

【审评规范】

突发公共卫生事件相关的药品审评审批政策思考

孙 昱

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

摘要: 2019年的新型冠状病毒肺炎疫情对中国应对突发公共卫生事件的应急反应是一个严峻的考验。研究了美国食品药品监督管理局(FDA)医疗对策、紧急使用授权,以及药品审评审批加急程序的相关政策,为重大威胁相关的药品审评审批政策的制定提供参考,并为应对突发公共卫生事件的药品的战略性研制和储备提供思路。

关键词: 2019冠状病毒病; 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 医疗对策; 紧急使用授权; 优先审评; 应急管理

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)03-0402-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.007

Considerations on drug review and approval policies related to public health emergencies

SUN Yu

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

Abstract: The epidemic of new coronavirus pneumonia in 2019 is a severe test for China's emergency response to public health emergencies. This article studies the FDA's medical countermeasures (MCM), emergency use authorization (EUA), and related policies for drug review and approval expedited programs, provides a reference for the development of material threat-related drug review and approval policies, and provides ideas for strategic development and stockpile of medicines in response to public health emergencies.

Key words: corona virus disease 2019 (COVID-19); 2019-nCoV; novel coronavirus pneumonia (NCP); medical countermeasure (MCM); emergency use authorization (EUA); priority review; emergency management

自2019年新型冠状病毒爆发以来,引起了国内外各界人士的高度关注,政府机构、医护人员、科研工作者、工业界紧密合作,加快关键医疗产品的开发和提供,以助于尽快结束这次疫情。中国已建立了一系列面对突发公共卫生事件的应急预案,《国家突发公共事件总体应急预案》^[1]、《国家突发公共卫生事件应急预案》^[2],以及《中华人民共和国传染病防治法》^[3]等相关法律法规。相关的法律文件中明确了突发公共卫生事件的范围,并提供了应急方案。

本文对美国食品药品监督管理局(FDA)面对有可能会影响国家安全或美国公民健康和安全的重大公共卫生突发事件所对应的医疗产品的审评

审批政策进行研究,主要包括医疗对策(MCM)、紧急使用授权(EUA)、重大威胁医疗对策的优先审评、严重疾病药物研发的加急程序(快速通道、突破性疗法、加速批准、优先审评)等,期望在我国的突发公共卫生事件中,为重大威胁相关的药品审评审批政策的制定提供参考,并为应对突发公共卫生事件的药品的战略性研制和储备提供参考。

1 FDA医疗对策与紧急使用授权概述

医疗对策(MCM)是FDA管制的产品(生物制品、药物、医疗器械),可用于因恐怖袭击或意外释放化学、生物、放射、核(CBRN)试剂以及新发传染病引起的公共卫生突发事件。MCM可以包括:生物制品,例如疫苗、血液制品和生物疗法;药物,例

如抗菌或抗病毒药物、解毒剂、放射线损伤治疗;医疗器械,包括用于识别威胁因素的诊断测试以及个人防护设备(PPE),例如手套、呼吸器(面罩)和呼吸机。

为了准备和应对新出现的威胁,FDA可以发布EUA。EUA授权FDA在公共卫生紧急情况下使用医疗对策(MCM),帮助FDA加强针对化学、生物、放射、核(CBRN)威胁的国家公共卫生保护。根据2012—2018医疗对策倡议(MCMi)报告和年度计划^[4]统计可知,自2012年以来,FDA已批准了149个以上的MCM,并且自2005年以来已发布了60多个EUA。

2 FDA紧急使用授权相关政策

2.1 EUA法律依据

根据《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C法案)第564条(21 USC 360bbb-3)^[5],在紧急情况下,FDA允许未经批准的医疗产品使用或已上市医疗产品用于未批准用途,以诊断、治疗或预防由化学、生物、放射、核(CBRN)威胁引发的严重或危及生命的疾病或状况(无足够的、已批准的和可用的替代品)。

FD&C法案第564条根据2004年《生物盾计划法》(PL108-276)^[6]制定,并在以下法律中进行了修订:《2013年大流行和全危害防范再授权法案》(PAHPRA)^[7]——以提供更多EUA灵活性;2016年《21世纪治愈法》(H.R. 34; PL: 114-255)^[8]——添加动物药;2017年《公共法115-92》(HR4374)^[9]——提供额外的EUA灵活性并增强与国防部的沟通。

2.2 EUA的签发、修订、终止或撤销^[10-11]

2.2.1 EUA签发 根据FD&C法案第564条,FDA专员签发EUA需要采取几个步骤。首先,必须有以下4个决定之一:(1)国防部(DoD)秘书发布军事紧急情况或重大潜在军事紧急情况的决定;(2)国土安全部(DHS)部长发布家庭紧急情况或重大潜在家庭紧急情况的决定;(3)卫生和公共服务部(HHS)部长发布突发公共卫生事件或重大潜在突发公共卫生事件的决定;(4)国土安全部部长发布重大威胁判定。

