

对上市中成药再评价制度的回顾与思考

李鸿彬, 李认书

天士力控股集团研究院, 天津 300402

摘 要: 我国批准上市的中成药批准文号达 6 万多, 其中很大一部分文号是在 1985 年卫生部颁布《新药审批办法》实施之前由各省、自治区、直辖市药政部门批准, 存在质量参差不齐、同一品种由多厂家生产的现象, 导致了优质优价中成药的价值难以在市场上体现, 影响了中成药市场的良性竞争环境。为此, 国家食品药品监督管理局采取了清查批准文号、药品再注册、提高质量标准等多项措施加强上市中成药的价值提升, 有效促进了中成药的上市后再评价制度体系的建设和完善。但仍存在质量标准提高与临床价值提升脱节、市场上仍充斥着大量低质低价中成药、中成药再评价工作的质量与效率有待提升等方面的问题。鉴于此, 提出了批准文号付费持有, 药品安全性、有效性、质量和经济性评价的全面评价体系的完善, 第三方评价主体的介入, 中成药再评价与中药材 GAP 管理有效衔接等建议, 期望有效促进中成药行业水平提升, 并通过再评价与再研究工作, 培育出更多的中药大品种。

关键词: 中成药; 再评价; 批准文号清查; 药品再注册; 第三方评价; 付费持有

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)02-0293-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.025

Review and reflection on re-evaluation system of Chinese patent medicine

LI Hong-bin, LI Ren-shu

Institute of Tasly Holding Group, Tianjin 300402, China

Abstract: There has been more than 60 000 approval numbers of Chinese patent medicines (CPM), among which a large portion were approved by provincial agencies before the Ministry of Health promulgated and implemented them in 1985. One drug was produced by many companies and the available drugs' quality varied among different producers. Drugs with low quality and low price have been flooded into the medicinal market, which has resulted the drugs in high quality are closed outside the market. The benign competition in CPM market has been influenced. Many measures to improve the quality of the marketed drugs have been taken by State Food and Drug Administration, including checking the approval numbers, re-registration, and quality improving actions, so as to strengthen the listed medicine value promotion, effectively promote the CPM listed in the market after the re-evaluation system construction and perfect. But there are still the disconnect between improving the quality standard and enhancing the clinical value of the quality and efficiency; The market is still filled with a large number of low quality and low cost of proprietary CPM, the re-evaluation work of CPM and other issues need to be improved. Nonetheless, to put forward the suggestion on that the approval numbers should be held by payment, the comprehensive evaluation system on drug safety, effectiveness, quality, and the economic value should be improved, the evaluation by the third party should be intervened, and the re-evaluation of CPM and GAP administration of genuine medicinal materials should be effectively linked up. We expect the improvement of industrial level of CPM and the cultivation with a large variety of CPM through the re-evaluation and re-study.

Key words: Chinese patent medicine; re-evaluation; inventory of approval numbers; drug re-registration; third-party evaluation; paid hold

目前, 我国批准的中成药批准文号数量达 60 309 个, 这些药品可分为 3 部分, 一部分是 1985 年之前由各省、自治区、直辖市药政部门批准, 于

2002 年上升为国家标准的药品; 一部分是根据 1985 年卫生部颁布的《新药审批办法》审批上市的药品; 一部分是在原国家药品监督管理局于 2002 年颁布

收稿日期: 2014-04-21

作者简介: 李鸿彬, 研究员, 天士力控股集团研究院药政事务中心总监, 研究方向为新药、保健食品的研究开发。E-mail: lihb@tasly.com

的《药品注册管理办法(试行)》以及由国家食品药品监督管理局于2007年颁布的《药品注册管理办法》指导下审批上市的药品。6万多个中成药批准文号中不乏同一个药品处方的不同剂型、同一种药品多个生产厂家的品种。

