

欧盟药品上市后有效性研究管理制度简介

吴宏辉¹, 宋海波², 张 力^{3*}, 党海霞⁴, 杨天绎⁵, 马玉芳³, 王思成¹, 杨晓晖^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 国家药品监督管理局药品评价中心, 北京 100022

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

4. 中国中医科学院, 北京 100700

5. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 08901

摘要: 药品上市后有效性研究旨在探索药品在真实临床环境应用中产生的实际效益, 是药品全生命周期监管的重要环节。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 经过多年的探索 and 改革, 构建了较成熟的上市后有效性研究监管体系和完善的组织结构, 并将其纳入了药品风险管理计划, 作为上市许可授权的考量。主要对EMA的上市后有效性研究管理体系进行系统介绍与分析, 并结合中国药品上市后有效性研究现状, 从法律法规建设、管理体系的完善和指南文件制定方面提出建议, 以期推进我国药品管理体系的完善。

关键词: 欧洲药品管理局; 上市后有效性研究; 管理制度; 政策建议

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 06-1134-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.001

Introduction of post-authorisation efficacy study management system in European Union

WU Honghui¹, SONG Haibo², ZHANG Li³, DANG Haixia⁴, YANG Tianyi⁵, MA Yufang³, WANG Sicheng¹, YANG Xiaohui¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Center for Drug Reevaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

5. Rutgers University, New Jersey 08901, United States

Abstract: The post-authorisation efficacy study (PAES), conducted to collect the benefit data from medical products when used in the real world situation, is important in the life circle of drug administration. After years of exploration, the European Medicine Agency (EMA) has established a fully-fledged structure and an effective regulation network ensuring PAES to be conducted legally and successfully. Moreover, it is required that the PEAS should be drawn up in risk management plan, which will be considered as a condition to be authorized. In this paper, we systematically introduced and analyzed the regulation network system of PAES in EMA, and several policy suggestions based on current policy situation of China to promote the improvement of China's drug management system.

Key words: European Medicine Agency (EMA); post-authorisation efficacy study; regulation network system; policy suggestion

药品上市后有效性研究 (post-authorisation efficacy study, PAES) 旨在探索药品在真实临床环 境应用中产生的实际效益, 研究结果可以修正药品的效益-风险平衡, 是实现药品全生命周期监管的

收稿日期: 2021-04-08

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507004); 国家食品药品监督管理总局保健食品审评中心保健食品原料目录研究专项课题(ZBW-2017-BJSP-10)

第一作者: 吴宏辉(1993—), 男, 博士研究生, 研究方向为内分泌代谢疾病临床与基础研究。E-mail: whh0917@bucm.edu.cn

*通信作者: 张 力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

重要举措之一^[1-2]。鉴于药品上市前的临床研究样本量少、纳入人群受限、用药周期短等因素的限制,获得的有效性和安全性数据相对有限。因此,药品上市后,面对更多的用药人群和更复杂的临床环境,在实际应用中可能会对上市前疗效证据产生新的质疑。为了识别并了解药品上市后真实的疗效信息,及时对产品信息进行修订,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)与成员国监管部门要求药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)申请上市许可时在提交的风险管理计划中纳入药品上市后有效性研究的计划,并对此做出相关说明^[3]。此外,EMA还不断完善药品PAES的相关监管和评审机制,经过多年的探索和改革,已经构建了较为成熟的PAES法律制度和监管体系,本文通过相关介绍,以期为我国上市后有效性研究制度体系的完善提供参考。

1 欧盟PAES管理体系

1.1 法规要求

欧洲议会和理事会指令2001/83/EC^[4]的第21a(f)条和22a(1)(b)条以及相关法规(EC)No.726/2004^[5]第9(4)(cc)条和第10a(1)(b)条是欧盟对MAH提出PAES要求的主要依据。上述指令和法规提出EMA责令MAH开展PAES的两种情况为:(1)授予药品上市许可时已发现存在与药品疗效相关的不确定性问题且仅能在上市后得到解决,责成MAH开展PAES,以完善相关有效性数据;(2)药品授权上市后,现有对疾病和临床实践的认识提示既往方案设计的有效性评估数据可能需要进行重大修订,应开展PAES完善相关有效性数据。

