

## 美国FDA现代化仿制药质量评价系统KASA介绍

陈 思, 许真玉, 石 靖\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 美国食品药品监督管理局(FDA)于2017年探索建立了新的仿制药质量评价系统——知识辅助评价和结构化申请(KASA),使用标准格式、通用词汇和统一输出,将药品申请的评价从非结构化文本转变为基于问题的监管和技术评价,从而提高监管决策的一致性和客观性。对KASA的组成、作用和开发进展进行介绍,以期为中国现代化仿制药审评体系建设提供参考,促进我国药品审评的现代化及智能化水平提升。

**关键词:** 知识辅助评价; 结构化申请; 仿制药; 药品审评; 质量评价

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2023)10-2071-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.002

## FDA's modern pharmaceutical quality assessment system for generic drugs——KASA

CHEN Si, XU Zhenyu, SHI Jing

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

**Abstract:** United States Food and Drug Administration (FDA) began to explore and establish a new pharmaceutical quality assessment system for generic drugs in 2017, which is called Knowledge Aided Assessment and Structured Application (KASA). KASA uses standard formats, common vocabulary, and unified output to transform the assessment of drug applications from unstructured text to problem based regulatory and technical assessment, thereby improving the consistency and objectivity of regulatory decisions. This article introduces the composition, role, and development progress of KASA, in order to provide reference for the construction of China's modern generic drug assessment system and promote the modernization and intelligence level of drug assessment in China.

**Key words:** knowledge aided assessment; structured application; generic drug; drug assessment; quality evaluation

中国是仿制药研发及应用大国,已批准上市化学药品中有约95%为仿制药<sup>[1]</sup>。自2015年实施药品审评审批改革以来,国家药品监督管理局药品审评中心已完成仿制药注册积压的处理,至2021年底已基本实现仿制药注册申请按时限审评<sup>[2]</sup>。目前中国的药品监管机构正在为进一步提高药品审评效率和统一审评尺度,积极探索仿制药现代化审评模式。在国际上,一些发达国家在药品审评方法创新方面的先进经验可供借鉴,其中美国食品药品监督管理局(FDA)的最有代表性。

FDA已进行了十余年的药品监管科学探索与

实践,致力于开发创新的药品评价工具与方法<sup>[3]</sup>。21世纪以后,全球制药技术发展突飞猛进,FDA药品注册申请的评价方法也随之不断地改进与提升,图1简要概括FDA审评模式随制药技术的发展过程。与此同时,FDA也持续面临药品质量监督的效率、一致性和客观性等方面的挑战<sup>[4]</sup>。

首先,随着《仿制药使用费修正案》(GDUFA)的首次(GDUFA I)及第2次(GDUFA II)授权,FDA受理了大量的仿制药申请,而且审评时限要求更短,工作量急剧增加。其次,FDA还面临质量评价本身相关的挑战,即当质量审评人员进行药品注册申请

收稿日期: 2023-03-28

第一作者: 陈 思,女,副主任药师,研究方向为化学药药学审评。E-mail:chens@cde.org.cn

\*通信作者: 石 靖,女,主任药师,研究方向为化学药药学审评。E-mail:shij@cde.org.cn

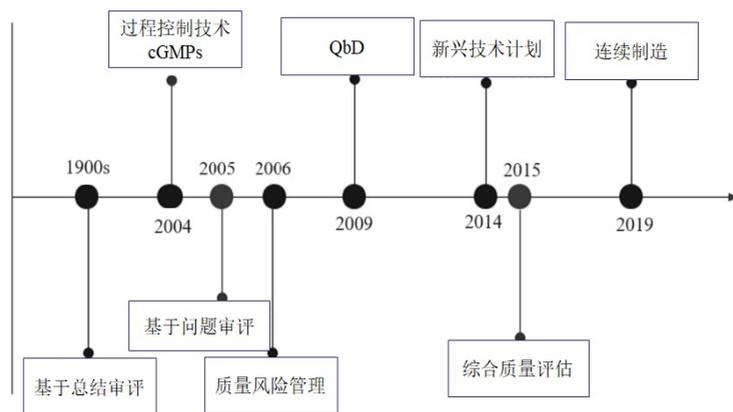


图 1 FDA 审评模式随制药技术的发展过程

Fig. 1 Development process of FDA evaluation model with pharmaceutical technology

的审评时,可能不会轻松获得类似产品的历史审评数据,增加处理尺度不统一的可能性。最后,传统的仿制药质量评价是一种自由式的文本叙述,这种非结构化的文本方法加上缺乏高效的知识管理工具,审评过程中可能会在比较产品和生产过程时面临困难,不利于获取关键信息及做出更加客观的决策。因此,为了应对上述挑战并充分利用行业的新兴技术,FDA 于 2017 年开始探索并建立了名为知识辅助评价和结构化申请(KASA)系统<sup>[5-6]</sup>。该系统主要由 FDA 下属药品评价与研究中心(CDER)的药品质量办公室(OPQ)负责组织开发。本文通过对 KASA 的组成、作用和开发进展进行介绍,以期为中国建立现代化的仿制药评价体系提供参考。