由于国家对药品监管力度的不断加强、药品审评标准的不断提升,早期获批上市的药品标准较低,尤其是由省、自治区、直辖市药政管理部门批准的中成药。1999—2002年原国家食品药品监督管理局开展了中成药地方标准清理整顿工作,将组方合理、疗效确切、安全性好、质量可控的品种上升为国家标准,共计有1 518个中药品种由地方标准上升为国家标准,核发批准文号3 020个(关于强化中成药国家标准管理工作的通知,2001年2月16日,国家食品药品监督管理局),促进了中成药整体质量的提升。但这部分药品与《卫生部药品标准·中药成方制剂(1~20册)》、《中国药典》等原有国家标准的药品存在重复、同名同方而生产工艺和质量控制方法不同、同名异方等混乱现象^[1];同时由于审批权力不集中,这部分药品存在的同一品种有多个批准文号现象较为严重。因此,为加强对中成药有效性、安全性和质量控制的管理,中成药再评价是必需手段。

1 对上市中成药进行再评价的必要性

1.1 同一药品多个批准文号,不利于中药市场良性发展

由于同一种药品批准多个生产企业生产,而不同企业生产的同一品种在质量上的不一致导致了市场上存在良莠不齐的产品,从而出现同一品种在价格上的悬殊。以复方丹参制剂为例,复方丹参制剂共有701个批准文号,其中片剂680个、胶囊11个、口服液2个、颗粒剂2个、丸剂4个、滴丸剂1个、喷雾剂1个;板蓝根颗粒共有1 034个批准文号,以50 g板蓝根颗粒价格为例,存在有1.8元到8.8元不等市场零售价格。

低价药的存在造成了中成药市场的恶性竞争,会出现低质药驱逐优质药的现象,优质优效药物无法为患者所用,阻碍了中药质量提升;同时,低质低价药物掠夺了有限的中药材资源,进而影响了优质中药、创新中药对药材资源的需求,因而不利于中药材资源的有效利用和可持续发展,同样阻碍了中药的创新发展和可持续发展。此外,多家企业生产同一品种造成产品的市场集中度低,如果这样的药品入选《国家基本药物目录》、《国家基本医疗保

险药品目录》,对这类药品的招标采购带来一定困扰。因此,只有通过对上市中成药的科学再评价,淘汰劣质中成药,维持中药材资源的有效利用和中成药市场的良性竞争,保证患者用到优质优效的中成药。

1.2 大量批准文号的闲置,是对监管资源的浪费

许多药品生产企业超过一半以上的批准文号闲置,常年生产的品种占企业总批准文号的比例不到25%。此外,在地方标准上升国家标准换发批准文号过程中,由于历史原因,在质量标准、生产工艺、非临床研究与临床研究方面研究薄弱,上市品种质量参差不齐,给上市后监管带来很多难题。2007年至2009年国家食品药品监督管理局清查17余万药品批准文号,近4 300个申报资料不实的批准文号被撤销^[2]。

尽管如此,仍存在大量闲置批准文号以及研究基础薄弱的产品,占用了大量的药品监管资源,尤其是药品再注册工作。2007年开始启动的药品再注册工作,通过药品再注册淘汰不具备生产条件、质量不能保证、安全风险较大的产品。据统计2007年需再注册的药品数量141 155个^[3],药监部门面对14万药品的再注册工作,需要配置大量的监管资源,如果不能通过科学的再评价,将其中闲置批准文号进行合理处置,药品每5年一次的再注册工作将会继续浪费宝贵的药品审评和监管资源。

2 国家对上市中成药再评价的举措

面对上述问题,国家药监部门采取各项措施对上市中成药的批准文号和质量标准进行管理,包括2002年开始的换发批准文号、2007年启动的药品再注册工作、2008年的药品标准提升行动计划、2009年的技术转让、中药品种保护指导原则等,有效解决了闲置的部分批准文号等问题。

2.1 批准文号清查

针对2006年的黑龙江省齐齐哈尔第二制药有限公司制售假药案件暴露出的药品监管问题,国务院办公厅于2006年7月印发《全国整顿和规范药品市场秩序专项行动方案》(国办发[2006]51号),方案要求用1年左右的时间,在全国范围内深入开展整顿和规范药品市场秩序专项行动。为此,国家食品药品监督管理局于同年9月印发《整顿和规范药品研制、生产、流通秩序工作方案》(国食药监办465号),方案将“清理和规范药品批准文号”作为重点工作之一。

