

刍议 FDA 米多君片审评审批历程及对我国药品监管的启示

李新英¹, 宗欣², 张凤琴³, 董江萍^{4*}

1. 沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理总局 信息中心, 北京 100053

3. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

4. 国家食品药品监督管理总局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 在聚焦临床需求的监管理念和策略的实践中, 不断调整修正监管在法规和措施上不适应, 对我国完善药品监管制度有借鉴价值。采用文献研究法, 通过查找相关文献以及 FDA 网站发布的一些信息和数据以及专家访谈, 研究分析产品的临床治疗特点和审评审批历程, 并就其存在的现象进行思考, 旨在分析心血管疾病治疗药物盐酸米多君片在美国获得加快审评审批、上市、撤市、再次批准上市等全过程, 探讨 FDA 聚焦临床需求的风险-获益平衡的药品监管理念及相关策略和措施, 以期对我国药品审评审批的理念调整和监管制度的完善提供借鉴。

关键词: 药品审评审批; 盐酸米多君; 撤市; 药品监管

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1577 -04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.003

Discussion on review and approval process of FDA Midodrine Hydrochloride Tablets and its implications for China's drug regulatory

LI Xinying¹, ZONG Xin², ZHANG Fengqin³, DONG Jiangping⁴

1. College of Business Administration of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. China Data Center of China Food and Drug Administration, Beijing 100053, China

3. Center for Drug Evaluation of China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

4. Center for Food and Drug Inspection of China Food and Drug Administration, Beijing 100044, China

Abstract: In the practice of monitoring concepts and strategies that focus on clinical needs, the FDA constantly adjusts and modifies regulatory oversight in terms of regulations and measures, which has the value for the reference to improve drug regulatory system in China such as review and approval. The literature research method was adopted in this article. The characteristics of clinical treatment of the products were analyzed based on the search for relevant literatures and some information, data published by the FDA website, and interviews with experts to review the evaluation process and reflect on its existing phenomena. The purpose of this article was to comb, analyze, and research the whole process of accelerating the approval, review, listing, withdrawal, and re-approval of the market for the treatment of cardio-vascular diseases such as midodrine hydrochloride in the United States, and to discuss the risk of the FDA focusing on clinical risk - benefit balanced pharmaceutical supervision concepts and related strategies and measures, with a view to providing reference for the adjustment of the concept of China's drug review approval and the improvement of the regulatory system.

Key words: review and approval of drugs; midodrine hydrochloride; withdrawal; drug administration

体位性低血压 (orthostatic hypotension, OH) 又名直立性虚脱, 是指由于体位改变, 如从平卧位突然转为直立、或长时间站立发生脑供血不足而引起的低血压。此病患者在站立时因血管收缩受阻,

血液积聚在腿部, 引起血压剧烈下降, 出现头晕和晕厥等症状。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 1996 年批准盐酸米多君片用于治疗失眠症和体位性低血压。盐

收稿日期: 2018-05-21

第一作者: 李新英 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药事管理学。Tel: 18625952668 E-mail: 936933972@qq.com

*通信作者: 董江萍 (1967—), 女, 主任药师, 从事药品研发、注册管理、监管检查政策研究。Tel: (010)68441000 E-mail: dongjiangping@sina.com

酸米多君片 (Midodrine Hydrochloride Tablets), 持证商为总部位于爱尔兰的 Shire Development 公司, 商品名为 ProAmatine。FDA 网站资料显示, 本品被视为原研药, 列入“治疗等效性评价批准药品集”(桔皮书) 中作为参比制剂。该药用于治疗 OH, 用于接受临床标准治疗, 如非药物治疗 (如医用辅助袜)、扩容和改变生活方式等之后生命仍严重受损的患者。米多君可使患者的仰卧血压升高 (收缩压 > 200 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa), 该指征以对位 1 分钟检测血压为替代指标。

目前, 美国有 5 家以 Shire 公司盐酸米多君片为参比制剂上市的仿制药品的制造商, 分别为 Sandoz/ CASI Pharma INC、Mylan Pharma Inc.、Impax Pharma、Apotex Inc. 和 Upsher Smith Labs。而 Shire 公司的 ProAmatine 片为暂停(discontinued) 状态, 其他 5 家仿制药品的上市状态正常。

