

# 我国药品附条件批准程序实施情况及相关思考

袁利佳, 陈小明, 张宁\* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要** 目的: 对我国药品附条件批准上市相关政策和实施情况进行深入分析和探讨, 参考美国与欧盟药品附条件上市政策, 对我国附条件批准上市的实施和推进提出建议。方法: 通过梳理药品注册管理办法发布后国家药品监督管理局 (NMPA) 药品附条件批准上市申请审评审批法规政策实施情况, 重点围绕当前法规中的准入条件、准入程序、上市后监管要求、撤销情形以及撤销程序进行综述, 针对实施过程中发现的问题, 借鉴美国食品药品监督管理局 (FDA) 药品加速审批 (Accelerate Approval) 与欧洲药品管理局 (EMA) 药品附条件批准 (Conditional Marketing Authorisation) 经验以及对各国附条件政策进行比较分析, 探讨我国药品附条件批准上市政策的发展方向。结果与结论: 为了加快具有突出价值的临床急需药品上市, 缩短新技术临床应用时间, 美国与欧盟均设立了相对完备的附条件上市法规政策及程序。我国的附条件批准制度虽然建立时间较短, 但有欧美的经验作为参考, 结合我国的临床实践和监管需要, 相关法规也在趋于完善。未来, 监管部门更多需要考虑的是对程序和技术要求的细化、制度之间的衔接 (如疫苗的紧急使用授权与附条件批准制度), 以及加强上市后监管等方面。

**关键词:** 药品审评; 附条件上市; 国家药品监督管理局; 美国食品药品监督管理局; 欧洲药品管理局

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)10-1093-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.10.001

## The Implementation of Conditional Approval Procedures for Drugs in China and Relevant Considerations

Yuan Lijia, Chen Xiaoming, Zhang Ning\* (Center For Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

**Abstract Objective:** To conduct in-depth analysis and discussion on the relevant policies and implementation of conditional approval of drugs in China, and offer suggestions on the implementation and promotion of conditional approval of listing in China with reference to the conditional listing policies of drugs in the United States and the European Union. **Methods:** By combing the implementation of regulations and policies of the National Medical Products Administration (NMPA) on the review and approval of drug conditional listing application after the release of Measures for the Drug Registration and Management, focusing on the access conditions, access procedures, post-marketing regulatory requirements, revocation situations and revocation procedures in the current regulations, the problems found in the implementation process were addressed, by learning from the US Food and Drug Administration (FDA) Drug Accelerated Approval, the European Medicines Agency (EMA) Conditional Marketing Authorisation experience and conditional policies of various countries, and the development direction of drug conditional approval and listing policies in China was discussed. **Results and Conclusion:** To speed up the clinical urgent drug approval with outstanding value and shorten the clinical

application time of new technologies, Europe and the United States have set up relatively complete conditional approval regulations, policies, and procedures. Although conditional approval system in China has been established for a short time, it has the experience of Europe and the United States as a reference. Combined with clinical practice and regulatory needs in China, relevant laws and regulations were also improving. In the future, the regulatory authorities need to consider the refinement of procedures and technical requirements, the connection between systems (such as the emergency use authorization and conditional approval system of vaccines), and the strengthening of post-market supervision.

**Keywords:** drug approval; conditional marketing authorization; NMPA; FDA; EMA

我国2020年版《药品注册管理办法》中提出了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四种药品加快上市程序,针对药品附条件批准上市程序,国家药品监督管理局又发布了相关配套文件《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》和《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》,为企业申请附条件批准上市提供了明确的条件、程序及要求等依据,药物临床试验期间,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,以及应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗,经评估获益大于风险的,可以在上市许可申请时提出附条件批准。附条件批准上市的目的是缩短药物临床试验的研发时间,使其尽早应用于无法继续等待的危重疾病或公共卫生方面急需的患者。在2020年版《药品注册管理办法》发布之前,我国已发布多项加快临床创新药审评,有条件批准上市或附条件批准上市的相关政策,比如2015年,国务院在印发的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)中提出对临床急需的创新药加快审评<sup>[1]</sup>;2016年,原国家食品药品监督管理总局发布的《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管〔2016〕19号,现已废止)中提出<sup>[2]</sup>,若根据早期临床试验数据,可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势,允许在完成III期确证性临床试验前有条件批准上市,该项政策为后续药品附条件批准上市政策的出台做了铺垫;2017年,中共中央办公厅、国务院办公厅联合发布《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》(厅发〔2017〕42号)<sup>[3]</sup>,首次在国家政府文件中提出,

