型冠状病毒疫苗生产企业进行现场指导、现场办公,研究解决技术问题,高效完成扩产能应急审评工作,全面提升我国疫苗年产能达数十亿剂,扩大了疫苗的及可性和可负担性,有效地保障了人民群众的接种需求^[2]。

2.2 优质、高效、有序、按法定时限开展药品注册申请审评审批工作

2019—2021年注册申请受理量、完成量逐年增长,2021年1—9月受理量同比增长9.93%,完成量同比增长26.35%。整体按时限审结率继续增长,2020年药品注册申请审结任务整体按时限完成率为94.48%,自2020年7月至今连续15个月保持95%以上,详见图1。药品研发过程并非一帆风顺,创新审评更是在未知中摸索着前进。在过去,新药上市许可申请(NDA)、仿制药上市许可申请(ANDA)、优先审评审批程序中的注册申请,按时限审结的难度非常大,而目前这3个序列的按时限审结率均已超过90%,这是前所未有的好成绩。

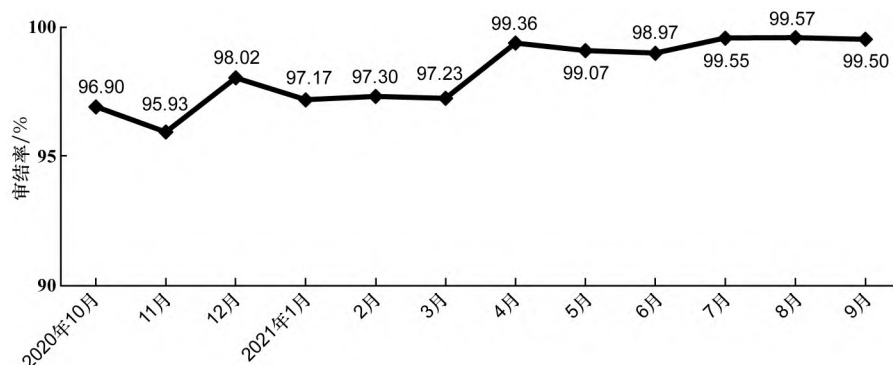


图1 2020年10月—2021年9月药品注册申请整体按时限审结率情况

2.3 全面落实临床默示许可制度

为了使更多新药能够及早进入临床试验,切实提高新药临床试验申请(IND)审评审批效率,药审中心及时公布技术要求、加强事前沟通交流、规范审评报告模板、加大审评任务管理力度,2021年1—9月完成IND 1 689件,2020年、2021年1—9月按照临床默示许可受理的注册申请按时审结率分别为99.87%和100%,努力保证60 d内完成IND审评工作,平均审评用时已由2015年的16个月压缩至50 d,促进了创新药和临床短缺药品的及早上市。

2.4 扎实推进仿制药一致性评价工作

为提升我国仿制药质量,根据《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)^[3]、《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8号)^[4]等有关规定,药审中心全力推进一致性评价工作,采取了一致性评价申请单独排队、随到随审,细化分类处理措施,严格执行“一次性发补”,要求120 d内按时限完成等一系列措施。2021年9月底,累计受理一致性评价申请3 322件,累计审结2 009件,2021年1—9月一致性评价按时限审结率达到了98.4%,累计审评通过和视同通过一致性评价审评的品种已达643个(按通用名计),进一步满足了公众对高质量仿制药的迫切需求,减轻了公众的用药负担,推动了药品高质量发展。

2.5 加快新药好药上市步伐

随着药品审评审批制度各项改革措施的落实落地,改革红利逐渐显现,政策环境积极向好,促进了创新要素的汇集,持续激发了医药行业创新研发活力。药审中心审评通过的创新药数量连年刷新。2018年以前,审评通过的创新药品种数还是个位数,2019年增至10个,2020年翻了一番,增至20个,

2021年1—9月增至27个,创新药审评通过数量实现新跨越^[5-7],见图2。以前首创新药(first-in-class)多在美国等发达国家申请上市,而近年国内也开始有first-in-class获批上市,越来越多创新药能够在第一时间上市惠及患者,保障人民生命安全。