### 1 KASA 的组成

KASA 是 1 个以结构化模板识别和管理产品设计、生产和设备设施固有风险和控制方法相关信息的系统。采用该系统进行简洁和一致的质量评价,在很大程度上取代自由式文本。KASA 开发的目的是有 4 个方面:(1)在药品生命周期内获取和管理产品

相关的知识;(2)促进产品、生产过程和设备设施的风险评估、控制和沟通;建立规则和算法;(3)在已获批的产品和设备设施的数据库中比较注册申请的监管标准和质量风险;对注册申请进行计算机辅助分析,对比不同的质量标准、不同注册申请和设备设施的质量风险;(4)提供结构化的评价报告,以最大程度地减少自由式的文本描述,并提供已有信息的总结。

基于开发目的,KASA 的组成可以形象地用 1 座建筑物来描述,该建筑以现有的知识库为地基,包含了 FDA 可获得的同类产品的历史信息。地基上方的 3 个支柱提供了 KASA 的结构和框架,每个支柱代表了 KASA 开发的不同阶段。KASA 基础的历史信息与 KASA 3 个支柱框架之间的相互联系,确保充分获取产品和生产知识管理的各方面信息<sup>[4,7]</sup>。KASA 组成见图 2。本文介绍 3 个支柱的详细信息,讨论 KASA 的长期愿景,将审评数据自动纳入系统将显著提高 KASA 的价值和重要性。

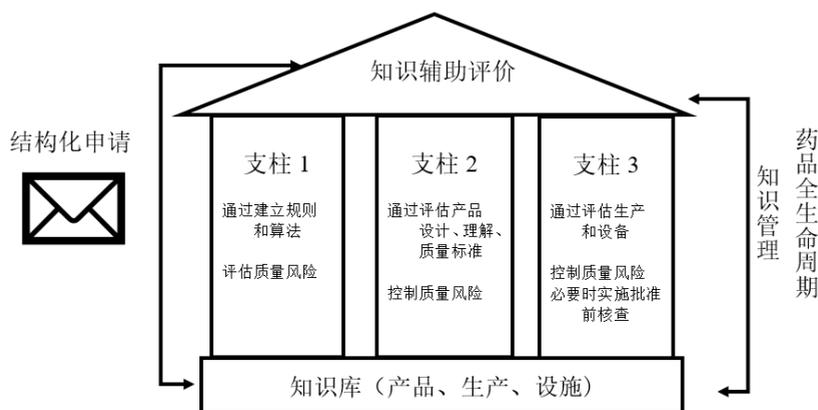


图 2 知识辅助评价和结构化申请(KASA)的组成

Fig. 2 Composition of KASA

### 1.1 支柱1:通过建立规则和算法评估质量风险

在KASA的使用界面建立预先定义的规则和算法,评估产品和生产初始固有的风险,即最有可能导致产品和生产失败或对患者造成意外伤害的风险。产品风险包括产品的每个关键质量属性(如含量或剂量、纯度、均匀性、溶解性等),拟采用的物料生产步骤对产品质量属性的影响,以及在生产现场实施拟定的控制策略所涉及的潜在风险。

### 1.2 支柱2:通过评价产品设计、理解、质量标准进行风险控制

产品理解是将输入关键物料属性(CMA)与输出关键质量属性(CQA)联系起来的能力,以便可以适当限制输入物料属性(如原料药、辅料、中间产品、初级包装)以控制产品质量风险。在KASA系统中,这种类型的产品理解是通过下拉菜单获取的。下拉菜单带有结构化描述符,这些描述客观地体现了产品理解和控制策略。

利用系统获取的知识,可以对不同的药品申请及设备设施进行产品风险控制的比较。支柱2还包括对拟定注册标准的评价,以确定其可接受性。通过基于预期临床表现而不是工艺能力或生产过程控制建立可接受的标准,在保证产品质量的同时增加了生产部门内部的灵活性。

### 1.3 支柱3:通过评价生产和设备设施控制质量风险

在KASA系统内,使用预先定义的描述符号获取和评估生产工艺设计和实施风险,以便使用客观标准来确定批准前检查(PAI)的需求。生产风险控制侧重于生产过程的设计和和实施。控制设备设施的风险侧重于生产企业的生产质量管理规范(cGMP)状态及其持续的实施和控制能力。利用与拟定生产工艺相关的生产设备已有的信息进行风险控制,包括对工厂最近生产历史的评估、工厂在申请中涉及的单元操作方面的经验,以及任何类似上市产品的相关质量信息,还包括适用的现场警示报告、任何相关召回、监管或咨询行动、可用的外国监管机构报告。