2014年2月,在上述需开展PAES的两种情况基础上,EMA补充了对药品在真实世界应用中可能产生的疗效不确定性问题的详细考量,提出以下7种情形有必要考虑开展PAES^[6]:(1)替代终点选择改变;(2)联合用药;(3)不同人群用药;(4)长期用药;(5)实际临床应用复杂;(6)疾病或药物认识更新;(7)有效性标准改变。该法规的细化和发布,对PAES的实施有指导性的意义,同时也为PAES的监管制度提供了法律依据和支撑。

2016年10月12日,EMA与成员国监管部门和其他有关方面合作,根据指令2001/83/EC的第108a条要求,以欧盟法规(EU)No.357/2014^[6]为法律基础,制定了《上市后有效性研究科学指导原则》草案^[7],在探讨开展PAES的情况和规范的基础上,对PAES的研究方法选择提出了建议。指导原则还指

出某些经特殊审评通道如附条件批准、特例批准和属于先进疗法批准等的上市药品应积极开展PAES。此外,PAES法规也适用于某些特殊情况,如将已上市药品用于儿科,或者依照指令2001/83/EC第31条、107i条或法规(EC)No.726/2004第20条启动转介程序(referral procedure)时。

1.2 组织体系

1.2.1 组织结构 人用药品委员会(Committees for Human Medicinal Products, CHMP)是EMA下属的7个科学委员会之一,也是负责审评审批PAES的机构。CHMP的科学咨询小组,负责在评估药品授权和评估MAH提交的上市后研究方案时提供科学建议^[8],同时也负责对PAES最终的研究结果和药品类型变更申请的评估,并最终决定变更、暂停或撤销药品上市许可^[9]。CHMP对药品进行的任何科学评估通常都需要任命1名报告撰写人(rapporteur,如有需要可额外任命1名联合报告撰写人)以协调审核评估过程以及撰写评估报告。同时EMA还会对所有申请的药物产品任命1位产品团队组长(product team leader, PTL),PTL和报告撰写人将对药品的上市后研究程序共同发挥牵头作用,其中PTL是与MAH进行接洽的主要联系人。在EMA规章中,良好的沟通和准确的时间安排是任何活动开展的核心,因此,保证上述各方(MAH、PTL、CHMP)负责人间良好沟通实现信息更新的有效传达至关重要^[10]。

1.2.2 PAES审评审批程序 对于通过欧盟集中审评药品(centrally authorised medicinal products, CAPs),主管当局可根据法规中列举的至少1种情形责令MAH进行PAES,PAES也可由MAH自愿发起、管理和筹资。对按照法规要求责令开展的PAES,监管部门将在产品信息文件附件II上明确规定MAH开展上市后研究的义务、研究目的及研究结果提交期限,作为其上市许可授权的条件。若附件II上要求评估PAES的研究方案,MAH可征求CHMP的科学建议以确保PAES完成既定的研究目标,MAH应与CHMP商定的期限内将修订后的研究方案提交审评,根据具体情况CHMP在审评过程中与其他委员会共同协商,笔者总结为图1。按照上市后研究措施(post-authorisation measures, PAM)所规定的审评时间窗进行,审评的时间一般为60个工作日,其审评进度公布于EMA官网。CHMP根据审评结果(包括批准该研究方案和不予批准两种情况),起草、反馈审评报告,获批的报告中附CHMP