对于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及公共卫生方面等急需的药品医疗器械,可附条件批准药品上市。以上的改革成果最终在2019年的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)和《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)中得以体现,将附条件批准纳入法律规定。

本文通过分析国内的药品附条件批准上市申请审评审批工作程序、要求以及实施过程中的问题,借鉴美国的加速审批(Accelerate Approval)与欧盟附条件上市许可(Conditional Marketing Authorization)在药品附条件批准上市申请审评审批方面的程序和经验,以期能够完善我国药品附条件批准上市申请审评审批工作程序和技术要求,进一步加快临床急需的创新药上市,体现“以患者为中心”的药品审评体系导向。

## 1 我国附条件批准相关程序与要求

2020年7月1日新的《药品注册管理办法》开始实施,其中在药品加快上市注册程序中包括了附条件批准程序、突破性治疗药物程序、优先审评审批程序和特别审批程序,2020年7月8日国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)配套发布了《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序》,2020年11月19日国家药监局药品审评中心(以下简称药审中心)发布了《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》。

### 1.1 准入条件<sup>[4-5]</sup>

药物临床试验期间,符合以下两种情形的药品可以申请附条件批准:一是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证实疗效并能预测其临床价值的;二是应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫

苗, 经评估获益大于风险的。

## 1.2 准入程序<sup>[6]</sup>

### 1.2.1 申请人通过沟通交流会议提出附条件批准申请

申请人在药物临床试验期间于药品上市许可申请递交前提交沟通交流申请(Ⅱ类会议), 与药审中心就附条件批准事宜进行充分的沟通交流。拟申请优先审评审批的, 可一并提出进行沟通交流。已纳入突破性治疗药物程序的, 可申请I类会议。沟通交流会议纪要将作为附条件批准上市申请的受理、立卷审查和审评的重要依据。此外, 在上市申请审评期间, 申请人仍可就上述内容与药审中心进一步沟通交流并达成一致意见。

### 1.2.2 申请人提交申报资料

经沟通交流评估确认初步符合附条件批准要求的, 申请人可以在提出药品上市许可申请的同时, 向药审中心提出药品附条件批准上市申请, 并按相关技术指导原则要求提交支持性资料。申请优先审评审批的, 可一并提出申请。

### 1.2.3 技术要求

附条件批准上市的药品应能提供有效治疗手段, 具体应满足下列条件之一: 1) 与现有治疗手段相比, 对疾病的预后有明显改善作用; 2) 用于对现有治疗手段不耐受或无疗效的患者, 可取得明显疗效; 3) 可以与现有治疗手段不能联用的其他关键药物或治疗方式有效地联用, 并取得明显疗效; 4) 疗效与现有治疗手段相当, 但可通过避免现有疗法的严重不良反应, 或明显降低有害的药物相互作用, 显著改善患者的依从性; 5) 可以用于应对新出现或预期会发生的公共卫生需求。

现有治疗手段是指在境内已批准用于治疗相同疾病的药品, 或者标准治疗方法等。通常, 这些治疗手段应为当前对该疾病的标准治疗。附条件批准上市的药品, 在临床获益未经证实前不作为现有治疗手段。

通常用于药物有效性评价的指标应为临床终点。临床终点是指可以直接反映药物疗效的特征或

变量, 即药物对患者感觉(例如症状缓解)、功能(例如运动性改善、延缓或阻止功能衰退等)或生存影响的直接评价。

对于符合附条件批准情形的药品, 可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。申请人应充分评估说明所选择的替代终点、中间临床终点或选择早期临床试验数据与预期的临床获益之间的相关性、合理性, 并提供相应的证据。

### 1.2.4 审评审批

审评通过附条件批准药品上市的, 发给药品注册证书, 并载明附条件批准药品注册证书的有效期、上市后需要继续完成的研究工作及完成时限等相关事项。附条件批准上市申请不通过的, 申请人可以在完成相应研究后按正常程序重新申报。

