

美国和欧盟儿科用药审评机构职责与作用探析

赵岩松^{1,2}, 洪兰¹, 叶桦¹ (1. 复旦大学药学院, 上海 201203; 2. 罗氏中国投资有限公司, 上海 201203)

摘要 **目的:** 为提高我国儿科用药的审评质量和效率提供借鉴。**方法:** 收集与整理美国、欧盟儿科用药审评、管理机构的职责与作用, 并加以研究分析。**结果与结论:** 近两年, 我国成立了与两个儿科用药相关的专家委员会, 分别隶属于药品审评中心及国家卫生和计划生育委员会, 这两个专家委员会成员仍然是儿科临床专家, 相对于美国 FDA 和欧盟 EMA, 缺少了专门的药学、药理毒理、药物警戒、统计等方面的专家。目前, 国家药品审评中心并没有专门的儿科用药审评团队。建议我国借鉴美国与欧盟的经验, 在药品审评中心内部成立专门的儿科用药审评部门。为各审评机构在技术审评过程中遇到的与儿科用药相关问题提供日常内部咨询; 为审评中心制定与儿科用药相关的技术规范、指导原则等做全面的统筹规划; 为企业进行儿科用药研发提供科学建议。

关键词: 儿科用药; 审评机构; 委员会; 职责作用

中图分类号: R954.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)02-0189-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.02.014

On Responsibilities and Functions of Review Agencies for Pediatric Drug in the United States and the European Union

Zhao Yansong^{1,2}, Hong Lan¹, Ye Hua¹ (1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China; 2. Roche China Holding Ltd., Shanghai 201203, China)

Abstract **Objective:** To provide references for effective pediatric drug review in China. **Methods:** The FDA and EMA entities for pediatric medicines review and administration were sorted out, and their functions and responsibilities were analyzed. **Results and Conclusion:** In recent two years, two experts committees relevant to pediatric drug have been established in China, which are subordinate to CDE and NHFPC respectively. The members of these two committees are all pediatric clinicians. Compared to FDA and EMA, there are no CMC, nonclinical, pharmacovigilance, biostatistics experts. Currently, there is no special team to review the pediatric drug in CDE. It is suggested that China should learn from the US and EU for references, and establish the internal pediatric review committee within CDE. It will provide the routine consultation to other groups for the pediatric drug review, work on the overall planning for the technical guidelines about the pediatric drug, and offer scientific advice to the sponsors.

Keywords: pediatric drug; review agencies; committee; responsibilities and functions

2016年1月28日,中国、意大利、巴基斯坦和泰国等国家,代表世界卫生组织执行委员会提出了《促进儿科用药安全可及》的决议草案 EB138/CONF./3 Rev.1^[1]。提案指出:缺乏安全、有效、价格合理和质量可靠的儿童药物是导致儿童发病和死亡的重要因素;全世界包括中国在内的许多国家在确保儿科用药可获得性、可负担性、质量保证和合理使用方面依然面临着诸多挑战。为此,世界卫生组织执行委员会敦促各个会员国,借鉴一些成功国家儿童药物政策的经验,制订适合本国的法律法规以及医药政策,促进儿童药物的安全可及。本文通过探讨美国、欧盟儿科用药物审评机构的设置和功能,对我国的儿科用药注册管理改革提出建议。

1 美国儿科用药注册相关机构

美国食品药品监督管理局(FDA)内部有几个部门参与儿科用药的审评与监管。其中与药品和生物制品审评机构并列的还有一个特别医药项目办公室(office of special medicine program)。该办公室下设儿科治疗办公室(office of pediatric therapeutics, OPT)。另外,还有两个咨询委员会参与儿科用药的相关事宜,即儿科咨询委员会(pediatric advisory committee, PAC)与儿科审评委员会(pediatric review committee, PeRC)。

