

欧盟特殊审评药品上市后安全监管措施研究

吴宏辉¹, 宋海波², 张 力^{3*}, 杨天绎⁴, 马玉芳³, 杨玉涵¹, 黄举凯¹, EDWARDS Brian⁵, 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. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 08901

5. 新药申请科学监管有限公司, 英国 萨里郡 KT22

摘 要: 经欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 特殊审评通道上市的药品在加速上市的同时, 也需要接受更严格的上市后监管。通过文献分析的方法, 在系统梳理相关法规和文献的基础上, 对EMA特殊审评药品上市后安全监管体系及其特殊要求进行了分析和介绍, 并结合中国药品审评审批改革和特殊审评药品上市后监管现状, 从管理理念、法规建设、上市许可持有人制度以及药品再评价体系的建设和完善方面提出了政策建议。

关键词: 欧盟药品管理局; 特殊审评; 上市后评价; 安全监管; 药物警戒

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 06-1149-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.003

Safety management measures of post-authorization study on drugs authorized through expedited review approaches in European Union

WU Honghui¹, SONG Haibo², ZHANG Li³, YANG Tianyi⁴, MA Yufang³, YANG Yuhan¹, HUANG Jukai¹, EDWARDS Brian⁵, 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. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, United States

5. NDA Regulatory Science Ltd, Leatherhead, Surrey KT22, United Kingdom

Abstract: Drugs are authorized through expedited review approaches by European Medicines Agency (EMA) with preferential policies which accelerated to the market, meanwhile, they should also accept stricter post-authorization regulation. This paper introduce and analyze the post-authorization policy requirements of drugs authorized through an expedited review approaches in EMA. Combined with the current situation of expedited review and relevant post-authorization monitoring policies in China, detailed suggestions were put forward with aspects includes the conceptual understanding of administration, establishment of the laws and regulations, the necessity of improving of the re-evaluation system, to improve the pharmacovigilance system in China.

Key words: European Medicines Agency; expedited review approaches; post-authorisation regulation; safety monitoring; pharmacovigilance

为了促使具有临床价值优势的新药尽早研发上市, 提高临床需求未被满足药品的可获得性, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)

在药品标准审评流程的基础上设置了多种特殊审评通道, 期望通过早期介入、优先配置资源、压缩审评时间或者简化审评标准、降低申报要求、动态补

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

充资料等政策手段加快新药审评和上市的进程^[1-2]。特殊审评药品虽然具备一定的政策优势,但其上市后需接受比标准审评更为严格的监管,特别是通过附条件批准(conditional marketing authorisation)和特例批准(marketing authorisation under exceptional circumstances)上市的药品,两者皆存在临床数据不充分的情况,需要在上市后履行监管部门施加的特定义务(specific obligations)并逐步完善效益-风险数据。此外,EMA已经建立起了以药物警戒为主的特殊审评药品上市后安全监管体系,本文通过相关介绍,希望为我国继续完善特殊审评制度和上市后监管体系提供一定的参考。

1 EMA特殊审评通道概述

欧盟集中审评的药品可通过标准审评和特殊审评两种通道上市。笔者归纳欧盟特殊审评通道包含加速审评(accelerated assessment)、附条件批准、特例批准和优先药物激励计划(priority medicine, PRIME)4种模式,旨在为尽早获得满足公共健康需求的新药提供便利的政策条件,见表1^[3-6]。

欧盟药品特殊审评通道针对具有临床价值优势的创新药,采取缩短审评时间、简化数据要求等不同的政策手段以加快药品上市,其特点可总结为“多样性”和“广覆盖”的理念^[1]。“多样性”是指多

种特殊审评通道采取不同评判标准,可适应不同药品加速上市的需求,且可多通道联合应用,使药品获得更大的政策支持。“广覆盖”是指各通道的作用区间覆盖了药品从研发、注册上市到上市后监管的全生命周期。

2 特殊审评药品上市后安全监管体系

EMA致力于保障公众用药安全,重视药品上市后的安全监管工作,近年来逐步建立了以药物警戒理念为指导的安全监管法规体系。其中明确规定了安全监管工作中各方的权限和职责,针对特殊审评通道中安全风险高的药品,尤其是附条件批准和特例批准上市的药品,也在安全监管的各流程中提出了特殊的要求,为完善特殊审评药品的安全性信息提供了制度保障。