### 1.2.5 上市后要求<sup>[5]</sup>

申请人应与药审中心就上市后承诺完成的研究等内容共同讨论并达成共识, 申请人应承诺按时完成所有的临床试验, 药品上市许可持有人在规定的期限内完成新的或正在进行的药物临床试验后, 以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市。

## 1.3 注销程序<sup>[5]</sup>

对附条件批准的药品, 持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的, 国家药品监督管理局应注销其药品注册证书。此外, 持有人应当按照制定的上市后风险管理计划, 对已存在或已识别的风险以及潜在风险采取相应的风险管理措施, 保证患者用药安全。

## 1.4 转为常规批准上市<sup>[5]</sup>

药品上市许可持有人按照药品注册证书中所附的特定条件, 在规定期限内完成新的或正在进行的药物临床试验后, 以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市。

## 2 中国、美国和欧盟附条件批准情况

### 2.1 中国、美国、欧盟附条件批准政策对比

中国、美国、欧盟附条件批准政策的对比详见表1。



表1 中美欧附条件批准政策对比

项目	中国	美国	欧盟
法律依据	《药品管理法》 《药品注册管理办法》	《联邦法案》第21 CFR第314部分H小节 <sup>[7]</sup> 《处方药付费法案(PDUFA)》 <sup>[8]</sup>	法规(EC) No 726/2004 <sup>[10]</sup> 法规(EC) No 507/2006 <sup>[11]</sup>
适用范围	1. 治疗重危无有效治疗手段疾病的药品; 2. 公共卫生急需药品(临床试验已有数据显示其疗效并能预测临床价值); 3. 应对突发公共卫生事件所需疫苗或国家卫生健康委员会认定的急需的其他疫苗, 经评估获益大于风险	主要适用于治疗严重或危及生命疾病的新药, 其安全性和有效性已经过研究, 与现有治疗产品相比有明显的治疗优势, 且需要满足“替代终点”的要求	1. 用于治疗、预防或诊断严重损害或危及生命的疾病的药品; 2. 预期用于紧急情况的药品; 3. 孤儿药 以上必须有未满足的临床需求
作用点	临床试验期间	临床试验期间 II期试验完成后即可申请上市	临床试验期间
沟通交流	1. 鼓励持有人在药品研发初期及上市申请前与监管机构进行沟通交流; 2. 药品上市许可申请递交前, 申请人应当与药审中心沟通交流; 3. 在上市申请审评期间, 申请人仍可与药审中心进一步沟通交流并达成一致意见	1. 增设C类替代终点会议, 对关键临床试验的设计给予充分指导; 2. 作用于研发阶段	1. 细分为科学建议、方案协助及平行科学咨询三类沟通交流方式; 2. 申请人可在药品全生命周期发起会议交流申请
优惠政策	可申请优先审评审批, 获得资格后审评时限由200日缩短为130日, 其中临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品审评时限为70日	持有人可提前递交非临床研究及药学研究资料	1. 审评时限由标准上市许可的210日缩短至150日; 2. 疫苗紧急授权程序可采用滚动式审评, 无需一次提交全部资料, 审评时限缩减为70日
上市后要求	药品上市许可持有人应按照药品注册证书中所附的特定条件, 在规定期限内完成新的或正在进行的药物临床试验, 以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市	上市要求(Post-Marketing Requirement, PMR)包含了FDA强制要求持有人进行的所有上市后研究或临床试验; 上市后承诺(Post-Marketing Commitment, PMC)是FDA与申请人达成一致的临床研究及试验, 同时对潜在风险较大的药品进行持续动态监测 <sup>[9]</sup>	对于申请附条件上市的药品, 需要在上市后开展上市后安全性研究(Post-Authorisation Safety Study, PASS)和上市后有效性研究(Post-Authorization Efficacy Study, PAES)。作为特定义务; PASS通常是指非干预性研究, 目的是定量潜在或已识别的风险、评估安全信息缺失的特定人群用药与长期用药的风险以及衡量风险管理的有效性; PAES是探索药物在实际临床应用中的效益, 收集进一步的临床疗效数据, 验证干预措施对临床结局或疾病进展的影响以及验证上市后阶段的总体生存数据与替代终点的一致性, 从而确定药品的真实疗效, 促使药品转化为常规审评上市