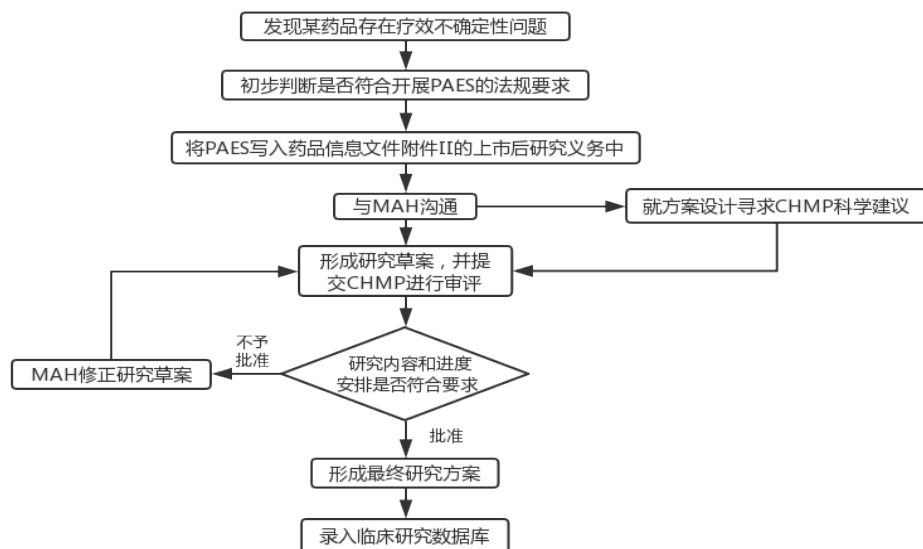


图1 EMA对药品上市后有效性研究的方案审评流程

Fig. 1 EMA flow chart of protocol evaluation process for PAES

对研究方案的修订意见供MAH参考,修订后无需重新提交;不予批准者,MAH需提交修订版研究草案重新审评。

研究开始后,主管当局将在官方临床研究数据库中记录研究方案、相关流程和截止时间。研究过程中,除非被CHMP强制要求,MAH无需提交中期结果。MAH若认为提交的中期结果对产品信息无影响,则按照正常的PAM的程序提交;反之则需提交相应的信息变更申请。研究完成后,最终的研究报告需在规定的时间内提交。MAH应考虑最终的研究结果是否对上市许可授权产生影响,若是,则应将最终研究结果与产品信息变更申请一并提交。最终审评结论将在欧盟公众评估报告(European Public Assessment Report, EPAR)的“上市后采取的措施和科学信息”栏目下进行公布。相关的研究结果和变更信息也将纳入药品说明书(summary of product characteristics, SmPC)中,见图2。

1.2.3 PAES监管机制 若MAH逾期未提交或者无法满足PAES要求,主管当局将考虑采取进一步监管措施。CHMP评估报告会具体说明相关PAES数据的缺失对药品效益-风险平衡的影响。视具体情况,主管当局将采取如下1项或多项行动:(1)由委员会主席致信MAH;(2)MAH向委员会作口头解释;(3)启动“转介程序”(referral procedure)并根据评估结果更改、暂停、撤销上市许可授权;(4)应委员会要求进行的检查。EMA官方网站对MAH违规行为及采取监管行动进行公示,并体现于产品的EPAR中^[11]。

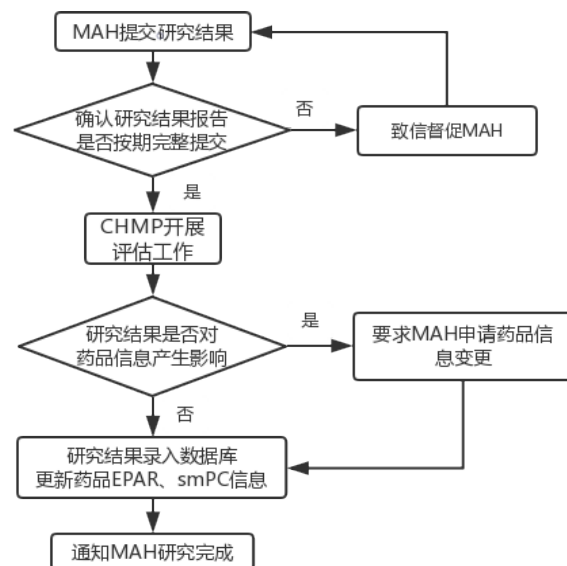


图2 EMA对药品上市后有效性研究的结果评估流程

Fig. 2 EMA flow chart of result evaluation process for PAES

2 PAES的评价要求

2.1 开展PAES的一般要求

作为实施PAES的指导性文件,《上市后有效性研究科学指导原则》(以下简称《原则》)代表目前EMA对开展PAES的基本要求。《原则》指出只应在有充分理由提示药品疗效不确定时方启动PAES。此外,开展PAES前还需考虑是否符合以下3点要求:(1)疗效不确定性问题可以通过适当的研究设计和实施解决;(2)研究设计既符合伦理,又要综合考虑上市后的情形,且能在规定时间内完成;(3)研究结果可解释疗效不确定性的问题,继而对上市许