2.1 组织体系

特殊审评药品的上市后安全监管组织体系主要由欧盟委员会、各成员国监管部门、EMA以及药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)等构成^[7]。其中EMA是安全监管的核心部门,特别是其下属的药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC),主要负责药品不良反应的研判,评估药物警戒相关流程中的药品安全性信息。MAH是特殊审评药品安全的主要责任主体,需履行作为上市条件而

表1 欧盟特殊审评通道政策特点

Table 1 Policy characteristics of expedited review approaches in EU

审评通道	特例批准	附条件批准	加速审评	优先药物激励计划
颁布时间	2004年	2005年	2005年	2016年
作用区间	临床试验、上市审评、上市后监管	临床试验、上市审评、上市后监管	上市审评	临床试验、上市审评
适用条件	难以获取安全有效完整数据的急需药品	存在未满足的临床需求,且属于治疗严重衰弱和危及生命疾病的药品、紧急情况药品以及孤儿药品	预期重大公共健康获益的药品,特别是创新药	正在研发中的、符合重大公共卫生利益且具有临床价值潜力的新药
数据要求	临床前研究数据、不完整的临床研究数据	不完整的临床研究数据	完整的临床研究数据	临床前研究数据、初步的临床研究数据
政策优势	简化申报材料数据完整性要求,使难以获得完整数据的罕见病药品及临床急需药品获得上市	基于替代终点和中间疗效终点评估,简化申报材料数据完整性要求,提前获批	优先配置审评资源,缩短审评时间(210天缩短至150天)	①药品研发阶段强化与申请者的沟通交流 ②上市申请时自动适用加速审评通道 ③若条件支持,也可适用附条件批准和特例批准通道提供科学建议
限制条件	①特定义务:开展上市后研究、限制处方权、信息披露等 ②无法获取正式上市许可,且需进行年度再评价	①特定义务:开展上市后研究 ②上市许可期限为1年,续期需进行年度再注册		

被施加的特定义务,开展上市后安全性研究,建立完善内部风险管理体系以收集、监测相关风险数据。欧盟委员会则负责根据各部门意见做出批准、变更、暂停和撤销药品上市许可的决定。

2.2 上市后安全监管措施

2.2.1 风险管理体系 为加强上市后监管以实现药品全生命周期风险识别与防控,EMA要求申请人在药品上市前即构建药品风险管理体系(risk management system, RMS)、制定相应的风险管理计划(risk management plan, RMP)^[8]。其中,特殊审评药品的RMP除遵循一般要求外,应特别关注以下3点内容。

(1)关注缺失风险信息:缺失风险信息(missing information)主要指药品在某些预期用途或在特定人群使用中的安全性信息的缺失,EMA要求对这些信息进行分析 and 追踪,应在RMP中详细描述缺失风险信息的术语、特征、研判依据以及需要进一步识别的风险信号等,并提交以收集、完善缺失风险信息为目的的药物警戒计划。

(2)关注特殊风险信息:对于生物活性药品,RMP要求在相应模块中对药品已识别和潜在的用药风险进行更详细叙述,尤其是以加速审评上市的先进治疗医药产品(advanced therapy medicinal products, ATMP),由于其特殊的生物特性,还应考虑其对活体捐献者以及种质转化和媒介传播的风险。

(3)详述额外药物警戒措施:RMP要求将特殊审评药品的特定义务以及相应的上市后研究在“额外药物警戒措施”模块以及后续提交的附件中详述,内容应包括研究目的、研究设计以及研究的时间框架等。例如经特例批准的某些特定义务可能还规定了应制定相应的风险最小化措施,应在产品特征描述、标签、包装说明书中体现特殊审评药品的相关风险信息。