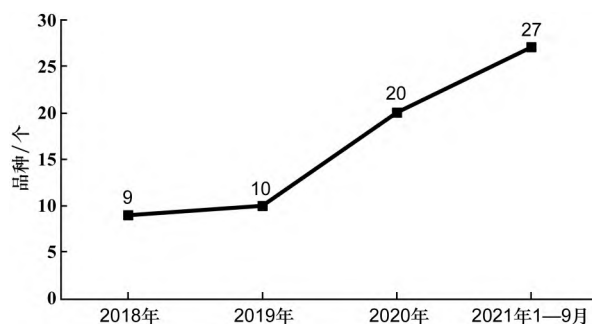


图2 2018年—2021年9月审评通过的创新药品种数量情况

3 存在的问题

药品技术审评工作在流程导向科学管理体系构建的过程中愈加规范高效,在保障疫情防控大局、加快医药产业高质量发展、维护人民健康和公共卫生安全方面做出了更多积极的贡献,但也渐渐出现了一些新问题,影响药物研发创新,不利于药品高质量发展。

3.1 新药研发同质化现象明显

近3年药物作用靶点相对集中,其中程序性死亡受体1(PD-1)、程序性死亡配体1(PD-L1)尤为突出,研发集中于热门靶点、同质化现象较为明显,具体表现如下。

热门靶点的研发赛道拥挤。消化道肿瘤的热门靶点 Claudin 18.2,国际上尚未批准靶向 Claudin 18.2 的治疗性药物,国内研发立项已十分密集,已有20家企业挤进了这个研发赛道^[8]。

抗肿瘤药物覆盖适应证少,创新差异化不足。截至2021年9月底,美国批准了6个PD-1/PD-L1,累计覆盖超过30个适应证,我国批准了6个国产PD-1单抗,累计覆盖7个适应证,首次上市的适应证均为霍奇金淋巴瘤和恶性黑色素瘤,抗肿瘤药物适应证对国内急需治疗的瘤种覆盖较少。

研发未针对临床亟待解决的问题。针对突变的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是非小细胞肺癌特定突变人群的标准治疗药物,国内多家企业均集中在二代和三代产品研发,而对现有临床治疗无效、三代TKI治疗后耐药以及脑转移的问题关注较少。

多家企业同步开展研发,能够让更多的药物进入市场,降低药品价格,本身是一件好事,但如果过多的同靶点产品扎堆研发,就会导致非良性竞争。

3.2 新靶点未针对临床急需

国内的双抗技术平台已经成熟,制造新的药物、靶点组合已不是问题,对于PD-1、PD-L1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)等热门的治疗靶点,申请人也有能力将其两两结合。但在靶点组合的理论依据、患者获益、应用前景等未经过深入研究的情况下,就投入时间精力去研发,易造成人力物力的浪费。因此新靶点的组合应针对临床需求进行研究设计。

3.3 附条件批准还需妥善收尾

2020年7月1日《药品注册管理办法》实施至2021年9月期间,已有35个药品附条件批准上市,其中主要是抗肿瘤药物(25个),占比71.43%,见图3。这些品种上市时所附条件应在规定时限内完成,申请人应积极推进确证性研究,尽快获得研究结果,证明产品对患者的获益风险。