可授权状态和药品的说明书产生潜在影响^[2]。因此,MAH应按照上述要求就研究的目的和关键设计问题尽早与监管部门沟通,以获得必要的科学建议。

2.2 开展 PAES 的情形要求

欧盟法规(EU)No.357/2014^[6]和《原则》分别为PAES管理和实施提供了法规依据和技术指导,从提升监管透明度和科学性的明确要求,结合当前医药技术进展,拟定了可考虑开展PAES的清单,提出以下情况应开展PAES:(1)替代终点:以替代终点指标为疗效评估证据而获得授权的新药,应在上市后证实药品对疾病进展或临床终点的真实疗效;(2)联合用药:若药品在实际应用中有未经评估的联合用药情况,应在上市后补充此类联合用药的疗效数据以解决有效性方面的不确定性问题;(3)不同(亚组)人群用药:若药品的实际临床应用的目标(亚组)人群发生改变,应在上市后完善药品在特定(亚组)人群中的疗效数据;(4)长期用药:若药品用于长时间、连续性治疗过程中,临床疗效数据出现了不确定性问题,长期用药的获益-风险数据令人担忧,此时有必要补充长期用药的疗效数据;(5)临床实际应用的复杂性:在临床应用中,若有确切证据表明药品临床实际疗效对上市前关键临床研究得到的疗效证据有显著影响,应验证其实际疗效;(6)疾病或药物的认识更新:当疾病的治疗标准或者药理学认识发生显著改变时,对药品上市时的有效性标准产生质疑,应对实际疗效进行验证;(7)有效性标准的改变:当某药物疗效的业内评估标准共识修订或出现新的、客观的科学标准(如法规或临床指导原则),药品上市时所选择的有效性指标产生质疑时应验证其实际疗效。

2.3 开展 PAES 的研究设计要求

1项PAES的研究设计应考虑药品上市后临床应用特点,且确保预期的研究结果能解释疗效不确定问题。此外,EMA的规定MAH还应确保所开展研究的可操作性、伦理学和规定时限。基于上述考虑因素,随机性临床试验和非随机性研究均可用于PAES。

PAES研究设计首选随机试验,通过对研究对象进行随机分组,可以使研究对象的基线特质具有一致性,从而最大程度地避免人群混杂因素、研究设计和实施过程中可能出现的偏倚,提高统计分析结果的可信度。而当存在以下1种或多种情形时,PAES可以选择非随机性研究:(1)随机化很难实现或者不符合伦理;(2)研究的结局罕见;(3)随机临

床试验的普适性特别有限;(4)研究的结局具有高度的可预测性和效应值。

所采用的非随机性研究主要为观察性研究,治疗组和对照组受试者的临床特征和结局可在临床实践中进行观察与对比分析,研究方案可考虑利用同期或既往病例数据开展前瞻性或回顾性对照研究。EMA提倡基于临床电子医疗数据库采集数据开展PAES相关注册登记研究,注册登记研究可以选择适宜的观察性研究方法,包括嵌入巢式病例对照分析的前瞻性队列研究、起始队列、回顾队列、自然历史研究和具有内部比较、数据收集链接和(或)补充的队列研究,研究过程中保障数据质量和完整性是确保所关注的临床结局准确性和科学性的关键。

3 欧盟 PAES 实施现状

自2012年7月,EMA要求所有由监管部门责成开展的上市后研究(post-authorisation study,PAS)均应在“欧盟PAS注册”(EU PAS Register)登记并公布研究方案和结果,该注册系统主要由欧盟药物流行病学和药物警戒中心网络机构(European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance,ENCePP)管理。截至2016年10月,此注册系统共登记318项研究,包含有效性评估研究94项(30%),其中23项(24%)已完成、60项(64%)正在进行、11项(12%)计划开展,此外,24项(25.5%)有效性评估研究是通过电子医疗数据库(二次研究数据)开展的^[12]。截至2021年3月,系统已注册PAS共2072项,有效性相关616项(29.7%),其中261项(42.4%)已完成、230项(37.3%)正在进行、125项(20.3%)计划开展。

对比2016年PAES指导原则发布前后各约4年时间所涉及的相关研究项目数据,提示指导原则的出台,不仅大幅提升了上市后有效性研究的数量,也增进了EMA效益风险评估技术和效率,而且注册登记模式也使研究过程的监管更加公开透明、科学规范。例如2016年法国药监局责成拜耳公司重新评估利伐沙班(rivaroxaban)治疗非瓣膜性房颤在真实世界应用中与维生素K抑制剂(vitamin K antagonists,VKAs)的疗效对比数据,此项研究基于法国国家医疗保险系统数据库开展(EUPAS14567)^[13],根据研究结果修正了其疗效数据和效益-风险平衡数据。CHMP已将研究过程和评估结果更新公布在EMA官网。