在上述4项决定中的一项确定后,HHS秘书可以发表声明,指出可以签发EUA的理由。FDA专员在与HHS防备和响应助理部长(ASPR),疾病控制与预防中心(CDC)和美国国立卫生研究院(NIH)协商后,可以签发EUA。

2.2.2 EUA修订 EUA签发后,可以对EUA进行

修改(例如,使授权产品具有新的强度,在新的患者群体中使用等)。在某些情况下,可能会重新发布整个EUA。在其他情况下,如果授权书授权某些行动的权限,则可以在不重新发布整个EUA的情况下发布“授予EUA修正案的信”。

2.2.3 EUA终止或撤销 当HHS秘书的支持性EUA声明终止时,EUA将终止(如果不再存在紧急情况或威胁情况或产品的批准状态发生变化)。如果不再存在紧急情况或威胁情况,不再符合签发标准或保护公众健康或安全,则FDA可以撤销EUA。

2.2.4 不符合EUA途径时采用的替代监管机制 如果产品不符合法定的EUA签发标准或不是合适的候选产品,则替代的监管机制(例如扩大受试范围,即同情使用^[12])可能是提供患者受试权限的合适方式。

2.3 《医疗产品及相关当局的紧急使用授权》^[13]介绍

2.3.1 EUA签发所需的全部科学证据 包括以下4个方面:

- (1)严重或危及生命的疾病或病症。
- (2)有效性证据。

EUA的“可能有效”标准提供的证据水平低于FDA用于产品批准的“有效性”标准。

(3)风险效益分析此类证据可能来自多种来源,包括(但不限于):国内外临床试验的结果,动物模型的体内功效数据以及体外数据。

(4)无其他替代品签发EUA的前提是没有足够的,经批准的和可用的替代品来诊断、预防或治疗该疾病或病症。

2.3.2 EUA签发所需的申报信息 FDA认识到可用于支持出于备灾目的的EUA要求和应急响应期间的EUA要求的可用数据和信息可能有所不同,具体取决于宣布的紧急情况或紧急威胁的性质以及候选产品的性质。

(1)建议申报的信息和(或)数据摘要产品及其预期用途的说明(例如,产品预期在何处、何时以及如何使用产品,使用人群);产品的FDA批准状态的描述(例如,产品是否已获批、产品是否在研究申请中、产品在国外的应用情况);产品的可用性和对拟申报用途的阐述;产品的安全性和有效性信息;风险或收益评估,包括相关的CBRN威胁的可用信息;化学、制造和控制信息(如适用);成品的数量和制造地点的生产能力;包装、说明书、标签信息;如拟延长产品有效期,需提供相关数据;任何参考权(如适用)。

(2) 建议申报的安全信息。

a. 对于已上市产品的新适应症EUA申请

如果新的适应症使用相似的剂量、持续时间、给药途径或作用机理,并且预期的患者人群与产品已批准的使用人群类似,FDA建议EUA的申报要求参考已批准的申请,包括参考权(如适用)。如果新用途对患者群体构成不同的风险(例如,提示可能增加毒性),FDA建议提供相关的体外研究、动物毒理学研究,以及人类临床数据和经验信息(如适用)。

b. 未获批产品的EUA申请

未获批产品的可用数据范围会相差很大。FDA建议提供临床前测试数据,例如体外和动物毒理学数据。FDA还鼓励提供临床试验和个人患者经验中的安全信息(如适用)。应将临床前数据与暴露于MCM的风险综合进行分析,并将动物数据与拟申报的新用途相关的MCM的预期暴露综合进行分析。

(3) 建议申报的有效性信息与拟申报用途相关的作用机制;临床前测试数据,例如该产品在预防或降低指定药物毒性作用的体外证据;动物有效性的数据;与评估有效性和剂量相关的人用经验证据(例如,已发表的病例报告、非对照试验、对照试验以及任何其他相关的人用经验);支持预期用途的拟申报剂量的数据(包括药代动力学和药效学数据,以及疫苗或抗体疗法的免疫原性和/或达到相关免疫参数的保护水平)。

(4) 其他数据全面的研究报告,对安全性和有效性数据进行全面评估,包括统计分析及对结果的解释;如果尚无最终研究报告,则应提供中期研究报告并明确说明书。

临床研究、非临床安全性研究以及动物有效性研究的源数据,例如关键研究的病例报告表、针对临床研究期间死亡的所有患者以及因不良事件而未完成研究的所有患者的病例报告表(无论是否有因果关系)、重要支持性文献。