1.1 儿科治疗办公室

2002年,《美国最佳儿童医药品法案》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)发布并实施,其中对《食品药品管理现代化法》(Food And Drug Administration Modernization Act, FDAMA)中的儿科独占权条款(505A)作了重要修改^[2]:1)已过专利期药物(Off-patent)的儿童适应证研究也适用于激励范围;2)FDA联手国家卫生研究院(National Institution of Health, NIH)指导儿童药品的开发,由NIH每3年更新一次需要进一步研究的儿科药品或儿科适应证的“优先目录”;3)开展新生儿研究项目;4)成立儿科治疗办公室,负责伦理和药物上市后的安全性问题;5)要求儿科研究结果向公众公开。BPCA根据2012年的《食品药品管理安全与创新法》(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDAISA)被授权长期有效。

根据BPCA的要求,美国国会批准成立了儿科治疗办公室^[3]。其主要职责是保证儿童可获得创新

的、安全及有效的药物。在法律授权下,儿科治疗办公室设立了5个项目,以支持FDA提高儿科用药可及性的工作。5个项目分别是:1)科学教育项目。与FDA的科学家和审评员一起保证基于目前的科学理解,进行严格设计并执行儿科临床试验;评估所有递交的儿科研究数据,总结经验教训以促进儿科用药的科学监管。2)伦理项目。为FDA的工作提供支持,以确保儿童只参与科学必需、符合伦理的临床试验。FDA努力促使药物和生物制品的标签含有儿科用药信息,但是儿科用药不应该仅仅成为全球市场的商品。3)安全项目。在自愿或强制的儿科临床试验信息被列入儿科用药物和生物制品说明书的18个月后,儿科咨询委员会将重点评估其安全性。4)国际合作项目。促进FDA与全球其他药品管理机构的交流与合作。由于儿科疾病的发病率与人群分布的特殊性,儿科临床试验必定是全球性的,FDA有道义上的责任去保证儿童避免经历不必要的、重复的或者设计不合理的临床试验。5)新生儿项目。支持FDA促进用于新生儿和婴儿的药品研发。

1.2 儿科咨询委员会

儿科咨询委员会(pediatric advisory committee, PAC)^[4]是2004年应国会要求设立的,是FDA正式的咨询委员会之一。儿科咨询委员会由14个有投票权的主席及核心成员组成,所有成员都是从儿科研究、儿科附属专业、统计和/或生物医学伦理学等方面专家中遴选产生的。核心成员还包括一名患者家属代表、一名消费者权益代表。除核心成员外,儿科咨询委员会还包含一名企业利益的代表和一名儿科健康组织的代表。

PAC在一系列事项上对FDA提供建议^[5],包括:新药上市许可、新生物制品上市许可和其他法规要求的儿科研究;儿科研究的优先次序,儿科临床试验的伦理、设计及分析;某些儿科药物标签的修订等。根据BPCA或者《儿科研究公平法》(Pediatric Research Equity Act, PREA),评估产品的不良事件报告及其他安全性问题,处理FDA管理产品的其他儿科问题或者争议;审查儿童参与的研究等。

1.3 儿科审评委员会

儿科审评委员会(pediatric review committee, PeRC)^[6]是根据2007年《食品药品修正法》(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)

要求成立的,由药品和生物制品审评机构领导,为 FDA 关于儿科用药审评的质量与一致性提供支持。PeRC 成员包括:药品和生物制品审评机构的代表、管理办公室代表,这些代表涵盖儿科、临床药理、统计、毒理、安全性、化学、法律、伦理等方面的专家,以及关于审评产品的相关专家。

儿科审评委员会负责评估的范围包括:儿科用药研究书面请求;根据书面请求进行的临床试验结果;确定是否推荐授予独占期;与其他审评部门协商评估儿科用药研究计划及其延期或者豁免申请;为公开儿科用药研究及标签变更的某些信息提供咨询等。

1.4 美国儿科用药注册相关机构取得的成果

在美国儿科用药诸多机构的支持下,自儿科用药立法以来至 2016 年 7 月,已有超过 600 种药品的说明书新增了儿科用药信息。儿科治疗办公室每个月与欧洲、日本、加拿大和澳大利亚等国家的相关部门召开儿科用药审评会议,通过国际合作解决儿科临床试验和安全性问题^[7]。