然而,并非所有欧盟成员国与EMA的PAES评价审查标准和要求一,有学者通过对比EMA上市

后研究和德国上市后效益评估的研究案例,提出德国药监局在提交研究数据的要求上明显超出了EMA的数据规模,且约50%的研究缺乏监管部门数据相关要求的方法指南,认为德国药监局PAS制度与EMA相比,缺乏效率和严格的数据标准,该学者建议EMA与各成员国药监部门应当加强沟通^[14]。由此可见,EMA与各成员国就相关PAES规定协商统一的数据标准,是进一步完善欧盟药品上市后监管技术体系的工作内容。

4 结语

近年来,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)的科学监管水平不断提升,在不断加强药物警戒体系建设的同时,逐渐认识到药品上市后有效性再评价对动态评估药品效益-风险的关键作用。2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确规定:“MAH应当制定药品上市后风险管理计划,主动开展药品上市后研究,对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证,加强对已上市药品的持续管理”^[15]。

近30年来,随着中国药物警戒技术体系和法规体系逐步完善,在保障公众用药安全方面发挥了重要作用^[16]。药品效益风险评估贯穿药品全生命周期,二者缺一不可,2015年出台的《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)明确提出,鼓励以临床价值为导向的药物创新,新药研发的相关法规也强化了相关内容,但我国PAES相关法规体系仍不完善,且缺乏相关技术指南,迄今所开展的上市后临床研究多以安全性为主,为建立健全我国药品效益风险评估体系并将其落到实处,笔者就如何借鉴欧盟的经验,建立符合我国国情的PAES监管体系,提出以下5点建议。

4.1 建立健全法规体系

尽快出台《药品再评价管理办法》,在法规层面明确PAES的地位,明确MAH开展PAES的责任、义务和处罚措施。同时,监管部门也应被赋予责成MAH开展PAES的权利,改变仅依赖MAH自己去发现药品上市后存在的疗效不确定性问题开展PAES的情形。此外,监管部门在上市后有效性研究审评的职责分工,以及对企业履行义务的监管责任和主体也应在法规中得以体现。

4.2 完善配套管理体系

完善药品上市后的监管体系,强化与MAH的沟通,采取措施鼓励MAH积极主动评估药品上市

后的效益-风险,对考虑存在的不确定性问题及时汇报并予以解决。同时,应建立专门的上市后临床研究注册登记数据库,使MAH、监管部门和公众都有访问的权限,通过该数据库定期更新MAH提交的药品有效性信息和相关PAES的进度,加强过程监督,推进监管公开透明,实现社会共治。建议组建专业的科学委员会对药品有效性信息进行挖掘和分析,及时发现药品有效性不确定问题,判断是否需要进一步的研究数据修正药品的效益-风险平衡,从而责成MAH启动PAES研究,科学委员对PAES方案和研究结果进行科学性评估,为政府采取暂停、撤销药品上市许可等决策提供技术支持。

4.3 建立技术体系并制定PAES相关指南

结合中国实际临床环境,建议制定适合我国的PAES指南文件,明确应开展PAES的情形,除《指南》中考虑的情形因素外,制定时还应将进口药物以及仿制药应用于中国人群、创新制药工艺、中西医结合治疗等情形纳入考量。指南中还应指导规范PAES的研究方法、执行措施和评价标准,对如何合理制定研究方案和开展PAES给出科学的指导建议,同时也为监管机构进行科学地审评提供参考和依据。

此外,为衔接“附条件批准”等特殊审评药品的上市后监管,PAES指南应对MAH需提交数据的形式、时间窗要求形成详细清晰的规定,为MAH尽早完成相应上市后义务研究提供技术支持,加强PAES的监管力度和透明度。

4.4 探索PAES研究方法

中国人口众多,各地区发展不平衡,医疗环境复杂,若完全照搬欧美的临床研究经验和方法,可能无法普遍适用,因此应不断探索适宜我国医疗环境的研究方法。真实世界研究是针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据(真实世界数据)或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析,获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据(真实世界证据)的研究过程^[17],其作为上市后药品评价和监管的关键证据正得到越来越多的重视^[18]。2020年NMPA发布的《真实世界证据支持药物研发和审评的指导原则(试行)》^[17],推动了真实世界研究在我国的应用,有可能为PAES提供更科学、更具解释性的方法学设计。