据统计,截至2008年初,共有176 317个批准文号需要清查,2007年拟申请注销的文号合计3 626个,占2%。2009年,完成文号清查,共计4 300个批准文号被撤销。

2.2 药品再注册

《整顿和规范药品研制、生产、流通秩序工作方案》中明确提出,2007年1月启动药品再注册工作。2007年4月,国家食品药品监督管理局制定印发了《药品再注册工作方案》,提出将1999—2002年地方标准升国家标准的品种、超出生产许可范围的品种、安全性风险高的品种作为再注册工作重点。由于受批准文号清查工作的限制,药品再注册工作于2009年全面展开。

药品再注册是通过对药品上市后的长期有效性、安全性、质量控制、药物经济等信息的再评价,判断药品是否具有继续上市的资格。相对于新药评价,再评价能够更好地暴露风险,有利于提高药品的质量和安全性。

2.3 药品标准提高行动计划

针对早期制定的国家药品标准已严重滞后于药品生产现状和药品检验工作发展的实际,一些药品标准已不足以控制药品的质量,难以保证人民用药安全、有效。2004年2月,国家食品药品监督管理局印发《提高国家药品标准行动计划》,提出从2004年开始用3~5年的时间,实施提高国家药品标准的行动计划^[4]。但由于资金等方面的客观原因,该行动计划一直进展缓慢,直到2008年获得1亿元国家专项资金支持,计划才加速启动。行动的最终目的是逐步健全科学规范的标准管理机制,建立药品标准淘汰机制,综合运用再评价、再注册等多种手段,坚决淘汰处方、工艺和剂型不合理、存在严重安全隐患的品种。

2.4 中药注射剂安全性再评价

国家食品药品监督管理局将中药注射剂作为标准提高计划的重点领域,于2009年7月印发《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》(国食药监办[2009]359号),要求中药注射剂生产企业开展生产及质量控制环节的风险排查;国家食品药品监督管理局对重点品种,分批、分阶段对中药注射剂的质量控制和风险效益展开综合评价,首评价品种为临床使用广泛的双黄连注射剂和参麦注射液。第2批综合评价品种为鱼腥草注射液、鱼金注射液。

2009—2011年的再评价工作,发布了13个新

的中药注射剂标准,有近百家中药注射剂的企业,30多个品种退出了市场,在一定程度上,中药注射剂安全性再评价规范净化了中成药市场。

3 中成药上市后再评价的几点建议

国家药监部门对上市中成药,尤其是“老”药的监管采取了文号清查、再注册等管理措施,但市场上仍然充斥着劣质中成药,对人们的用药带来安全隐患。究其原因:第一,再注册制度虽然基于良好出发点但监管效果不显著;第二,对于生产企业而言,批准文号是企业的一种价值资产,不生产可能是企业战略储备的需要,企业投入大量的研发费用才获得这类创新产品的生产许可,如果也采取撤销批准文号的手段进行管理,不利于鼓励企业创新和发展;第三,药品标准提高的激励与制约机制欠缺,生产企业看不到药品标准提高后带来的收益,反而因此会增加生产成本和检验成本;第四,由于中药成分的复杂性,中药质量标准与临床安全性和有效性评价存在一定的不一致性,标准提高未必能提高患者的临床获益,需要对质量指标与有效性指标的关联性进行深入研究;第五,目前国内无论是制药企业,还是监管机构,重上市前评价轻上市后评价的现象较普遍,科学的上市后再评价体系对提升药品的质量、合理临床用药、扩大药品适应症更有意义,需要从制度设计上重视药品上市后再评价。

3.1 药品批准文号付费持有

借鉴专利权维护年费制度,探索建立生产企业有偿持有生产批准文号的机制,制定与药品创新程度成反比的不同梯度的年费,鼓励创新的同时,解决部分闲置批准文号的问题。如果企业有大量的批准文号长期闲置,面临较高的使用费,促使这些企业自动放弃对闲置文号的持有或转让给其他有需要的企业生产。