在评价开发信息、拟定控制策略和生产厂家已知能力后,如认为申请人生产能力仍可能存在重大风险,可通过执行PAI或批准后检查(PoAI)进一步评估剩余风险。PAI或PoAI可评估申请中生产部分中指定的设备设施是否能够按照cGMP要求充分执行和控制拟定操作。此外,PAI还可以评价产品注册申请中提交的数据是否可靠、准确和完整。

## 2 KASA与结构化申请

展望未来,如果药品注册申请人提交的申请更加精简,结构化数据与评价系统保持一致,那么KASA的效果将显著增强。药品注册申请目前以电子通用技术文件(eCTD)格式提交给FDA。尽管eCTD有诸多优点,但也给FDA审评人员带来了很多问题,比如提交的内容不符合研发流程、包含非结构化数据、详细程度不同等。此外,eCTD采用pdf格式,因此无法轻松检索或提取信息,这也给药品全生命周期管理带来了挑战。

尽管KASA主要是作为评价工具开发的,但它能够缓解与电子药品注册申请相关的问题。未来KASA的结构化评价方法将更好地与结构化的申报相结合,在此基础上,使用自动化工具从结构化申报资料中提取内容填充KASA模板,例如规范和关键流程参数范围。这将显著减少药品审评人员的工作量,并通过关注高风险领域来提高审评效率。

## 3 KASA所起的作用

KASA系统使用标准格式、通用词汇和统一输出,将药品申请的评价从非结构化文本转变为基于问题的监管和技术评价,从而提高了监管决策的一致性、透明度和客观性并有利于审评机构的知识管理。基于结构化知识,KASA为审评人员提供自动检索产品相关的历史数据和设施信息的工具,以便更好地为评价和决策过程提供信息。

KASA应用规则和算法促进风险评估,从而减少了评价的主观性和审评耗时。此外,在评估之前,可将提交的申请在KASA数据库进行对比,以检测新产品的控制策略和风险属性中的任何异常数值。内置规则和算法以及异常数值检测允许审评人员更加关注高风险领域和问题。这种半自动化质量评价提高了审评的有效性和审评效率,助力低成本、高质量的仿制药上市以满足医疗的需求。通过风险评估及风险控制,KASA获取并传递每个注册申请的产品、生产和设备设施的残余风险。简洁地确定主要风险,降低因素和残余风险有助于FDA对批准后变更和产品的全生命周期管理进行评价。FDA通过这种方式,将资源适当集中于高风险产品以实现更有效的监管<sup>[6]</sup>。

## 4 KASA的开发进展与应用

OPQ于2017年开始进行KASA系统探索<sup>[8]</sup>,开发并试点了1个KASA指示板界面,集中关于CQA的质量风险以及相应的缓解策略、原料药和制剂产品的控制策略,设计了1个计算机辅助界面以促进

全生命周期知识管理和仿制药质量评价的标准化。OPQ于2019年开始将KASA试用版本用于某些仿制药申请,OPQ审评人员对此表示欢迎,并反馈“KASA系统方便、容易使用且非常直观”<sup>[9]</sup>。

FDA在2019年众议院通过的财年拨款计划中获得了2 510万美元的专项资金用于KASA平台的建设<sup>[10]</sup>。FDA声明新的仿制药评价系统将使仿制药审评显著现代化,并通过提高仿制药审评的清晰度及降低拒绝申请的比例从而显著提高审评效率<sup>[11]</sup>。FDA于2019财年开始建设KASA系统来推进对仿制药申请的质量评价,并将为制药行业带来更多的可预测性,从而促进仿制药批准。

2021年及2022年,KASA作为CDER结构化审评工作流程管理计划的一部分,连续2年获得了美国FedHealth IT创新奖,以表彰FDA在联邦政府中的重大创新和成果。至2022年底,OPQ使用KASA评价了500多件仿制药申请;2022年11月,FDA咨询委员会一致投票赞成进一步扩大KASA用于新药和生物制品的评价<sup>[12-13]</sup>。

## 5 结语

KASA是FDA建立的创新药品评价系统,旨在使药品注册申请的质量评价现代化。KASA全面开发和实施后,将持续推进FDA对药品质量的关注,这是确保药品安全性和有效性的基础。