续表 1

项目	中国	美国	欧盟
附条件批准上市 的 注销	逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险, 国家药品监督管理局应当依法处理, 直至注销药品注册证书	出现以下情况, 在经过听证会后撤销批准: 1) 上市后临床研究未能验证临床益处; 2) 申请人未能完成所需的上市后研究; 3) 上市后使用表明上市后所附条件不足以确保药品的安全使用; 4) 申请人未能遵守双方约定的上市后限制; 5) 宣传材料是虚假或误导性的; 6) 其他证据表明, 该药物产品在其使用条件下并未显示出安全性或有效性; 若 FDA 认为存在撤销的理由, 可能会要求持有人撤销上市许可, 或者在听证会告知函中, 建议持有人撤销许可。听证会告知函中通常载明拟撤销许可的理由。在收到告知函后, 持有人可在 15 日内提交听证的书面申请。如果持有人未在 15 日内申请听证, 视为放弃听证机会, 则药品自动撤市	欧盟附条件上市许可的有效期为 1 年, 此有效期可每年延续, 申请人应于有效期满 6 个月前向 EMA 提交 1 份有关特定义务完成情况的中期报告, 并同时提出附条件上市许可延续申请 <sup>[11]</sup> 。CHMP 将基于获益风险平衡对延续申请进行评估, 并就特定义务或其时间表是否需要保留或修改以及是否应维持、变更、暂停或撤销上市许可给出意见。延续注册申请下对特定义务开展的定期评估和基于申请人未履行义务下的被动评估, 涵盖了附条件上市许可产品的调出情形
转为正式上市	药品上市许可持有人按照药品注册证书中所附的特定条件, 在规定期限内完成新的或正在进行的药物临床试验后, 以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市	待持有人完成上市后临床试验研究, 可以以补充申请方式提交最终报告并申请转化为完整上市 (Full Approval)	申请人可在每年的附条件上市许可延续申请中或在提交特定义务完成的报告时表明欲将附条件上市许可转换为完全上市许可 (Full Marketing Authorization) 的意向, 同时提供药品的详细、完整的临床试验数据以及临床专家支持其转换为完全上市许可的说明

## 2.2 中国、美国、欧盟药品附条件批准情况

### 2.2.1 中国药品附条件批准情况

截至 2021 年 12 月 31 日, 已有 48 个品种附条件批准上市。其中抗肿瘤药物占 75%、新冠药物占 11%、血液系统疾病药物占 6%、内分泌药物占 4%、抗感染和免疫药物各占 2%, 见图 1。目前, 已有 5 个品种转为正式批准。

### 2.2.2 美国药品附条件批准情况

自 1992 年 FDA 正式设立附条件批准程序至 2021 年 12 月 31 日, FDA 共批准了 278 个加速审批产品, 其中 139 个批准转为完整上市、28 个批准被撤销资格、111 个待转完整上市<sup>[12]</sup>, 详见图 2。

在 278 个加速审批产品中, 60% 是抗肿瘤药物, 18% 是抗感染药物, 14% 是血液系统药物, 剩余是内分泌、呼吸系统、精神系统等其他药物 (图 3)。