(5) 风险/收益评估为减轻风险或优化收益所采取的措施;局限性、不确定性和数据缺陷;产品不适用情况的描述(例如,禁忌症);(实际或潜在)CBRN威胁的信息,以及可能与评估风险或收益相关的预期响应和操作注意事项。

2.3.3 EUA的批准条件 包括以下4个方面:

(1) 产品信息。

a. 为医护人员或药房人员提供的产品信息

包括以下信息:FDA已授权对该产品进行紧急使用(包括产品名称和预期用途的说明);与产品紧急使用相关的重大已知和潜在的收益和风险,以及这些收益和风险的未知程度;可用的替代方案及其收益和风险。

对疾病/病症的描述;禁忌症或警告;剂量信息(如适用),包括针对特殊人群的特定说明;用于报告不良事件的联系信息。

b. 为患者(产品接受者)提供的产品信息

包括以下信息:FDA已授权紧急使用该产品;与产品紧急使用相关的重大已知和潜在收益和风险,以及这些收益和风险的未知程度;患者(产品接受者)可以选择接受或拒绝EUA产品,以及拒绝使用该产品的后果;产品的可用替代品以及可用替代品的风险和收益。

产品名称和产品预期用途的说明;对疾病/病症的描述;不良事件信息,包括有关如何获取更多信息和报告不良反应的联系信息;剂量信息(如适用),包括家庭使用或准备的具体说明(如适用)。

(2) 监测和报告不良事件对于未获批的产品,在紧急情况下,应监测和报告不良事件;FDA可酌情对申请新用途的已上市产品EUA进行要求。

(3) 附加条件分销和管理——可能会规定哪些实体可以分销以及谁可以管理产品,以及如何进行分销和管理;广告——与使用EUA产品有关的广告和其他促销用描述性印刷品(例如EUA赞助商发布的新闻稿)可能具有限制条件。

(4) 豁免或限制遵守的相关要求现行良好制造规范(CGMPs)——FDA通常期望EUA产品将按照CGMP进行生产、存储和分发,但在综合考虑具体情况后,可以根据具体情况授予限制或豁免;由医师开处方的要求——在紧急情况下,FDA可以在适当的范围内放弃要求EUA产品必须由医师开处方后获得。

2.3.4 EUA获批条件:要求或自由裁量 表1总结了EUA的获批条件。从中可以看到对于EUA产品的分发、记录、不良事件监测等方面均有较灵活的规定。EUA授权的主要目的是解决突发公共卫生事件中,药品或医疗器械的使用需求,因此,相对于普通药品或医疗器械,EUA产品的要求略宽松。

3 FDA历年紧急使用授权信息

3.1 历年签发的紧急使用授权产品汇总

根据FDA官网公布的相关信息^[14-15],截至到2020年2月10日可查到以下紧急使用授权(EUA)

表1 EUA 获批条件
Table 1 EUA approval conditions

条件	未获批产品	已上市产品的新用途
为医护人员及药方人员提供的信息(“概况介绍”) 产品的重大已知或潜在收益/风险以及收益/风险的未知程度;FDA已授权紧急使用	要求	要求
为患者(产品接受者)提供的信息(“情况说明书”) 产品的重大已知/潜在收益/风险以及收益/风险的未知程度,接受或拒绝产品的选择,拒绝的后果,可用的替代品,FDA已授权紧急使用	要求	要求
不良事件监测和报告	要求	自由裁量
记录保存和报告 由产品制造商完成	要求	自由裁量
记录保存和报告 由产品制造商以外的人员完成	自由裁量	自由裁量
产品分发 哪些实体可以分发产品以及如何执行分发	自由裁量	自由裁量
产品管理 谁可以管理产品以及在什么情况下可以管理该产品	自由裁量	自由裁量
数据收集与分析 关于产品安全性或有效性	自由裁量	自由裁量
CGMP和处方豁免或限制	自由裁量	自由裁量
广告/其他促销材料	自由裁量	自由裁量
其他 FDA认为有必要或适当的其他任何条件来保护公众健康	自由裁量	自由裁量

获批信息,见表2。

从表2可知从2005年至今共针对10种紧急情况

况进行了EUA的签发,10种紧急情况均为重大突发公共卫生事件,8种为生物威胁,1种是化学威胁,1

表2 FDA历年紧急使用授权(EUA)信息
Table 2 Emergency Use Authorization (EUA) information of FDA over years