2.2.2 上市后安全性研究 对于作为特定义务而开展的上市后安全性研究(post-authorisation safety study, PASS),除遵循PASS的一般要求外,附条件批准和特例批准药品每年再注册/再评估时应提交PASS中期报告,监管部门将审查特定义务的完成状况,此举有利于鼓励MAH在规定的时间内尽快完成特定义务提高风险防控效能^[4, 9]。此外,建议附条件批准药品的MAH应在研究早期加强与监管部门的沟通,尽早获取关于上市后研究的科学建议,研究开始后还应寻求卫生技术评估(health technology

assessment, HTA)部门等利益相关方关于转为常规上市许可所需标准的意见,以尽快满足效益-风险要求^[10]。对于特例批准药品,由于收集完整的效益-风险数据存在困难,将以非干预型(Non-interventional)PASS作为主要研究类型。

2.2.3 不良反应信号报告和管理 EMA依托Eudravigilance数据库建立了相对完备的不良反应(adverse drug reaction, ADR)信号报告和管理系统,并出台了相应的技术指导文件以协调和规范报告程序和标准^[11]。出于对潜在风险因素的考量,特殊审评药品的ADR信号报告和管理应重点关注以下4个方面。

(1)关注妊娠期用药风险:由于存在风险信息的缺失,EMA要求MAH需重点关注妊娠期用药安全,收集相关ADR信息。特定情形下可将妊娠期的药品暴露直接作为个例安全报告(individual case safety reports, ICSRs)上报,无论是否发生可疑ADR,特别是对于在上市前即怀疑有致畸反应的药品,EMA要求应建立相应的药品暴露上报机制,作为上市许可的条件,或在RMP中进行规划。

(2)关注特定药品的有效性:对用于紧急情况或危及生命疾病的特殊审评药品,EMA要求监测其上市后的有效性信息,若出现有效性缺失的情形,可将其作为ICSRs在15日内上报,并进行后续评估和研究。ICSRs中应包括研判其缺乏临床有效性的依据,参考ICH制定的《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)规范临床术语描述。对于通过特殊审评上市例如用于重大疾病的疫苗,还应关注其是否存在免疫原性降低、毒株置换等情形的潜在信号。

(3)建立药品上市后研究的不良反应收集与报告机制:对基于特定义务而开展的上市后研究,EMA要求MAH建立不良事件(adverse event, ADE)征集报告(solicited report)体系,主动收集并全面记录研究中发生的ADE病例信息,并根据其研究设计类型遵循相应要求进行报告:①对于收集原始数据的上市后非干预性研究,应追求全面、高质量的信息,以便进行因果关系评估,及时将疑似ADR的病例作为有效ICSR上报,该ICSR将被视为征集报告(与自发报告相区别)提交,其余ADE应在中期安全性分析和最终研究报告中总结;②对基于数据二次利用的上市后非干预性研究,无需报告ICSRs,相应ADE/ADR数据应在研究的中期安全性

分析和最终研究报告中呈现。③对于干预性设计的临床试验,依据指令2001/20/EC,仅要求及时报告与药品有关的疑似非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR)病例,且需每年向监管部门提交试验期间发生的所有疑似ADR的记录清单以及受试者安全性报告。此外,对于特定的无需系统性征集ADE的临床试验,需加强与临床医师和患者的沟通,告知他们可报告ADE/ADR给MAH,或通过自发报告系统上报监管部门,实现对相关药品ADR信息的全面监测。

(4)额外监测:EMA规定,附条件批准药品以及特例批准药品都将强制纳入欧盟额外监测(additional monitoring, AM)的药品清单,通过在药品说明书中标注黑色倒三角型符号“▼”,提醒公众和医疗工作者该药品受到更为严格的监管,需对其用药风险给予额外的关注,主动上报相关的ADR信息^[12]。

2.2.4 药品定期安全性更新报告 EMA要求MAH必须关注上市后的用药安全,及时汇总国内外该药品的安全性信息,按时上交药品定期安全性更新报告(periodic safety update report, PSUR)^[13]。PSUR需着重描述特殊审评药品特定义务的完成情况,收集其上市后安全性研究的相关信息和研究结果。并且,还应记录在报告间期对药品采取的风险管理行动,例如作为MAH特定义务启动PASS后,监管部门基于现有数据所采取的新的风险控制措施等。若特殊审评的药品缺少安全信息,PSUR还应详细记录药品超适应症或在特殊人群中的应用情况,并重点关注其安全性信息。