3.2 完善药品再评价法规制度体系

药物再评价包括了药物的安全性、有效性、质量控制、药物经济的再评价。从意识层面和法规制度体系教育和加强药物再评价工作,是当前药品监管者面临的重要课题。药物经济学评价为合理利用卫生资源、基本药物目录和医保目录等遴选的有效手段,已经得到业界的高度重视,但国内对中药的药物经济学评价的研究,基本上沿用了西方对于化学药物的评价方法,不能体现中药多组分、长期用药等特点,需要建立一套适合中药评价的新模式。

3.3 药品再评价主体第三方介入

上市中药再评价工作需要投入大量的监管资源,就目前我国药品监督资源不足的情况下,由行业协会等组成的第三方评价机构的介入可有效利用社会资源代替政府部门的某些职能,缓解资源与审评任务之间的矛盾。尤其对于一个药品多个生产企业的品种,第三方评价与企业自主评价相比,更具备客观性和公正性,同时,再评价将有力促进药品的上市后再研究,淘汰劣质品种、提升优质品种,从而有利于中药大品种的培育。

虽然目前有世界中医药学会联合会中药上市后再评估专业委员会等第三方机构开始了相关工作,但第三方机构与药政部门之间如何协同建立长效协作评价体系和管理机制,事关实现再评价工作的可实施、评价结论的可执行性。

3.4 中成药再评价体制与中药材 GAP 管理制度相衔接

中药材的生产质量管理是中成药质量的第一道关,我国自2002年颁布实施《中药材生产质量管理规范(试行)》以来,先后21次发布中药材GAP检查公告,涉及中药材品种57个,基地数量97个,有效地规范了中药材生产的同时,有力地促进了中药材资源的可持续开发与利用。

如果中成药生产时,所有的处方药材都来源于GAP基地,无疑将大大提升中成药质量和风险追溯,因此,来源于GAP的药材是优质中成药评价的重要指标之一,在中成药再评价的制度设计上应加以体现,将这类优质中成药在再注册证书上给予相应的身份标识,该身份标识与《基本药物目录》、《医保目录》等的入选标准相关联,以政策来引导中成药生产企业积极加强中药材的生产管理,提高中药行业的整体水平。

4 结语

由于上市中成药质量层次不一、一个药品多个批准文号、批准文号闲置等现象较严重,为保障安全有效的药品为患者所用,需要对上市中成药开展再评价,提升药品质量的同时,以质量为门槛,实现药品的优胜劣汰。国家食品药品监督管理局自2007年以来积极采取了多项措施对上市后药品开展再评价,包括清查批准文号、药品再注册、说明书修订、质量标准提高等,撤销了部分标准不符合国家药品标准的批准文号,在一定程度上整顿了药品市场。但无论对于早年批准的“老”药,还是2007年颁布的《药品注册管理办法》(局令第28号)后批准的“新”药,再评价工作仍然任务繁重。如何提高中成药再评价工作的效率,是药政管理者面临的重大挑战。探索建立有偿持有批准文号制度,可在一定程度上解决闲置批准文号的问题;针对中药的多组分特色和长期用药优势,建立符合中药特色的评价制度体系客不容缓;第三方评价机构的介入,可有效缓解国家审评资源与审评任务之间的矛盾,提高药品再评价的效率,更加有效地保障中成药的安全有效,促进中药上市后再研究,培育中药大品种。

参考文献

- [1] 刘向荣,姜店春,都兴龙,等. 刍议中成药地方标准上升国家标准[J]. 中国药事, 2005, 19(1): 51-53.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 2009年药品注册审批年度报告[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(17): 1489-1493.
- [3] 胡敏洁. 药品再注册的行政法思考[J]. 中国处方药, 2007, 67(10): 40-41.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于印发提高国家药品标准行动计划的通知[J]. 中国药品标准, 2004, 5(2): 3-9.