2012 年 7 月至 2015 年 7 月,儿科咨询委员会着重对 87 个药品进行了安全性评估,识别一些在成人中并未发现的风险信号。上市后儿科用药监测以及公众向 PAC 报告的独特之处,在于不论临床试验成功或者失败,都可以促使在药品标签中添加儿科用药信息,并且为上市后 18 个月的安全性评估提供这些药品在“真实世界”中儿童使用的依据。

同时,儿科审评委员会每周都召开高效率的咨询会议,为儿科用药的有关信息(如:儿科药物研发计划、评价和临床试验方案)提供咨询意见。儿科审评委员会审评的各项申请在 2014–2015 年已经达到近 800 个。

此外,与儿科用药相关的各种信息,包括所有批准的儿科标签说明书、儿科临床试验、公开的会议资料、国际合作信息等等,都可以方便地在 FDA 网站上查询到。为医生及患者家属提供了充分的用药选择参考信息。

2 欧盟儿科委员会

2.1 成立背景

2006 年 12 月 12 日,欧洲议会与欧盟理事会颁布《儿科药品管理条例》(包括 EC No. 1901 /2006、修订版为 EC No. 1902 /2006,修订法 EEC No. 1768 /92、Directive2001/20 /EC、Directive2001 /83 /EC 和

EC No. 726 /2004),于 2007 年 1 月 27 日正式实施。此法规旨在促进儿童医药产品的开发和可获得性,确保治疗儿科人群的药品受到高质量、符合伦理和获得用于儿童的许可,以及完善有关将药品用于不同儿科人群的信息。

《儿科药品管理条例》规定:在 2007 年 7 月 26 日前,在欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)内部设立具有专业知识和能力的科学委员会,即儿科委员会(Paediatric Committee, PDCO),以评估用于儿童的药品研发。儿科委员会的成员不得与制药行业有经济或者其他的利益关联,并且每年必须申报自己的经济收入情况。

2.2 欧盟儿科委员会的组成

欧盟的儿科委员会与人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)一样,直接隶属于 EMA。由人用药品委员会任命 5 名成员及其候补人员组成儿科委员会;如果成员国的国家主管机构没有人用医药产品委员会的代表,则由各成员国任命一名成员和一名候补人员。欧盟委员会根据公众利益诉求任命 3 名成员和 3 名候补人员,代表医疗专业人士;另外任命 3 名成员和 3 名候补人员,代表患者协会。

各成员国应在 EMA 局长的协调下进行合作,以确保儿科委员会的最终组成涵盖与儿童药品相关的科学领域,至少包含:药品研发、儿科药学、全科医生、儿科药剂师、儿科药理学、儿科临床研究、药物警戒、伦理和公众健康等。

儿科委员会成员的任期为 3 年,可连任,成员的姓名和资格应由 EMA 予以公布。儿科委员会应从其成员中选举主席,任期 3 年,可连任一次。

2.3 儿科委员会的职责

儿科委员会主要负责儿科研究计划的科学评估和批准,以及相关的豁免和延期。儿科委员会需要考虑参与研究的儿科患者或者整个儿科人群潜在的重要治疗利益,包括否决不必要的研究。此外,还要避免因儿科人群的研究导致延误医药产品用于其他人群的许可时间。

儿科委员会评估收到的任何医药产品的儿科研究计划(paediatric investigation plan, PIP),决定豁免和延期,并提出意见。应人用药品委员会、成员国主管机构或者申请者的要求,评估上市许可申请是否符合商定的儿科研究计划和生成的任何数

据,对药物的质量、安全性或者疗效给出意见。建立对儿科人群研究有专长的研究者与研究中心的欧洲网络,为EMA提供科学支持和建议。协助制定与实现《儿科药品管理条例》目标有关的文件。应EMA局长或者欧盟委员会的要求,就与儿童药品相关的任何问题提供建议。