此外,欧盟参考日期清单(EU reference date list, EURD list)对含有相同活性物质或活性物质组合的药品提交PSUR的时间节点和频率进行了统一

规定。若药品的活性物质未列入EURD list,则需按照上市许可条件要求的时间和频率提交PSUR,药品提交PSUR的要求未体现在上述2种文件中者,则需按照一般要求提交PSUR:授予许可及上市后2年内每6个月提交,之后2年每年提交,再之后每3年进行提交。对于附条件批准药品而言,应在上市后或再注册后至少每6个月上交1次PSUR,而其余特殊审评药品将基于各自活性物质及缺失的安全性数据进行考量,参考EURD list或上市许可要求进行提交(见表2)。

2.3 年度再注册/再评价

附条件批准的药品有效期为1年,为了维持药品上市状态,需进行年度再注册(annual renewal)^[14]。EMA要求MAH应在有效期满前至少6个月提交再注册申请,否则上市许可将自动过期。申请再注册时需提交安全特性、特定义务的完成情况、专家对药品的意见、上市后安全性研究数据以及RMP更新状况等药品管理信息供PRAC进行审核,具体的审核意见及再注册状态的变更将在欧盟公众评估报告(European public assessment report, EPAR)上进行公示。具体流程见图1。

特例批准药品的授权为5年,不需要进行年度再注册,但需接受年度再评价(annual re-assessment),监管部门将根据上市后收集的安全性数据评估其效益-风险平衡,并作出维持、更改、撤销或转正授权状态的决定。

3 国家药品监督管理局(NMPA)加快药品上市注册程序改革近况

2015年国务院发布了《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,提出鼓励以临床价值为导向的药物创新,优化创新药的审评审批程序,标志着我国药品注册审批制度改革进入全新局面^[15]。近年来,NMPA对加快药品审评审批模式进

表2 举例说明特殊审评药品PSUR提交频率及要求

Table 2 Examples to illustrate the submission frequency and requirements of PSUR of drugs authorized through expedited approval approaches

药品	Polivy	Takhzyro	Elzonris
审核类型	附条件批准	加速审评	特例批准
活性物质	polatuzumab vedotin	lanadelumab	tagraxofusp
是否纳入EURD list	是	是	是
PSUR 提交频率	6个月	1年	6个月
上次提交时间	2021年2月17日	2020年10月31日	2021年2月3日
下次提交数据锁定点	2021年6月9日	2021年8月22日	2021年7月6日
下次提交时间	2021年8月18日	2021年10月31日	2021年9月14日

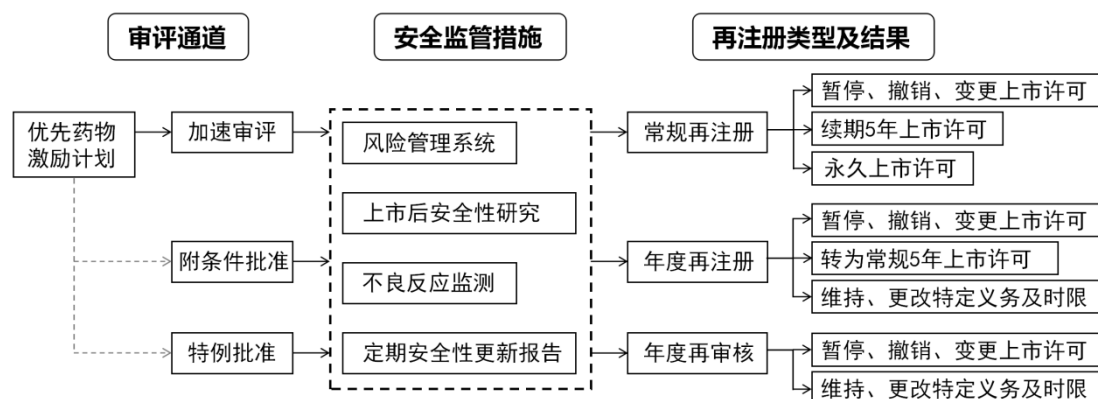


图1 欧盟特殊审评通道安全监管及再注册评价体系

Fig. 1 Evaluation systems of safety monitoring and re-registration of expedited approval approaches in EU