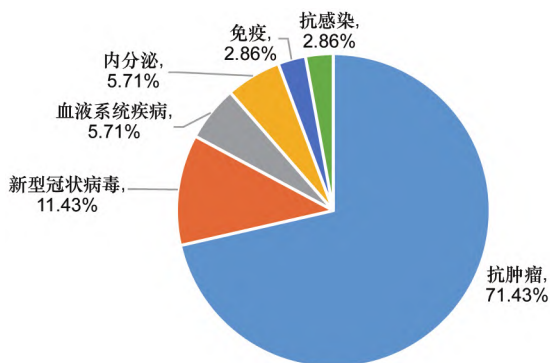


图3 2020年7月—2021年9月附条件批准上市的药品注册申请适应证情况

4 对我国药物研发的建议

4.1 提高沟通交流效率

高效率沟通交流可帮助申请人少走弯路,保证研发速度,始终走在前列。①根据沟通交流问题的性质选择合适的沟通途径,如一般性技术问题主要针对共性技术问题,不涉及具体品种细节的沟通;涉及具体品种的关键技术问题应通过沟通交流提出。②在药物研发的关键阶段提出沟通交流申请,重视临床试验申请前、II期临床试验结束/III期临床试验启动前、上市申请前等节点的沟通交流。③提出的问题应具体且清晰,不宜过于宽泛,以达到有效商榷、争取共识的目的,例如:在讨论临床终点选择合理性的时候,新增临床方案的可行性并不属于此次沟通交流的范畴。

4.2 合理使用药品注册加快程序

药品加快上市注册程序中,共有4条加快通道:突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序和特别审批程序,对于加快临床急需、临床价值突出、公共卫生急需等药物的上市具有重要推动作用。各个通道各有不同,申请人应注意区分,合理利用加快程序。例如,突破性治疗药物程序申请在临床试验期间提出,纳入突破性治疗药物程序和附条件批准程序的药物,均可已纳入优先审评审批程序,审评时限由200d缩短至130d,特别审批程序中的药物可以享受早期介入、沟通指导等服务。

4.3 注意应急审评工作重点有所调整

根据疫情防控需要,将会提高新型冠状病毒疫苗、治疗药物的研发审评标准。对于新型冠状病毒疫苗,侧重于针对特殊人群(儿童、老年人群等)、变异株有临床价值的新型冠状病毒疫苗,以及优于现有已上市国产品种的新型冠状病毒疫苗。对于新型冠状病毒治疗药物,侧重于针对新型冠状病毒变异株有临床价值的化学药和中和抗体类药物。此范围之外的药物则适用常规审评审批。

4.4 聚焦仿制药研发临床需求

截至2021年9月底,643个通过(含视同通过)一致性评价品种包含了405个活性成分,2020版国家医保目录“西药”中包1344个活性成分,审评通过(含视同通过)一致性评价的活性成分占医保目录“西药”活性成分的30.13%,在这些通过审评的品种中,治疗以下适应证的仿制药还比较少,需要研发单位更加关注:血液系统疾病药物、外科及其他药物、医学影像学药物、肾脏/泌尿系统疾病药物、皮肤

及五官科药物、生殖系统疾病药物、风湿性疾病及免疫药物。

药审中心将坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,坚持以人民为中心的发展思想,始终不渝担当历史使命、汇聚奋斗力量,认真落实“四个最严”的要求,忠诚履行好保障人民群众用药安全有效的责任和使命。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心关于沟通交流服务有关事宜的通知[EB/OL]. (2021-12-22) [2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/149b4fa46d18435d368fb1da53b7fadd>.
- [2] 孔繁圃. 深化审评审批制度改革推动药品高质量发展[J]. 中国食品药品监管, 2022, 1(2): 14-23.
- [3] 中华人民共和国国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发〔2015〕44号)[EB/OL]. (2015-08-18) [2022-08-09]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [4] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[J]. 中国药物评价, 2016, 33(2): 68-69.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01) [2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f92b7bd775bbf4c4dc3a762f343cdc8>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2020年度药品审评报告[EB/OL]. (2021-06-21) [2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/876bb5300cce2d3a5cf4f68c97c8a631>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2019年度药品审评报告[EB/OL]. (2020-07-30) [2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/327a9e456913626826bc4cbdf5354ce>.
- [8] 中国医药创新促进会. 2020年度中国抗肿瘤新药临床研究评述[EB/OL]. (2021-08-12) [2022-08-09]. <http://www.phirda.com/down.html?file=/upload/2020%E5%B9%B4%E5%BA%A6%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E6%8A%97%E8%82%BF%E7%98%A4%E6%96%B0%E8%8D%AF%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%AF%84%E8%BF%B0.pdf>.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-10-27