在全球范围内获批的治疗 OH 的药品还有屈昔多巴 (Droxidopa), 商品名为 Northera。屈昔多巴于 2014 年经 FDA 批准, 由 Therapeutics 公司生产上市^[1], 是一种合成儿茶酚胺, 口服后转换为交感神经递质去甲肾上腺素, 临床常用于治疗多巴胺 β 羟化酶缺乏症。与米多君相比, 屈昔多巴不会显著升高患者的卧位血压, 因此耐受性相对较好。屈昔多巴最常见的不良反应为卧位高血压的疾病进展及恶化。

以上两种药品是 FDA 批准的、仅有的 OH 治疗药品, 但二者均缺乏大样品量、高质量的临床试验证据支持医师为 OH 患者的更多获益治疗方式, 仍然需要不断进一步开展大规模临床药物试验, 以便对患者进行更好的治疗^[1]。

本文以盐酸米多君片曲折的上市许可历程为线索, 重点介绍美国 FDA 相关产品审评审批的理念、标准和措施等的同时, 对我国药品审评审批管理提出相关建议。

1 盐酸米多君片上市批准历程

盐酸米多君片 1996 年获准上市后, 经历了上市、撤市又上市的过程。2010 年 8 月, 由于持证商 Shire 公司在药物进入市场后未能按要求完成所需研究, FDA 提出撤销该批准建议。但考虑到患者的需求及同时 Shire 公司同意进行进一步临床试验研究, 2010 年 9 月, FDA 撤销其从市场上除去米多君的决定, 并允许其继续给患者使用, 同时要求 Shire 公司进一步收集有关药物功效和安全性的数

据。Shire 公司于 2011 年 9 月 27 日发文表示, 公司将继续与 FDA 合作, 从而使药物尽早得到批准, 以便为患者服务。

1.1 首次批准上市

盐酸米多君片于 1996 年 9 月 6 日作为治疗严重或危及生命疾病的药物获得 FDA 加速批准, 批准条件是生产商必须进行上市后的后续临床试验的研究^[2]。

根据 2003 年 9 月 FDA 发布的对 Sandoz (近期持证商变更为 CASI Pharma Inc.) 仿制该药品的批准信 (ANDA 76-514) 上的信息显示: FDA 曾给予 Shire 公司 ProAmatine (NDA 19-815) 孤儿药资格, 其孤儿药独占期于 2003 年 9 月 6 日结束^[3]。FDA 依照 21 CFR 314.510 (Subpart H) 条款, 在充分和良好对照的试验中确定了药品对替代终点指标作用的基础上, 批准了 Shire 公司 ProAmatine 的上市申请。根据流行病学、治疗学、病理生理学或者其他证据, 认为该药品的治疗有合理的对临床终点指标产生影响从而达到临床获益可能性 (终点指标非生存期或者不可逆的病患伤害程度)。这一批准的限制条件为: 在替代终点与获益之间的关系不确定的情况下, 申请人同意进行进一步的研究对其临床获益进行验证和描绘, 或者观察临床获益直至最终结果。

1.2 撤市及其原因

直至山道士 (Sandoz) 公司的盐酸米多君仿制药批准发布之日, 持证商 Shire 公司尚没有满足其对盐酸米多君片上市后研究的承诺。根据美国《联邦注册法案 21 CFR》314.530 条款^[4], 按照 21 CFR 314.510 和 520 条款批准的新药, 如果出现以下 6 种情况, FDA 可以在听证后撤销这一加速有条件批准: (1) 上市后的临床研究验证没有临床获益; (2) 申请人没有尽职进行所要求的上市后研究; (3) 上市后的药品使用表明, 上市后限制条件对于保证药品的安全使用是不充分恰当的; (4) 申请人没有遵守所达成的上市后限制条件; (5) 宣传推广材料弄虚作假; (6) 有其他证据表明, 药品在其使用条件下不能显示出安全、有效。

2010 年 8 月 17 日, FDA 发布一项撤市通知, 并允许 Shire 召开听证会 (是一种把司法审判的模式引入行政和立法程序的制度。由意见相反的双方互相辩论, 其结果通常对最后的处理有约束力。美国听证会制度是一种让社会公共利益和公民私权得到有效保护、让妥协成为社会“润滑剂”的制度),

就此问题进行讨论。这是 FDA 首次对于加速批准的产品的撤市通知。FDA 告知生产商需在 15 天内以书面形式给予回应,否则视为放弃听证会的机会。FDA 同时还将该通知发送至 5 家生产相关仿制药的制药商,要求他们在 30 d 内对通知进行书面答复,如果他们无法完成 FDA 要求的后续研究,这些公司的相关仿制药也可能被撤出市场^[2]。