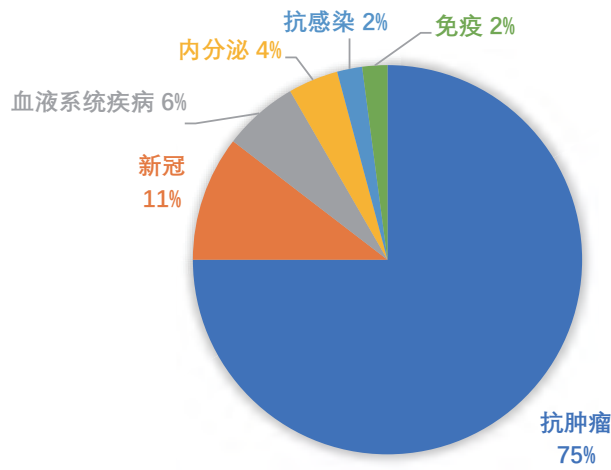


图1 中国附条件批准药物适应症分布情况

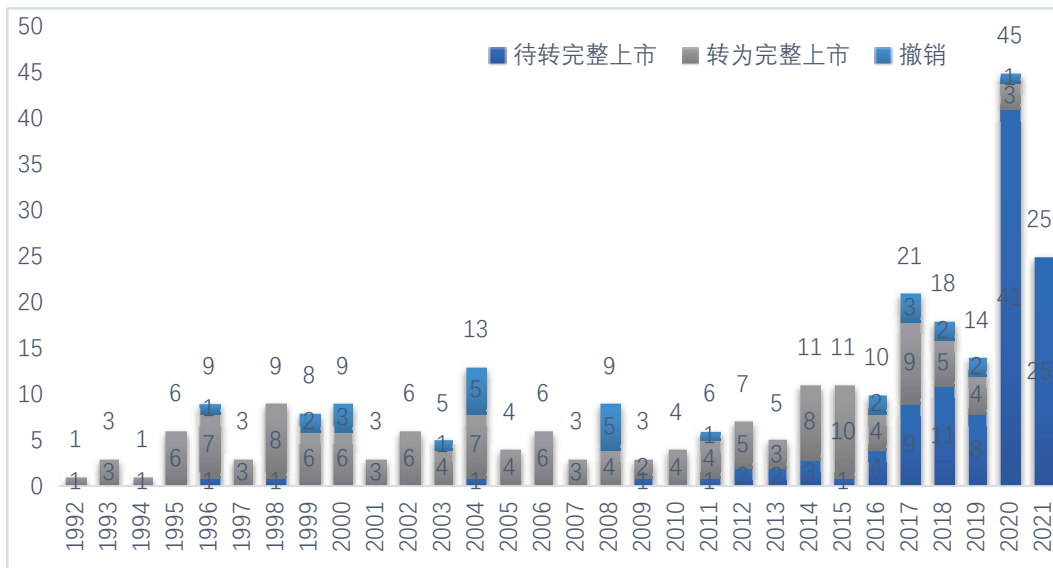


图2 1992-2021年FDA加速审批情况

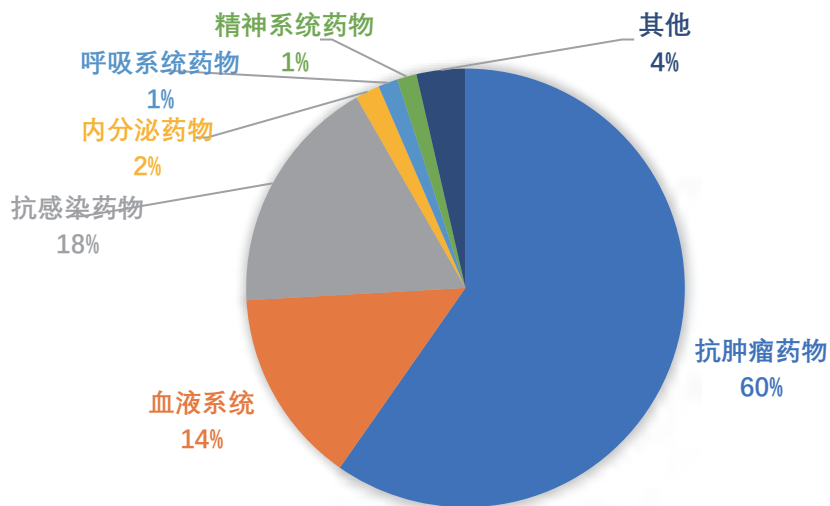


图3 1992-2021年FDA加速审批适应症分布情况

### 2.2.3 欧盟药品附条件批准情况

自2006年附条件上市许可法规颁布至2020年12月31日，EMA共批准59种药物的附条件上市许可，其中23种药物转为完全上市、2种药物因商业原因被撤市（非被暂停或撤销），平均而言，公司需要大约3.5年的时间来履行授权后义务，并获