紧急情况	医疗对策MCM	获批年份	现状
炭疽	炭疽疫苗(AVA)	2005	2006年终止,现有批准的炭疽疫苗 ^[17]
	强力霉素(口服形式)	2016	2011年签发的EUA被2016年的EUA所替代
甲型H1N1流感(2009)	抗病毒药(3种)、体外诊断(18种)、一次性N95呼吸器	2009、2010	已终止
A型禽流感(H7N9)	体外诊断(3种)	2013、2014	仍适用
中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)	体外诊断(2种)	2013、2015	仍适用
埃博拉病毒	体外诊断(10种)	2014—2016	仍适用
	体外诊断(2种)	2015	已撤销授权(撤销年份为2018、2020)
肠病毒D68(EV-D68)	体外诊断(1种)	2015	仍适用
神经性毒剂	阿托品自动注射器	2017	仍适用
寨卡(Zika)病毒	体外诊断(15种)	2016、2017	仍适用
	体外诊断(5种)	2016、2017	已撤销(撤销年份为2016—2020)
冻干血浆	减少病原体的白血球减少的冻干血浆	2018	仍适用(用于美国军人)
新型冠状病毒(2019-nCoV)	体外诊断(1种)	2020	仍适用

种是军事用途。该信息仅显示了2005年至今的时间段,未体现与我国2003年爆发的SARS病毒相关的EUA信息。共签发了65种EUA,其中体外诊断为57种(占87.7%),另外包括7种药物及生物制品,1种防护设备。获得EUA授权的7种药物及生物制品,多为已获批上市的产品,通过给予EUA以扩大受试范围(例如扩大适应症、扩大使用人群、增加给药强度等),并且EUA产品的分发和使用可根据需要另行规定。

3.2 举例说明EUA的情况

以签发达菲(奥司他韦)、乐感清(扎那米韦)EUA用于治疗甲型H1N1流感(2009)为例进行分析。

根据EUA,达菲被授权:(1)治疗和预防1岁以下儿童的流感。由于3个月以下婴儿的经验有限,因此不建议在该年龄段常规使用达菲预防2009 H1N1流感,但如果认为有必要,例如,如果接触量很大,认为患重病的风险很高,则可以使用达菲。(2)为1岁以下儿童提供剂量建议。

根据EUA,达菲和乐感清被授权:(1)症状出现后使用。例如,用于有症状超过2天的患者或病情严重到需要住院治疗的患者(例如,患有复杂流感的患者)。(2)由公共卫生机构分发,无需处方信息。(3)随附某些书面的紧急使用信息(情况说明书)等。

EUA终止后,达菲和乐感清应按要求进行分发,并按已获批的产品说明书进行使用。达菲已获批适应症:(1)在1岁及以上有症状不超过两天的患者中治疗由于甲型和乙型流感病毒感染而引起的单纯性急性疾病;(2)1岁及以上患者的甲型和乙型流感病毒的预防(预防),乐感清已获批适应症:(1)在症状不超过两天的成人和7岁及以上的儿科患者中,治疗由甲型和乙型流感引起的单纯性急性疾病;(2)在5岁及以上的成人和儿童患者中预防(预防)甲型和乙型流感病毒。

EUA是FDA为了应对威胁国家公共卫生的紧急情况,临时给予药品或医疗器械的分发和使用授权。在EUA的有效期内,EUA产品的分发和使用与正常情况可能有所不同,一旦EUA终止或取消,产品的分发和使用随即恢复原状,应遵守医疗产品研发、生产、经营的相关规定。

4 FDA MCM相关政策

4.1 重大威胁的范围

重大威胁范围^[17]包括(按字母顺序,按威胁区

域排序):(1)生物威胁,炭疽芽孢杆菌(炭疽)和多药耐药性炭疽杆菌(MDR 炭疽)、鼻疽伯克霍尔德氏菌(鼻疽)和类鼻疽伯克氏菌(类鼻疽)、肉毒梭菌毒素(肉毒杆菌中毒)、埃博拉病毒(埃博拉出血热)、新发传染病、土拉弗朗西斯菌(土拉菌病)、马尔堡病毒(马尔堡出血热)、大流行性流感、普氏立克次体(鼠疫)、天花病毒(天花)、鼠疫耶尔森菌(瘟疫);(2)化学威胁,乙酰胆碱酯酶抑制剂神经毒剂、氯气、氰化物盐(钾和氰化钠)、氰化氢、光气、起疱剂;(3)放射和核威胁。

另外,在热带病优先审评凭证(PRV)计划^[18]下列出的某些疾病也被确定为重大威胁。

4.2 重大威胁医疗对策的优先审评

《治愈法案》第3086条增加了FD&C法案第565A条(针对FDA),以建立针对重大威胁医疗对策(MCM)的新的优先审评凭证(PRV)计划。在批准具有实质性威胁的MCM后,只要满足某些条件,FDA将授予PRV,优先审评所需时间为6个月,而标准审查则为10个月。