此外,建议加强中国电子医疗数据库的建设。

多种类型的电子医疗数据库(HIS、EMR、LIS、PACS等)已成为基于真实世界数据临床观察性研究的重要数据来源。近年来,中国学者利用电子医疗数据尝试开展了药品上市后的安全研究,但利用电子医疗数据开展PAES仍处于起步阶段。2019年3月美国FDA批准了哌柏西利(ibrance)补充新适应症的申请,使此药可以联合一种芳香酶抑制剂或氟维司群用于治疗男性HR⁺、HER2⁻晚期或转移性乳腺癌。此次批准即是基于美国电子健康记录数据等数据库的研究而达成的^[19]。可见,电子医疗数据库的建设研发可以为PAES的提供研究技术支撑。我国电子医疗数据库建设还处于起步阶段,信息的完整性和数据库之间的数据链接性有待提升,随着医疗信息技术的发展,未来电子医疗数据应用于PAES的潜在价值将得到体现。

4.5 完善中成药上市后有效性研究技术规范

中成药是我国传统医学理论和千百年医疗实践总结的有效方剂的精华,在临床应用中具有简便廉验的优点。近年来NMPA不断完善中成药上市后安全监管模式的同时^[20],也在逐步探索中成药上市后有效性研究的技术规范,建立健全效益-风险评估体系。由于中成药品种数量众多,剂型多样,一些早期上市的产品研究基础薄弱,存在适应证和用药剂量过于宽泛、其有效性缺乏规范而高质量的临床研究证据等问题^[21]。因此,建议相关MAH对此类中成药开展PAES以明确临床定位、提升临床价值,提升产品的市场竞争力。目前已有学者提出了对中药、中成药的PAES技术规范探讨^[22-23],对中(成)药的真实世界研究方法、随机对照试验方法、临床药理机制研究方法等形成了初步的技术规范,但仍处于探索阶段,有待推广和可行性验证。

中成药的有效性是建立在病证结合、方证相应的基础上的,因此在中成药的PAES过程中不能忽视辨病与辨证的结合,如何进行证候及适应症的再研究,从中医药理论出发探索药品的个性化特征仍是研究方案设计的难点^[24]。随着对药品再评价内涵认识的提高^[25-26],结合国内药品使用情况和国外的药品上市后临床试验技术规范和案例,探索建立符合我国国情的中成药PAES技术规范不仅是目前亟待解决的问题,也是保障中药产业健康可持续发展和国际化的关键所在。

总之,学习借鉴欧盟PAES的管理经验和研究案例,从法规层面将PAES纳入药品全程风险管理计划,强化MAH在PAES中的责任和义务,不断探

索建立符合我国国情的PAES研究方法并制定技术指南,通过MAH积极主动开展研究,为药品实际临床应用的价值优势提供科学依据,不仅是贯彻新的药品管理法、将药品全生命周期风险管理和持续效益风险最佳化的具体体现,也是保障公众用药安全有效的有效途径之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕东,高晨燕,黄文龙.对药物上市后评价的探讨[J].中国临床药理学杂志,2009,25(2):180-183.
Lü D, Gao C Y, Huang W L. Discussion about evaluation on post-marketing drug [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2009, 25(2): 180-183.
- [2] 刘佳.上市后有效性研究科学指导原则[J].中国药物警戒,2017,14(8):507-512.
Liu J. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies [J]. Chin J Pharmacovigil, 2017, 14(8): 507-512.
- [3] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V — Risk management systems (Rev2) [EB/OL]. (2017-03-28) [2021-02-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
- [4] EMA. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2001-11-06) [2021-02-04]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- [5] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2004-03-31) [2021-02-04]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf.
- [6] EMA. Commission delegated regulation (EU) No. 357/2014 [EB/OL]. (2014-02-03) [2021-02-04]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_357/reg_2014_357_en.pdf.
- [7] EMA. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies [EB/OL]. (2016-10-12) [2021-02-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf.
- [8] EMA. Committees, working parties and other groups [EB/OL]. (2018-09-20) [2021-02-04]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups>.
- [9] EMA. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure [EB/OL]. (2018-08-15) [2020-02-04]. https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/documents/2009/07/01/WC500003981_en.pdf.