行了多方向、多角度的探索,药品审评审批制度改革取得了重大进展,先后发布了“突破性治疗药物程序”“附条件批准程序”“优先审评审批程序”相关规程和技术指导文件,与2005年起施行的“特别审批”程序一起构建起了我国特殊审评通道的初步框架。2020年NMPA发布了新修订的《药品注册管理办法》,新增“药品加快上市注册程序”章节,正式启用上述4种加快审评审批程序作为特殊通道,为从法规层面固化药品审评审批制度成果,构建完善的药品审评审批制度奠定了法律基础^[16]。中国药品

加快上市注册程序见表3^[17-20]。

4 完善我国特殊审评药品上市后监管制度的思考

NMPA药品审评审批上的一系列创新优化政策极大改善了我国药品注册积压问题,促进了关键领域药品的创新和研发^[21]。但面对新的医药研发形势,如何实现特殊审评药品的可持续发展,并保障上市后广泛人群使用的安全性,从政策要求到临床监管技术层面,此类药品的药物警戒和再评价都面临巨大的挑战。与EMA相比,目前我国特殊审评模式和制度仍有一定差距,尚缺乏配套的上市后风

表3 中国药品加快上市注册程序^[17-20]

Table 3 Expedited approval approaches in China

	特别审批	优先审评审批	附条件批准	突破性治疗药物
颁布时间	2005年	2017年	2019年	2019年
适用阶段	临床试验申请 生产注册申请	临床试验申请 生产注册申请	生产注册申请	临床试验申请
适用条件	尚未在国内上市的突 发公共卫生事件应急 药品	①具有明显临床价值的 药品 ②在防治特定疾病有明 显临床优势的药品 ③其他类,如临床急需、 市场短缺、公共卫生急 需的药品	①未在中国境内上市的,治疗严重且危 及生命的疾病、罕见病的药品, ②公共卫生方面急需的药品	在防治严重危及生命和严重影 响生活质量的疾病方面具有明 显临床优势的 innov 新药或改良型 新药
政策优势	①药审中心设立特别 专家组在24h内做出 是否受理决议 ②注册受理后24h内 组织技术审评,优先 安排GCP核查	①药品审评中心优先配 置审评资源 ②药品审评中心优先安 排GCP核查 ③药品审评中心优先安 排沟通交流会	①临床数据资料尚未满足常规上市注册 要求的药品可基于替代终点、中间临 床终点等数据预期临床效益,允许提 前上市。 ②其余同优先审评审批	①药审中心优先配置资源进行 沟通交流,加强指导并促进药 物研发进程 ②注册申请时可进入优先审评 审批通道
上市后 监管	纳入重点监测	尚未进行特殊规定	①在药品标签和说明书进行说明 ②在规定期限内按照要求完成药物临床 试验等相关研究,以补充申请方式申报	尚未进行特殊规定

险监管制度的衔接,就如何结合我国国情、借鉴欧盟监管经验以建立健全我国此类药品的上市后监管体系,笔者提出以下3点思考。

4.1 将“药品全生命周期监管”的理念贯穿始终

新修订《药品管理法》立足于“全生命周期”监管理念,强化了覆盖药品研发、注册和上市后的全周期管理要求。新版《药品注册管理办法》引入药品“加快上市注册程序”的同时也明确设立了上市后退出现机制。为实现此类特殊审评通道药品上市前、后安全监管工作的顺利衔接,可借鉴EMA的经验,继续细化特殊审评药品准入条件,将上市前风险管理体系的建立作为关键审评因素,上市后设置额外监测、PASS、风险沟通等安全监管制度进行有效衔接,从而实现对用药风险的持续监测和动态管理。