FDA 药品审评和研究中心心血管和肾脏药物办公室负责人 Norman Stockbridge 表示:我们不断与制药公司合作,获得更多的数据,以证明药物对患者的临床益处。因为制造商没有提供后续有效的临床研究证明,FDA 准备将其加速批准的资格撤销^[5]。

因此,FDA 在批准信中提请 Sandoz 公司或仿制药申请人注意,参比制剂由于 21 CFR 314.530 条款中规定的任何原因造成批准撤销或者暂停,按照 21 CFR 341.150 和 314.151 条款,依赖于参比制剂安全性和有效性结果的简化新药申请(ANDA)的批准也可能被撤销,或者依据 21 CFR 314.153 条款撤销前暂停。

FDA 认为如果公司不进行尽职调查所需的确认性试验,他们可以使用快速程序取消药品的批准^[2]。Shire 公司不同意 FDA 的看法,认为这些试验加上 15 年的临床经验已经可以确定盐酸米多君片的临床疗效,并提供了必要的数据来支持盐酸米多君片的正式批准^[6]。

1.3 再次上市的原因和过程

在 FDA 宣布要求盐酸米多君片退市之际,正在服用盐酸米多君片的 10 万余患者中的多数对 FDA 该项举措表示反对,例如有患者表示米多君片是唯一能使其维持正常活动和上课、不至于完全卧床不起的治疗方式。若该药品退市,他们将面临无法控制疾病的危机^[7]。

在给患者的一封信中,Shire 公司表示没有什么比通过提供符合道德和行业规定的方式为患者提供治疗需求更重要^[6]。本着这一精神,公司正在竭尽所能将这种药品投放市场,以便患者可以继续使用。作为 ProAmatine 的原始制造商,Shire 公司仍然致力于确保临床需要这种药品的患者可以使用米多君片治疗,如果该药退出市场,他们将无法获得替代治疗的方案。

2010 年 9 月,FDA 撤销了其从市场上除去盐酸米多君片的决定,并允许其继续给患者使用,而 Shire 公司也同意将进一步收集有关药物功效和安

全性的数据。FDA 的药品审评和研究中心(CDER)和 Shire 公司已经达成了协议,将进行两项额外大规模的临床试验^[8],分别为:(1)体位性低血压症状评估(OHSA)量表的症状评分;(2)测试项目相对于测量基线的变化,以验证盐酸米多君片的临床益处。

具体评估指标如下:(1)OHSA 量表的症状评分,即站立时患者感觉目眩、虚弱、或晕厥的严重程度,并使用 4 个类别描述疾病严重程度:轻度、中度、显著和重度。等级越高表示疾病越严重。(2)测试项目相对于基线的变化包括:①OHSA 量表中的第 2 项至第 6 项相对于测试的变化。第 2 项与视觉问题相关;第 3 项,虚弱;第 4 项,疲劳;第 5 项,注意力不集中;第 6 项,头部或颈部不适。②体位性低血压日常活动量表(OHDAS)项目 1 到项目 4 评分相对于基线的变化,它们分别要求患者进行短时间站立、长时间站立、短时间行走、长时间行走活动。③临床总体印象量表-总体改善(CGI-I)参与者评分的得到改善百分比,被评估为有明显改善、有很大改善、有轻微改善。④站立时的血压和仰卧位血压相对于基线的变化。⑤简表-36(SF-36)第 2 版健康调查表评分相对于基线的变化。SF-36 由 8 个类型的 36 个条目组成:身体机能、一般健康、身体角色、身体疼痛、生命力、社交功能、角色情绪和心理健康。SF-36 的原始量表评分被转换为 0~100 分,分数越高表示生活质量越好。

FDA 表示目前盐酸米多君片在市场上仍然获准使用。为了保证病人及其医生的安全,随着监管进程的向前发展,使病人持续获得盐酸米多君片是监管机构的首要任务^[9]。

2 从中受到的启示

药品上市许可制度是国家对药品实施监管最为重要的监管制度之一。药品上市许可制度目的是为了向市场推荐适宜的药品,是药品全程监管的起点和基础,是上市许可管理最核心的目标,是要揭示药品的本质规定性的具体内涵,以此确定风险的范围和指标,提出针对性的管理措施,试图把风险控制可在接受的预期范围内。

监管过程中,政府药品监管目标(安全有效、质量可控)和制造商的经济利益的目标永远是一对矛盾。盐酸米多君片上市许可管理历程是这一矛盾产生、风险判断、问题解决的典型案例。这个环节面对众多的治疗领域不同创新药物,矛盾问题的发