根据《重大威胁医疗对策优先审评凭证》^[19]可知,并非所有医疗对策(MCM)都符合该规定的优先审评凭证(PRV)资格。获得重大威胁医疗对策PRV资格的条件为:(1)必须是人用药物,而该药物的活性成分(包括活性成分的任何酯或盐)均未在任何其他申请中获批。对于组合产品,如果产品包含至少1个未获批的活性成分,则符合PRV的条件。(2)旨在用于预防或治疗重大威胁的CBRN试剂造成的损害;或旨在减轻、预防或治疗可能导致不良健康后果或死亡的情况所造成的伤害,且该情形可能是用药物或生物制品对抗这种毒剂而引起的。

另外,还有《热带病优先审评凭证》^[20],符合要求的医疗对策也可据此申请优先审评。

4.3 严重疾病药物研发的加急程序

《严重疾病加急程序——药物和生物制品指南》^[21]中,为不同情形的申报产品设计了快速通道、突破性疗法、加速批准、优先审评,4种加急程序的对比详见表3。

4.4 协助MCM开发的针对特定适应症的指导原则

FDA在2018财年发布了针对特定适应症的指南,以协助MCM开发商开发天花感染和炭疽病,开发的指导原则分别为:《炭疽病:开发预防吸入性炭疽的药物行业指南》^[22]、《天花(天花病毒)感染:开发用于治疗或预防的药物行业指南》^[23]。

表3 FDA严重疾病加急程序的比较

Table 3 Comparison of FDA's expedited programs for serious conditions

项目	快速通道	突破性疗法	加速批准	优先审评
程序性质	指定的称号	指定的称号	审批途径	指定的称号
获得资格的标准	治疗严重疾病的药物,非临床或临床数据证明有可能解决未满足的医疗需求;被指定为合格传染病产品的药物	治疗严重疾病的药物,初步临床证据表明该药物可能在临床具有重要意义的终点上,与现有疗法相比有实质性改善	治疗严重疾病的药物,通常提供优于现有疗法的具统计学意义的优势,并证明对替代终点的影响(可合理地预测临床获益),或可在不可逆的发病率或死亡率(IMM)之前进行测量的临床终点,合理地预测对IMM或其他临床益处的影响(即中间临床终点)	治疗严重疾病的药物申请(新药申请或功效补充申请),并且如果获得批准,将会大大提高安全性或有效性;根据儿科研究报告提出变更说明书的补充申请;被指定为合格传染病产品的药物申请;带有优先审评凭证的药物申请或补充申请
何时提交申请	IND期间或之后原则上不迟于pre-BLA或pre-NDA会议	IND期间或之后原则上不迟于II期临床结束会议	申请人通常应在开发过程中与审批部门讨论加速批准的可能性,例如,使用计划的终点作为批准和讨论验证性试验的基础,通常在批准时已经在进行	BLA、NDA申请,或功效补充申请期间
FDA响应时限	受理后60个自然日内	受理后60个自然日内	未明确	收到BLA、NDA或功效补充申请后的60个自然日内
特点	加快开发和审评的行动 滚动审评	加强对有效药物的开发指导 机构承诺 滚动审评 其他行动以加快审评	根据对替代终点或中间临床终点的影响(可合理地预测药物的临床收益)进行批准	审评上市申请的时间更短(与10个月的标准审核相比,审评周期为6个月)
附加考虑	如不再符合快速通道的资格标准,则可以取消该指定	如不再符合突破性疗法的资格标准,则可以取消该指定	促销资料 验证性试验,以验证和描述对IMM或其他临床收益的预期作用 可加速撤回	在BLA、NDA或功效补充申请提交时进行指定

5 2018年FDA批准的MCM示例

2018年FDA共批准了9个生物制品和药品^[4],本文选出与重大公共卫生威胁相关的一些产品进行介绍。

对于生物威胁(传染病)的准备。首个可用于治疗天花的药物TPOXX(tecovirimat),该产品获得“快速通道”“优先审评”“孤儿药”“重大威胁医疗对策优先审评凭证”称号^[24]。首个非复制活疫苗——ACAM2000天花(猴天花)活疫苗,以预防天花和猴痘,该产品获得“优先审评”“孤儿药”“重大威胁医疗对策优先审评凭证”称号^[25]。首个预防埃博拉病毒病的疫苗Ervebo,FDA向该申请授予了“优先审评”和“热带病优先审评凭证”“突破性疗法”称号^[26]。

对于化学威胁和军事用途的准备。FDA批准

了2 mg的阿托品自动注射器,用于神经性毒剂和某些杀虫剂(有机磷或氨基甲酸酯)中毒的治疗^[27]。FDA发布了冻干血浆的紧急使用授权(EUA),用于出血和凝血病(一种影响血液凝结能力的疾病),以支持美国军事人员^[28]。这两个产品均获得了紧急使用授权(EUA)。