4.2 重视MAH对药物警戒的主体责任

新发布的《药物警戒质量管理规范》明确了MAH对药物警戒承担主体责任^[22],我国应吸收欧盟的有效经验,加强落实和监督MAH对特殊审评药品的药物警戒体系建设,起草制定不良反应监测、PASS、风险控制措施等相关技术的配套法规与技术指导原则,强化MAH药物警戒主体责任,加强企业内部的药物警戒体系建设以更好地履行已制定的上市后风险管理计划、积极收集上报ADR和PSUR等责任,以保障公众用药安全。

4.3 进一步完善监测与再评价体系,实现特殊审评和上市后监管的有效衔接

4.3.1 优化药品不良反应监测体系 考虑设计适宜特殊审评药品存在的安全性信息缺失的监测模式,以重点关注上市后的潜在的、特殊的、新的和严重的不良反应信息,可借鉴EMA额外监测的制度,建立有效的宣传措施和鼓励机制,提高医生和用药人群对特殊审评药品的认知,提醒积极自觉地呈报相关ADR。此外,还可通过搭建适宜的网络平台以利于安全性信息沟通,及时更新特殊审评药品的监测信息便于公众查询,提高监管的公开度和透明度,加强公众监督,实现社会共治。

4.3.2 进一步完善上市后安全性研究管理制度 结合我国临床研究现状参照PASS经验,考虑制定药品上市后安全性研究指南文件以指导MAH科学地开展相关工作,规范药品上市后的研究方法、执行措施和评价标准;此外,建议加强监管者与MAH的沟通,使MAH针对存在风险的特殊审评药品积极主动地开展PASS,同时,完善相应的监管体系、加

强过程监督,以保证PASS研究的质量。

4.3.3 尽快出台《药品再评价管理办法》 建议出台《药品再评价管理办法》,从法规层面对特殊审评药品的上市后安全监管和再评价制度进行定义和管理,与新版《药品注册管理办法》衔接,形成流程清晰、运行规范的监管体系。新法规体系建设应以鼓励创新,满足临床急需为原则,引导药品研发创新的同时,重视上市后药品安全性信息采集分析和评价方法及模式的创新。特别是对于上市前研究基础较为薄弱的特殊审评中药制剂,还应根据中药的临床特性,选择适宜的临床和药物流行病学的研究方法,完善中药再评价制度和循证评价方法的顶层设计^[23-24]。

4.3.4 完善药品再注册制度 EMA对附条件批准和特例批准药品设置了年度再注册和年度再评价制度作为风险管理的检验程序,我国的特殊审评药品尚未基于风险管理的理念进行差异化再注册管理^[25]。建议借鉴欧盟的经验,针对不同特殊审评通道药品设置不同的再注册标准和要求,并合理设置再注册的结果类型。特别是附条件批准上市的药品,由于其使用替代终点可能未在我国人群中开展RCT,新药的安全性问题可能引发担忧,应更严格地限制其再注册的年限,并定期进行审查,在满足要求后方可转为标准上市许可。特殊审评药品再注册制度还应与ADR监测、PSUR、PASS等制度和评价结果相衔接,充分收集利用多方面的药品风险信息,以效益-风险理论作为审批的根本标准,从而为监管部门采取延续、暂停、撤销药品上市许可等决策提供科学依据。

4.3.5 建立和完善药品淘汰机制 应尽快建立符合我国药品市场特点的药品淘汰机制,逐步完善配套管理体系,按照新版《药品管理法》的要求制定相应的技术原则和管理规范,将未按照要求完成研究、不能证明获益大于风险、不良反应大或因其他原因危害人体健康的药品及时撤出市场,为公众用药安全提供保障^[26]。监管部门还应建立药品淘汰信息公开机制,采取有效的途径向公众公布存在安全隐患的药品信息和药品撤市情况。

5 结语

综上所述,随着我国药品审评审批制度改革进入深水区,创新药研发和上市不断提速,也对特殊审评药品的上市后安全监管工作提出了新的挑战。学习和借鉴欧盟成熟的监管体系和要求,有助于我国建立覆盖特殊审评药品全生命周期的安全监管