药品监管科学发展和科技创新,是推动药品治理体系和治理能力现代化、促进医药产业高质量发展、保护公众健康的重要手段<sup>[14]</sup>。与全球大多数药品审评机构相同,目前我国药品审评是通过不同专业背景的审评人员以文本叙述方式撰写审评报告,审评尺度的统一依赖于关键信息的获取和客观决策的制定。为推动仿制药审评科学规范、标准,提高仿制药审评质量和效率,近年来我国药品监管机构致力于完善仿制药相关技术指导原则和标准体系建设,逐渐形成了以审评要点数据库为基础的审评模式<sup>[15]</sup>。

随着制药技术的飞速发展,仿制药研发水平及难度不断提高,审评难度随之增大,需要审评人员具有更深入的专业知识及更庞大的信息积累。建议中国药品监管机构探索并建立类似于KASA的现代化仿制药质量评价系统,将仿制药审评从基于申请人提供的申报资料的评估,扩大为基于已积累的历史数据的现代化的评估方式。在审评要点体系基础上,依托数据智能分析技术及知识管理,建立更加科学、高效的结构化仿制药质量评价平台,

推动药品审评的智能化水平及服务能力的提高,将极大提升我国药品审评效率及药品监管工作科学化、现代化水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 许明哲,翟琛琛,陈敬,等.我国仿制药质量关键影响因素分析[J].中国药事,2020,34(10):1130-1144.  
Xu M Z, Zhai C C, Chen J, et al. Study of Key Factors Influencing the Quality of Generic Drug in China [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(10): 1130-1144.
- [2] 国家药品监督管理局.2021年度药品审评报告[EB/OL].(2022-06-01)[2023-05-14].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.  
National Medical Products Administration. 2021 Drug Review Annual Report [EB/OL]. (2022-06-01)[2023-05-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.
- [3] 杨悦.美国药品监管科学研究[M].北京:中国医药科技出版社,2020.  
Yang Y. *Research on Drug Regulatory Science of US* [M]. Beijing: The Medicine Science and Technology Press of China, 2020.
- [4] Yu L, Raw A, Wu L, et al. FDA's new pharmaceutical quality initiative: Knowledge-aided assessment & structured applications [J]. Int J Pharm X, 2019, doi: 10.1016/j.ijpx.2019.100010.
- [5] Pollock B. 2018A New OGD/OPQ Review Assessment Coming to an Application Near You-But Not for a While [EB/OL]. (2018-02-14) [2023-05-14]. <https://www.lachmanconsultants.com/2018/02/a-new-ogd-opq-review-assessment-coming-to-an-application-near-you-but-not-for-a-while/>.
- [6] Gottlieb S. Budget Matters: Infrastructure to Support Robust Generic Drug Competition [EB/OL]. (2018-06-18) [2023-05-14]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/budget-matters-infrastructure-support-robust-generic-drug-competition>.
- [7] Yu L. 4th FDA/PQRI Conference on Advancing Product Quality - Presentations: FDA's New Initiative: KASA [EB/OL]. (2019-04-11)[2023-05-14]. [https://pqri.org/wp-content/uploads/2019/04/PQRI\\_KASA-Presentation\\_V4.pdf](https://pqri.org/wp-content/uploads/2019/04/PQRI_KASA-Presentation_V4.pdf).
- [8] FDA, CDER, OPQ. 2017 Annual Report [EB/OL]. (2018-02) [2023-05-14]. <https://www.fda.gov/media/111436/download>.
- [9] FDA, CDER, OPQ. Report on the state of pharmaceutical quality: Fiscal year 2019 [EB/OL]. (2020-06) [2023-05-

- 14]. <https://www.fda.gov/media/135046/download>.
- [10] FDA. FY 2019 FDA Operating Plan Narrative [EB/OL]. (2019-04-12) [2023-05-14]. <https://www.fda.gov/about-fda/budgets/fy-2019-fda-operating-plan-narrative>.
- [11] FDA. Department of health and human services fiscal year 2019 [EB/OL]. (2018-03-23) [2023-03-28]. <https://www.fda.gov/media/112611/download>.
- [12] FDA, CDER, OPQ. 2021 Annual Report [EB/OL]. (2022-02) [2023-05-14]. <https://www.fda.gov/media/156272/download>.
- [13] FDA, CDER, OPQ. 2022 Annual Report [EB/OL]. (2023-02) [2023-05-14]. <https://www.fda.gov/media/165352/download>.
- [14] 刘昌孝. 药品监管科学发展十年(2010—2020)回顾 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1197-1206.
- Liu C X. A review of development of drug regulatory science in past 10 years (2010-2020) [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(7): 1197-1206.
- [15] 国家药品监督管理局. 2020年度药品审评报告 [EB/OL]. (2021-06-21)[2023-05-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- National Medical Products Administration. 2020 Drug Review Annual Report [EB/OL]. (2021-06-21)[2023-05-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.

[责任编辑 李红珠]