对于放射或核威胁的应急准备,FDA批准了白细胞素(sargramostim)的新适应症,增加暴露于骨髓抑制剂量辐射的患者的生存率^[29]。

通过这些MCM的获批可知,FDA对于重大威胁相关的药品给予了国家战略层面的关注,有计划有步骤地实现对各重大威胁相应的药品(制药技术)储备。在当今世界天花已经绝迹的情况下,FDA仍能做到鼓励业界研发治疗天花的药物和预防天花的疫苗,还研发了暴露于核辐射患者的药物

等,这一点很值得深思。

6 中国药品审批的加急程序

为了更好地应对2019年底爆发的新型冠状病毒疫情,国家药品监督管理局药品审评中心及时发布关于调整新型冠状病毒感染的肺炎疫情期药品注册受理的相关信息^[30],并启动了特别审评工作小组。到目前为止,国家药品监督局已设立了4个药品审评审批的加快通道,包括特别审批程序、突破性治疗药物程序、优先审评审批程序、附条件批准程序。

6.1 《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》^[31]

该规定适用于突发公共卫生事件应急所需防治药品的注册申请。提交注册申请前,申请人可以先行提出药物可行性评价申请,国家药监局仅对申报药物立项的科学性和可行性进行评议,并在24 h内予以答复。国家药监局设立特别专家组,对突发公共卫生事件应急所需防治药品注册申请进行评估和审核。注册申请受理后,国家药监局在24 h内组织对注册申报资料进行技术审评,同时通知申请人所在地省、自治区、直辖市(食品)药监部门进行现场核查和检验(如适用)。国家药监局药品审评部门应当在15日内完成首轮技术审评工作。如需补充资料,申请人在规定时限内提交补充资料后,国家药监局药品审评部门应当在3日内完成技术审评,或者根据需要在5日内再次组织召开审评会议,并在2日内完成审评报告。地方药监部门在5日内将现场核查意见上报国家药监局。药品检验机构应当在2日内完成检验报告,并报送国家药监局。国家药监局于技术审评工作完成后3日内完成行政审查,作出审批决定。

中国的药品特别审批程序类似于FDA的医疗对策MCM审批。

6.2 《新药注册特殊审批管理规定》^[32]

对符合以下情形的新药注册申请实行特殊审批:(1)未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成份及其制剂,新发现的药材及其制剂;(2)未在国内获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品;(3)治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的新药;(4)治疗尚无有效治疗手段的疾病的新药;(5)主治病证未在国家批准的中成药【功能主治】中收录的新药,可以视为尚无有效治疗手段的疾病的新药。

特殊审批程序体现了“早期介入、优先审评、多

渠道沟通交流、动态补充资料”的特点^[33]。“特”在单独设立通道,有限审评审批;注册申请前,以及在审评过程中,与药审中心进行多渠道、多形式的交流;多种途径进行补充资料;明确了与特别审批程序的衔接;当存在发生突发公共卫生事件的威胁时,以及突发公共卫生事件发生后,对突发公共卫生事件应急处理所需新药按照《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》办理。另外,还制定了“特殊审批品种单独立卷资料撰写指导建议”“特殊审批品种沟通交流工作机制实施细则”等配套参考相关文件^[34]。

6.3 突破性治疗、优先审评审批、附条件批准程序的介绍

2019年底,药审中心发布了《突破性治疗药物工作程序》《优先审评审批工作程序》《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则》3份征求意见稿^[35-36]

6.3.1 突破性治疗药物程序 定位于药品临床试验研制阶段,适用范围为:一是用于防治严重危及生命的或者严重影响生存质量的疾病,二是对于尚无有效防治手段的,该药物可以提供有效防治手段;或,与现有治疗手段相比,该药物具有明显临床优势。对应于FDA的“快速通道”和“突破性疗法”。

6.3.2 优先审评审批程序 定位于药品上市注册阶段,将《药品管理法》《疫苗管理法》及国务院文件中列明的临床急需的短缺药、儿童用药、罕见病用药、重大传染病用药、疾病防控急需疫苗和创新疫苗等均纳入优先审评审批范围。适用范围包括纳入突破性治疗药物程序的药品、纳入附条件批准上市注册的药品、临床急需的短缺药品等品种。

6.3.3 附条件批准程序 申请条件:(1)目标适应症为严重且危及生命的疾病,其现有治疗手段具有未满足的临床需求,药物临床试验已有数据显示其疗效并能预测其临床获益的;(2)治疗罕见病的临床急需药品,境外已批准上市或境内已有临床数据显示其疗效并能预测其临床获益的;(3)公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示其疗效并能预测其临床获益的;(4)应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或国家卫生健康行政部门认定急需并被依法列入特别审批程序的其他疫苗,经评估获益大于风险的。