得产品的完全授权<sup>[13-17]</sup>。

在59种药物中，50%是抗肿瘤药物，20%是抗感染药物，7%是神经系统药物，其余是心血管、内分泌、血液、新冠、眼科、移植免疫药物（图4）。

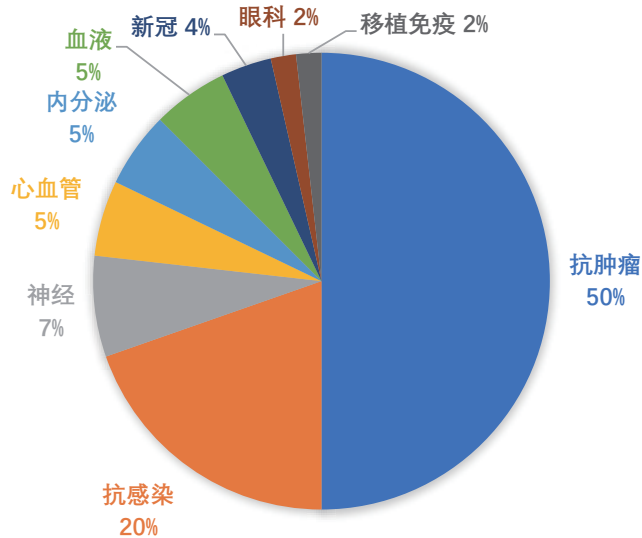


图4 2006-2020年EMA附条件上市许可适应症分布情况

## 2.3 中国、美国、欧盟药品附条件批准情况对比分析

### 2.3.1 药品的适应症分布

中国附条件批准上市药物涉及的适应症领域不及美国和欧盟广泛，其中抗肿瘤药物占比最高。在中国、美国和欧盟附条件批准上市的药物中，虽然均是抗肿瘤药物占比最大，但中国抗肿瘤药物占附条件批准上市药物的比例最大，约为75%，欧盟占比最小，约为50%，美国FDA占比约为60%。

### 2.3.2 附条件批准上市转为常规批准（完全上市）情况

从上述数据可以看出中国附条件批准转为常规批准的转化率是10.41%，美国是50%，欧盟是38.98%，当然这与中国实施附条件批准时间较短有关，后续药品监管机构应持续关注附条件批准品种上市后的研究工作以及补充申请申报情况。

### 2.3.3 附条件批准上市的注销

自FDA正式设立附条件批准程序，已有28个附条件批准被撤销资格，FDA对于附条件批准上市品种注销有具体情形以及具体流程。欧盟基于延续注

册申请下对特定义务开展的定期评估和基于申请人未履行义务下的被动评估，也涵盖了附条件上市许可产品的调出情形。而中国对附条件批准上市的注销有规定，但尚未明确具体情形以及程序，仅是要求持有人在规定的时限内以补充申请形式提交上市后研究资料。

## 3 对我国附条件批准上市实施情况的思考

附条件批准的目的是在风险可控的前提下，缩短药物的研发和注册时间，使可能有临床获益的药物尽早应用于患者。其带给申请人机遇的同时也带来挑战，需要申请人对疾病背景和治疗领域有深入的理解，并且对药物的研发具有前瞻性。同时政府部门需要规范审评尺度，完善审评路径，加强上市后监管，引导申请人全面认识附条件批准的要求，平衡风险与获益，更好地促进药物创新，加快药物的研发和上市速度，为患者提供更多有价值的药品。参考美欧附条件上市的法规政策，对国内附条件批准政策有以下几点思考。

### 3.1 关于附条件批准药品治疗疾病的类型

美国FDA加速审批主要适用于治疗严重疾病或



危及生命疾病的新药,其安全性和有效性已经过研究与现有治疗产品相比有明显的治疗优势,且需要满足“替代终点”的要求。其中,严重疾病是指影响生存或日常功能的疾病,并具有持续复发的特征,而“治疗严重疾病”要求药物必须对严重疾病产生直接或预期缓解作用。加速审批一方面关注疾病类型,另一方面关注评价的依据。前者主要包括严重危及生命的疾病、病程较长需较长时间衡量预期临床益处的药物和罕见病,在评价依据方面,要求药物与现有疗法相比有显著优势,同时基于可合理预测临床获益的非完全验证的替代终点或中间临床终点。