- [10] EMA. Procedural advice to CHMP members [EB/OL]. (2008-08-06) [2020-02-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-chmp-members_en.pdf.
- [11] EMA. Post-authorisation efficacy studies: questions and answers [EB/OL]. (2018-09-17) [2020-02-04]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-efficacy-studies-questions-answers>.
- [12] Carroll R, Ramagopalan S V, Cid-Ruzafa J, et al. An analysis of characteristics of post-authorisation studies registered on the ENCePP EU PAS Register [J]. F1000Res, 2017, 6: 1447.
- [13] Blin P, Fauchier L, Dureau-Pournin C, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban 15 or 20 mg versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation [J]. Stroke, 2019, 50(9): 2469-2476.
- [14] Ruof J, Staab T, Dintsios C M, et al. Comparison of post-authorisation measures from regulatory authorities with additional evidence requirements from the HTA body in Germany - are additional data requirements by the Federal Joint Committee justified? [J]. Health Econom Rev, 2016, 6(1): 46.
- [15] 徐 非. 深刻理解新《药品管理法》的精髓要义 [J]. 中国食品药品监管, 2019(10): 4-19.
Xu F. Deeply understanding the essentials of the new Drug Administration Law [J]. CFDA Mag, 2019(10): 4-19.
- [16] Zhang L, Wong L Y, He Y, et al. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges [J]. Drug Saf, 2014, 37(10): 765-70.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020年第1号) [EB/OL]. (2020-01-07) [2021-02-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200107151901190.html>.
National Medical Products Administration. NMPA issued the announcement on the guidelines for real-world evidence to support drug development and review (interim) [EB/OL]. (2020-01-07) [2021-02-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200107151901190.html>.
- [18] 戴 亮, 季 光. 基于FDA《真实世界证据计划框架》论析真实世界研究对中药新药研发的意义 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1403-1408.
Dai L, Ji G. Status and value of real world study on research and development of new Chinese medicine - interpreting framework for FDA's Real-World Evidence Program [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm, 2019, 30(11): 1403-1408.
- [19] 李 洪, 徐 华, 洪 娜, 等. 医疗大数据与上市后临床研究的关系 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(5): 35-39.
Li H, Xu H, Hong N, et al. Relationship between big medical data and postmarketing clinical studies [J]. Chin J Pharm Econ, 2019, 14(5): 35-39.
- [20] Zhang L, Yan J, Liu X, Ye Z, et al. Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: current status and future perspective [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3): 519-525.
- [21] 张晓雨, 李 敏, 邱瑞瑾, 等. 系统评价方法在中成药上市后再研究评价中的应用误区及反思 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(8): 996-999.
Zhang X Y, Li M, Qiu R J, et al. The role of systematic review in current practice of post-marketing evaluation for Chinese patent medicine: misunderstanding and rethinking [J]. Chin J Integr Med, 2017, 37(8): 996-999.
- [22] 赵 颖, 杨园园, 王耀献, 等. 中药上市后临床有效性再评价技术规范(初稿) [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3211-3215.
Zhao Y, Yang Y Y, Wang Y X, et al. Technical specification for re-evaluation of post-marketing clinical effectiveness of traditional Chinese medicine (first draft) [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(15): 3211-3215.
- [23] 何 伟, 程 淼. 中药上市后临床有效性再评价试验设计流程及要点 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 637-640.
He W, Cheng M. Design process and key points of clinical effectiveness re-evaluation on postmarketing herbs [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2013, 44(5): 637-640.
- [24] 张 莉, 张俊华, 郑文科, 等. 上市后中成药个性识别方法的探索 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1316-1320.
Zhang L, Zhang J H, Zheng W K, et al. Technique of personality identification for Chinese patent medicine: a post-marketing exploration [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(5): 1316-1320.
- [25] 吴淑馨, 孙宏峰, 杨晓晖, 等. 从柴胡制剂不良事件论如何围绕“有因再评价”开展中药上市后临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2983-2988.
Wu S X, Sun H F, Yang X H, et al. "Re-evaluation upon suspected event" is an approach for post-marketing clinical study: lessons from adverse drug events related to *Bupleuri Radix* preparations [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(15): 2983-2988.
- [26] 青 山, 高 林, 张 力, 等. 从复方枣仁胶囊的综合评价引发中药上市后临床研究的思考和启示 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3790-3794.
Qing S, Gao L, Zhang L, et al. Post-marketing clinical study of traditional Chinese medicine—lessons learned from comprehensive evaluation of Fufang Zaoren Capsule [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(21): 3790-3794.

[责任编辑 李红珠]