附条件批准上市的撤销:(1)逾期未按要求完成后续相关研究且无合理理由的;(2)要求证实药品预测临床获益的试验未能证实该获益的;(3)上

市后临床研究结果经审评不能证明获益大于风险的;(4)其他不符合继续上市条件的情形。

附条件批准适用范围中,包含了针对公共卫生方面急需的药品有资格获得附条件批准,此种形式类似于FDA对医疗对策MCM的紧急使用授权EUA。区别在于,FDA的医疗对策MCM和紧急使用授权EUA是针对因恐怖袭击或意外释放化学、生物、放射、核(CBRN)试剂以及新发传染病引起的公共卫生突发事件而制定的,更多的体现了国防和公共卫生防疫方面的战略考虑。FDA的紧急使用授权EUA,对EUA进行终止或撤销的主动权在于FDA,即,FDA如果认为某个EUA不适用于当前国内形势,即可终止或撤销该EUA。产品如被撤销EUA授权,可通过适合的申报途径进行新药申请。

6.4 《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)》^[37]

拓展性同情使用临床试验用药物是临床试验的一种形式,也称拓展性临床试验。拓展性临床试验的目标人群是患有危及生命或严重影响患者生活质量需早期干预且无有效治疗手段的疾病的患者。拓展性临床试验的批准着重考虑以下几点:(1)目标人群是否患有危及生命或影响患者生活质量需早期干预且无有效治疗手段的疾病;(2)申请拓展性临床试验的药物是否已取得初步的有效性、安全性数据;(3)拓展性临床试验是否会妨碍研究用药在中国的研发及注册进程,如是否会影响注册临床试验的患者招募等。

FDA的“同情使用”,是在产品不符合法定的EUA签发标准时所采取的一种替代监管机制。对于药物的“同情使用”只能是特殊情况下未获批药物的个例使用,特殊情况下未获批药物的全面应急使用应采用EUA途径。

7 结语

FDA对于重大威胁(化学、生物、放射、核威胁)相关的国家公共卫生事件高度关注,制定的药品或医疗器械审评审批政策包括:(1)制定应对突发公共卫生事件的保障用药措施。对医疗对策MCM的紧急使用授权EUA,以及不适合EUA途径时采用的替代监管机制(同情使用)。(2)从国家战略层面鼓励重大威胁相关药品及医疗器械的研发。制定重大威胁的范围、对重大威胁医疗对策采用优先审评,以及公布2012年以来获批的医疗对策MCM年度报告,列出从2005年以来签发的EUA产品信息。(3)对严重疾病药物研发制定加急程序(快速通

道、突破性疗法、加速批准、优先审评)。

对于药品来说,EUA的签发多为已获批上市的产品。EUA是FDA为了应对威胁国家公共卫生的紧急情况,通过给予EUA以扩大产品的受试范围(例如扩大适应症、扩大使用人群、增加给药强度等),并且EUA产品的分发和使用可根据需要另行规定。

到目前为止,国家药品监督局已设立了4个药品审评审批的加快通道(特别审批、突破性治疗、优先审评审批、附条件批准),并有相关的特殊审批管理规定和拓展性临床试验(又称为同情使用)申请规定。这些加快通道和相关政策基本可满足我国面对突发公共卫生事件时,应急用药品或医疗器械的快速审评审批途径。

“病”和“疫”存在差异,药品审评审批的政策也可考虑将抗疫等公共卫生事件作为主要目标,制定相应的应对措施。例如突发公共卫生事件时可考虑对已上市药品的新用法采用紧急临时授权,授权期满后可由主管部门继续授权或由申请人决定是否从正常的受理途径进行申报审批;从国家战略层面鼓励重大威胁相关药品及医疗器械的研发,传染病防治的相关药品建议制定研发计划,与国家科技攻关课题联动,体现国防和公共卫生防疫方面的战略考虑。这次新型冠状病毒肺炎疫情是对中国治理体系和治理能力的一次大考,疫情防控的同时需加强备灾应急能力,可以借鉴其他国家应急管理的有益做法,完善药品审评审批的相关政策,考虑重大威胁相关的药品战略性研制和储备,进一步优化国家应急管理体系。

参考文献

- [1] 国务院. 国家突发公共事件总体应急预案 [EB/OL]. (2006-01-08) [2020-02-10]. http://www.gov.cn/yjgl/2005-08/07/content_21048.htm.
- [2] 国家突发公共卫生事件应急预案 [EB/OL]. (2006-02-26) [2020-02-10]. http://www.gov.cn/yjgl/2006-02/26/content_211654.htm.
- [3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国传染病防治法 [EB/OL]. (2013-06-29) [2020-02-10]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2004/content_62975.htm.
- [4] FDA. FDA Medical Countermeasures Initiative (MCMi) reports and annual program updates [EB/OL]. (2019-06-05) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/publications-and-reports>.
- [5] FDA. TITLE 21 FOOD AND DRUGS §360bbb [EB/