欧盟附条件上市许可(Conditional Marketing Authorization, CMA)主要适用以下三类药品:用于治疗严重损害或危及生命疾病的药品、用于紧急状态下的药品和治疗罕见病的药品。其中,对于第一类药品,严重损害或危及生命的临床结果应该是目标疾病和药品适应症的突出特征,申请人需要根据客观和可量化的医学或流行病学信息来证明疾病的严重性,并考虑疾病发病率对患者日常功能的影响。对于第二类药品,申请人应判断是否属于世卫组织或欧盟承认的公共卫生威胁,阐明用于紧急情况的理由。

我国2020年发布的《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》中已对附条件批准的适用范围作出了详细说明,即用于严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、公共卫生方面急需的药品和应对重大突发公共卫生事件的疫苗。严重危及生命的疾病是指若不尽早进行治疗会在数月或更短时间内导致患者死亡的疾病或疾病的某个阶段,例如晚期恶性肿瘤等<sup>[5]</sup>。但指导原则并未对适应症进行限定,在中国、美国和欧盟附条件批准上市的药物中,虽然均是以抗肿瘤药物为主,但中国抗肿瘤药物在附条件批准上市药物的占比最大。同时可以注意到非严重危及生命的药品,如用于治疗系统性红斑狼疮的注射用泰它西普也已通过附条件批准上市<sup>[18]</sup>。

附条件批准是为鼓励以临床价值为导向的药物创新,加快具有突出临床价值的临床急需药品上市。建议附条件批准对疾病严重性和药品急需性进行综合考量,监管机构需要帮助申请人对附条件批准的适用范围进行更深入的理解,适当开发抗肿瘤

药物以外的其他适应症药物。

### 3.2 为替代终点、中间临床终点的选择提供参考

在药品的有效性评价方面,对于符合附条件批准情形的药品,可基于替代终点、中间临床终点或者早期临床试验数据而附条件批准上市。替代终点的选择必须科学合理,应能显示其与临床获益的关联性和生物学合理性。近年来,对于很多疾病,特别是肿瘤已经建立了如无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)、客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)等替代指标。为了帮助申请人选择潜在的替代终点,促进产品开发,FDA会根据最新的科学研究和审评考量,每6个月更新发布推荐或认可的替代终点<sup>[19]</sup>。目前国内的指导原则中已对替代终点、中间临床终点的选择方向进行说明,但根据科学进展,针对具体疾病的推荐终点可能更有助于申请人在临床研究设计时参考。

### 3.3 完善附条件批准的沟通交流

附条件批准的沟通交流涉及早期临床研究、上市申请前、审评期间三个阶段,为申请人与监管机构之前提供了良好的信息交流桥梁。在时限上,除同时纳入突破性治疗的药物外,目前与附条件批准相关的沟通交流会议均为II类会议,一般在申请后60个工作日内召开<sup>[20]</sup>。与其他在研发关键阶段申请沟通交流的药物时限一致。为加快药物上市,可以考虑缩短附条件批准的沟通交流的时限。此外,由于附条件批准药物有大量研究工作是在上市后开展,可以考虑在上市后沟通交流的程序并在时限上提供政策支持,以帮助药品尽早常规批准上市。

### 3.4 完善审评路径,做好与《疫苗管理法》紧急授权的衔接

《疫苗管理法》第二十条明确,应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国务院卫生健康主管部门认定急需的其他疫苗,经评估获益大于风险的,国务院药品监督管理部门可以附条件批准疫苗注册申请。出现特别重大突发公共卫生事件或者其他严重威胁公众健康的紧急事件,国务院卫生健康主管部门根据传染病预防、控制需要提出紧急使用疫苗的建议,经国务院药品监督管理部门组织论证同意后可以一定范围和期限内紧急使用<sup>[21]</sup>。

在《疫苗管理法》中,疫苗的加速上市存在附条件批准和紧急使用授权两种途径。在施行时存



在疫苗产品获批紧急使用后申请附条件批准的情形,以智飞生物的重组新冠病毒蛋白疫苗为例,其于2021年3月10日在国内获批紧急使用,于2022年3月1日在国内获批附条件批准<sup>[22]</sup>,但目前紧急使用授权与附条件批准之间的衔接程序还有待明确。