生是必然的,如何平衡二者之间的关系,寻找患者临床获益和药品风险控制平衡和有效解决方法是监管机构不得时常面临的挑战。基于临床需求以及用药患者感受的决策定位是监管机构管理的立足点,盐酸米多君片审批的案例再一次突显政府在药品上市许可时面临的抉择有复杂性,作为全球药品监管的权威机构的经历和决策选择对完善我国药品审评审批改革和上市监管有值得参考与借鉴之处。

2.1 基于临床需求的决策

有条件批准是FDA发明的一项解决临床需求、鼓励创新和控制上市后风险的智慧监管方式,通过要求制药商提供更多的数据要求,帮助医生和患者了解谁可以从中获益以及如何最好地使用它^[9]。但对于制造商而言不进行后续的临床数据研究可使其成本减少或增加利润也是商业发展的诉求,因此利用患者对该药的需求来应对FDA的监管要求是其认为合理的手段,这一现象也挑战了FDA的监管。但对于现有治疗手段未能满足临床治疗需求的疾病而言,这一方式对患者受益无疑是巨大的。

事实上,对于体位性低血压疾患,目前只有屈昔多巴和盐酸米多君片两种有效药品,这对于10万余名患者来讲,可提供的选择较少,所以对于该药品的需求量也相对较大。FDA充分考虑到患者的临床需求,倾听患者的心声,允许制造商在继续对米多君进行有效性研究的前提下,允许其继续在市场上流通,从而更好地为患者服务。

2.2 重视上市后的药品研发的监管

FDA有条件批准上市的做法基于以下两个目标:一是获得临床必要的有效性数据;二是在药物治疗过程中使患者可持续性获得此药。要求药物制造商必须进行后续研究,以确定这些药品是否真的能帮助患者,切实做到为患者负责。最终,了解更多可利用的治疗方案,以及他们如何治疗严重和危及生命的疾病将使患者受益。对监管机构而言这并不是上市许可的结束,必须要关注后续的研究工作是否开展了,如申请人是否尽职开展所需的批准后药物试验;是否证实产品预测的临床获益;是否有其他证据证明产品在使用条件下未显示安全或有效;是否传播与产品有关的虚假或误导性宣传资料。否则,前期的管理措施都是无用功。

当然,药品安全性、有效性和质量贯穿药品的整个生命周期,药品获得上市批准时的安全性、有效性数据都有一定的局限性^[10]。若不进行持续性上市后的继续跟踪观察研究的监管要求落实情况,都意味着监管的缺位,可见药品监管工作始终贯穿于药品上市前与使用中。

总之,从美国FDA批准盐酸米多君片上市、撤市又上市的过程中,也给我国药品管理提供很多可供借鉴的经验。

参考文献

- [1] 马文文,邓辉胜.屈昔多巴治疗体位性低血压研究进展[J].医学综述,2016,22(17):3420-3423.
- [2] Christian Nordqvist. FDA Recommends Dropping Low Blood Pressure Drug-Midodrine Hydrochloride (ProAmatine) [EB/OL]. (2010-08-17)[2017-11-12]. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/197890.php?sr>.
- [3] FDA. Center for Drug Evaluation and Research Approval Package for: application number 76-514 [EB/OL]. (2003-09-11)[2017-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/076514.pdf.
- [4] FDA. 21 CFR 314.530-Withdrawal procedures [EB/OL]. (2018-04-07)[2018-05-07]. <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/21/314.530>.
- [5] Sam Savage. FDA Proposes Withdrawal of low blood pressure drug [EB/OL]. (2010-08-17)[2017-11-16]. https://www.redorbit.com/news/health/1905474/fda_proposes_withdrawal_of_low_blood_pressure_drug/.
- [6] Shire. An open letter from Shire to patients prescribed ProAmatine (midodrine HCl) [EB/OL]. (2011-09)[2017-11-18]. <https://www.shire.com/shireplc/dlibrary/documents/LettertoPatients.pdf> (accessed 2013 Feb 18).
- [7] 姚立新. FDA改变初衷,米多君重回市场 [N]. 医药经济报,2010-09-10(08).
- [8] Clinical Trials. A Study for Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension [EB/OL]. (2015-06-08)[2018-03-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00046475?term=MIDODRINE+HYDROCHLORIDE&cond=orthostatic+hypotension&rank=10>.
- [9] FDA. Midodrine Update [EB/OL]. (2010-09-10)[2017-11-18]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm225444.htm>.
- [10] 中国食品药品监管.《JAMA(美国医学会杂志)》:快速批准 慢速撤回 [J]. 中国食品药品监管,2011(4):4.