- OL]. (1997-11-21) [2020-02-10]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partE-sec360bbb-3.pdf>.
- [6] FDA. PUBLIC LAW 108-276 [EB/OL]. (2004-07-21) [2020-02-10]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-108publ276/pdf/PLAW-108publ276.pdf>.
- [7] FDA. PUBLIC LAW 113-5 [EB/OL]. (2013-03-13) [2020-02-10]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-113publ5/pdf/PLAW-113publ5.pdf>.
- [8] FDA. PUBLIC LAW 114-255 [EB/OL]. (2016-12-13) [2020-02-10]. <https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>.
- [9] FDA. PUBLIC LAW 115-92 [EB/OL]. (2017-12-12) [2020-02-10]. <https://www.congress.gov/115/plaws/publ92/PLAW-115publ92.pdf>.
- [10] FDA. Summary of Process for EUA Issuance [EB/OL]. (2018-08-11) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/summary-process-eua-issuance>.
- [11] FDA. FDA Roles in Supporting the Emergency Use of Medical Countermeasures [EB/OL]. (2018-01-18) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/110218/download>.
- [12] FDA. Expanded Access [EB/OL]. (2019-06-05) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>.
- [13] FDA. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities [EB/OL]. (2017-01-13) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/97321/download>.
- [14] FDA. Emergency Use Authorization [EB/OL]. (2020-02-07) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
- [15] FDA. Emergency Use Authorization—Archived Information [EB/OL]. (2020-01-08) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information>.
- [16] FDA. Anthrax Vaccine Adsorbed [EB/OL]. (2018-03-26) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/anthrax-vaccine-adsorbed>.
- [17] FDA. 2017-2018 Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise (PHEMCE) Strategy and Implementation Plan [EB/OL]. (2018-03-17) [2020-02-10]. <https://www.phe.gov/Preparedness/mcm/phemce/Documents/2017-phemce-sip.pdf>.
- [18] FDA. Tropical Disease Priority Review Voucher Program [EB/OL]. (2018-08-23) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/tropical-disease-priority-review-voucher-program>.
- [19] FDA. Material Threat Medical Countermeasure Priority Review Vouchers [EB/OL]. (2018-01-17) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/110193/download>.
- [20] FDA. Tropical Disease Priority Review Vouchers Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-10-05) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/72569/download>.
- [21] FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics [EB/OL]. (2017-09-22) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [22] FDA. Anthrax: Developing Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-05-24) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/71320/download>.
- [23] FDA. Smallpox (Variola Virus) Infection: Developing Drugs for Treatment or Prevention Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-11-15) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/132623/download>.
- [24] FDA. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox [EB/OL]. (2018-07-13) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox>.
- [25] FDA. FDA approves first live, non-replicating vaccine to prevent smallpox and monkeypox [EB/OL]. (2019-09-24) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-live-non-replicating-vaccine-prevent-smallpox-and-monkeypox>.
- [26] FDA. First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response [EB/OL]. (2019-12-19) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>.
- [27] FDA. Nerve Agent EUA Information [EB/OL]. (2018-07-09) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#nerveagents>.
- [28] FDA. FDA takes action to support American military personnel by granting an authorization for freeze-dried plasma product to enable broader access while the agency works toward approval of the product [EB/OL]. (2018-07-10) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-support-american-military-personnel-granting-authorization-freeze-dried-plasma>.
- [29] FDA. FDA approves Leukine for Acute Radiation

- Syndrome [EB/OL]. (2018-03-29) [2020-02-10]. <https://www.fda.gov/media/112441/download>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于调整新型冠状病毒感染的肺炎疫情期间药品注册受理、资料接收及咨询等业务有关事宜的通知 [EB/OL]. (2020-02-02) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=315024>.
- [31] 国家药品监督管理局. «国家食品药品监督管理局药品特别审批程序»(局令第21号) [EB/OL]. (2005-11-18) [2020-02-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300621.html>.
- [32] 国家药品监督管理局. «新药注册特殊审批管理规定» [EB/OL]. (2009-01-07) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=322>.
- [33] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局出台«新药注册特殊审批管理规定» [EB/OL]. (2009-01-15) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=310934>.
- [34] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于实施«新药注册特殊审批管理规定»相关问题的通知 [EB/OL]. (2009-03-02) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=310995>.
- [35] 国家药品监督管理局. 关于«突破性治疗药物工作程序»和«优先审评审批工作程序»征求意见的通知 [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314970>.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于再次公开征求«临床急需药品附条件批准上市技术指导原则»意见的通知 [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-02-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314967>.
- [37] 国家药品监督管理局. 总局办公厅公开征求拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)意见 [EB/OL]. (2017-12-20) [2020-02-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2095/229372.html?from=singlemessage&isappinstalled=0>.