### 3.5 加强上市后监管

虽然中国、美国、欧盟附条件上市政策中都会要求申请人在药物获批上市以后,继续完成上市后临床试验,并在规定时间内提交这些临床试验的相关资料。然而有报告指出,在美国有些申请人会有意或无意地拖延提交上市后临床试验资料,使得这些通过附条件批准的产品既不满足完全批准要求,又未被撤销,却能够继续留在市场上<sup>[23]</sup>。因此,国内监管部门如何确保在药品上市后,企业在规定时间内按要求完成临床试验仍然是一项挑战。

此外,如前所述,我国目前出台的法规政策中,对于附条件批准的注销情形和程序尚不清晰,仅笼统描述“逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险,国家药品监督管理局应当依法处理,直至注销药品注册证书”是远远不够的。建议明确附条件批准注销具体情形和程序。

## 4 展望

我国的附条件批准制度虽然建立仅两年时间,但有FDA和EMA欧美的经验作为借鉴参考,结合我国的药品临床实践和监管需要,相关法规也在趋于完善。在未来,建议监管部门更多考虑的是对程序和技术要求的细化(如各类适应症附条件批准的评价标准)、制度之间的衔接(如紧急使用授权与附条件批准制度)以及加强药品附条件批准上市后的监管等方面问题,最终实现鼓励以临床价值为导向的药物创新、加快具有突出临床价值的临床急需药品上市的初心。

### 参考文献:

- [1] 国务院发〔2015〕44号 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. (2015-08-18) [2022-07-19]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见[EB/OL]. (2016-02-26) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyp/20160226085101295.html>.

- [3] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 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[EB/OL]. (2017-10-08) [2022-07-19]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [4] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglibf/ypzhcglibfzhcwj/20200330180501220.html>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-11-19) [2022-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d1716db06f90c3adf134de337373b22c>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品上市许可优先审评审批工作程序(试行)[EB/OL]. (2020-07-07) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglibf/ypzhcglibfzhcwj/20200708151701834.html>.
- [7] FDA. 21 CFR 314 Subpart H—Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses[EB/OL]. (2016-08-16) [2022-07-19]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1&subpartNode=21.5.0.1.1.4.8>.
- [8] FDA. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) of 1992 [EB/OL]. (2022-02-15) [2022-07-19]. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>.
- [9] FDA. Postmarketing Studies and Clinical Trials—Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-05-12) [2022-07-19]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-studies-and-clinical-trials-implementation-section-505o3-federal-food-drug-and>.
- [10] EMA. On the Conditional Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling Within the Scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council[EB/OL]. (2006-03-29) [2022-07-19]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R0507&qid=1646964101116>.
- [11] EMA. Guideline on the Scientific Application and the Practical Arrangements Necessary to Implement Regulation (EC) No 507/2006 on the Conditional Marketing

- Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling Within the Scope of Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. (2016-07-03) [2022-07-19]. <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-regulation-ec-no-5072006>.
- [12] FDA. CDER Drug and Biologic Accelerated Approvals Based on a Surrogate Endpoint[EB/OL]. (2021-01-29) [2022-07-19]. <https://www.fda.gov/media/151146/download>.
- [13] EMA. Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency[EB/OL]. (2017-01-23) [2022-07-19]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf).
- [14] EMA. 2017 annual report of the European Medicines Agency[EB/OL]. (2018-05-02) [2022-07-19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [15] EMA. 2018 annual report of the European Medicines Agency[EB/OL]. (2019-05-03) [2022-07-19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [16] EMA. 2019 Annual Report of the European Medicines Agency[EB/OL]. (2020-06-15) [2022-07-19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [17] EMA. 2020 Annual Report of the European Medicines Agency[EB/OL]. (2021-06-14) [2022-07-19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2020-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2020-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准注射用泰它西普上市[EB/OL]. (2021-03-12) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20210312165618199.html>.
- [19] FDA, Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure[EB/OL]. (2022-02-28) [2022-07-19]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法[EB/OL]. (2020-12-10) [2022-07-19]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=40e0b5b571f206e1>.
- [21] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019-07-02) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190702121701506.html>.
- [22] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准安徽智飞龙科马生物制药有限公司重组新型冠状病毒蛋白疫苗(CHO细胞)注册申请[EB/OL]. (2022-03-02) [2022-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20220302143909157.html>.
- [23] None. Accelerated Approval Abuse[J]. JAMA, 2005, 294(2):171.

(收稿日期 2022年7月19日 编辑 邹宇玲)