体系,不仅可为特殊审评药品提供用药安全保障,也是推动我国药品管理水平革新和完善的举措之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姚雪芳, 丁锦希, 李鹏辉, 等. 国外新药特殊审评模式比较与借鉴 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(19): 1714-1720.
Yao X F, Ding J X, Li P H, et al. Comparison and reference of foreign expedited approach for new drug review [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(19): 1714-17200.
- [2] 颜建周, 张丽杨, 雷璐倩, 等. 创新视角下药品特殊审评与再评价衔接研究——基于欧盟经验 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 2921-2925.
Yang J Z, Zhang L Y, Lei L Q, et al. Research on the link between expedited review and drug reevaluation from the perspective of innovation incentive based on the European Union's experience [J]. Chin J New Drug, 2019, 28(24): 2921-2925.
- [3] EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. (2016-02-25) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004_en.pdf.
- [4] EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission 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]. (2016-02-25) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf.
- [5] EMA. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) NO 726/2004 [EB/OL]. (2005-12-15) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf.
- [6] EMA. European Medicines Agency guidance for applicants seeking access to PRIME scheme [EB/OL]. (2018-05-07) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf.
- [7] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I-Pharmacovigilance systems and their quality systems [EB/OL]. (2012-06-22) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality-systems_en.pdf.
- [8] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk management systems (Rev 2) [EB/OL]. (2017-03-28) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
- [9] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2017-10-07) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf.
- [10] EMA. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency [EB/OL]. (2017-10-07) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf.
- [11] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI-Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [EB/OL]. (2017-07-28) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf.
- [12] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X -Additional monitoring [EB/OL]. (2013-04-19) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf.
- [13] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report (Rev 1) [EB/OL]. (2013-09-09) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf.
- [14] EMA. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure [EB/OL]. (2020-05-18) [2020-06-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf.
- [15] 国家药品监督管理局. 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)[2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333413.html>.
- NMPA. Opinions of the State Council on Reforming the Examination and Approval System of Pharmaceutical and Medical Devices [EB/OL]. (2015-08-18) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333413.html>.
- [16] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/376150.html>.
- NMPA. Provisions for Drug Registration [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/376150.html>.
- [17] 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) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300621.html>.
- NMPA. Special Approval Procedures for Drugs of the Chinese Food and Drug Administration (Decree No. 21) [EB/OL]. (2005-11-18) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300621.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. 总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见 [EB/OL]. (2017-12-28) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324193.html>.
- NMPA. Opinions of the general administration on conducting priority review and approval for encouraging drug innovation [EB/OL]. (2017-12-28) [2020-06-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324193.html>.
- [19] 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)[2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=31de307d88e1c2dc>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Notice on Soliciting Opinions of "Technical Guidelines for Conditional Approval of Clinically Urgent Drugs" [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=31de307d88e1c2dc>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=44f56170f4ecd0c2>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Notice of Soliciting opinions on "working procedure of breakthrough therapeutic drugs" and "working procedure of priority review and approval" [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=44f56170f4ecd0c2>.
- [21] 任晓星, 史录文. 中美欧新药上市加快审评审批政策研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(9): 961-971.
- Ren X X, Shi L W. A policy study on NDA/BLA expedited pathways in China, US and EU [J]. Chin J New Drug, 2020, 29(9): 961-971.
- [22] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号) [EB/OL]. (2021-05-13) [2021-05-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- NMPA. NMPA issued the Announcement on issuing *Good Pharmacovigilance Practices Guideline* (No. 65 of 2021) [EB/OL]. (2021-05-13) [2021-05-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- [23] 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.
- [24] 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): 3790-3794.
- 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): 3790-3794.
- [25] 张琪, 颜建周, 姚雯, 等. 美国、欧盟、日本药品再评价的法律制度研究及对我国的启示 [J]. 中国药房, 2019, 30(18): 2449-2454.
- Zhang Q, Yan J ZH, Yao W, et al. Study on the Legal System of Drug Reevaluation in America, European Union, Japan and the Enlightenment to China [J]. Chin Pharm, 2019, 30(18): 2449-2454.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-27)[2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=b9ee45325e252b15>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Pharmaceutical Administration Law of The People's Republic of China [EB/OL]. (2019-08-27)[2020-06-05]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=b9ee45325e252b15>.

[责任编辑 李红珠]