在审评药品时,儿科委员会应考虑到拟定的任何研究是否有望满足儿科人群的治疗需求和/或为其带来显著的治疗益处。在会议讨论时,儿科委员会应尽力达成科学共识;如果无法达成这样的共识,儿科委员会应通过符合大多数成员立场的意见。该意见应提到不同的立场及其依据的理由,并向公众公布。

儿科委员会在咨询欧盟委员会、各个成员国以及有关方面之后,列出儿科人群治疗需求的药品清单,并定期更新。清单包括儿科人群使用的现有医药产品,并强调该人群的治疗需求和研发重点。通过这种方式,使企业能够发现拓展业务的机会。

2.4 欧盟儿科委员会取得的成果

自《儿科用药管理条例》实施以来,EMA为申请者的儿科用药研发提供免费的科学建议。此类建议由科学建议工作组(scientific advice working party)提供,并被人用药品委员会采纳。关于儿科用药研发的科学建议大部分来自于儿科委员会成员的贡献,2010-2015年,儿科委员会专家参与的科学建议平均每年有80~90次。儿科人群参与的临床试验占临床试验总数的比例显著增加。2个新增的儿科用药需求清单被儿科委员会采纳,为申请者提供了未被满足的儿科用药临床需求信息。儿科委员会审评过的儿科用药研发计划数量及一致性审查(compliance check)也稳步增长^[8]。

3 我国儿科用药注册相关机构与欧美的对比分析

近两年,我国在儿科用药法规建设方面有了显著改善,成立了与2个儿科用药相关的专家委员会,分别隶属于国家食品药品监督管理总局药品审评中心与国家卫生和计划生育委员会。

2015年3月,国家卫生计生委成立了儿科用药专家委员会,负责组织相关专家总结儿科临床用药经验及安全用药数据,推动建立科学规范的儿科用药指南,对部分已临床使用多年但药品说明书缺

乏儿科用药数据的药品组织论证、补充完善儿科用药数据。

2016年8月,国家药品审评中心发布了关于《药品注册审评专家咨询委员会管理办法》征求意见的通知^[9],其中包括儿科药品专家咨询委员会,其主要由儿科临床专家组成;患者监护人代表和企业代表可列席参加。专家咨询委员会成员为20~30人。具体针对儿科药品研发等重大问题进行讨论;或参与到各治疗领域专家咨询委员会。该《管理办法》目前尚未正式发布。

目前来看,以上2个专家委员会成员仍然都是由儿科临床专家组成。相对于美国FDA和欧盟EMA,缺少了专门的药学、药理毒理、药物警戒、统计等方面的专家。事实上,儿科用药研发在药学临床前研究都与成人用药有明显差异,儿科人群的临床试验受限于发病率及人群分布的影响,在统计学方面也有特殊的考量。目前,国家药品审评中心并没有专门的儿科用药审评团队,在与研发企业沟通交流以及日常审评过程中,各个部门之间如何达到一致性,是一个值得考虑的重要问题。

4 关于完善儿科用药审评机构及作用的建议

2011年,国务院通过《中国儿童发展纲要》(2011-2020年),提出了儿童优先原则,要求在制定法律法规、政策规划和配置公共资源等方面优先考虑儿童的利益和需求。根据国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,为加强审评队伍建设,药品审评中心的审评人员数量正在快速增长。在鼓励儿科用药研发的大环境下,建议在药品审评中心内部成立一个儿科用药审评委员会,其中应该包含药学、药理毒理、药物警戒、统计、临床、伦理等方面有儿科相关经验的审评专家,为各审评部门在技术审评过程中遇到的与儿科用药相关问题提供日常内部咨询;为审评中心制定与儿科用药相关的技术规范、指导原则等做全面的统筹规划;为企业进行儿科用药研发提供科学建议;与国外儿科用药相关机构定期进行沟通交流;公开在中国进行的儿科人群参与的临床试验结果;与卫计委儿科用药专家委员会合作,补充完善上市多年的药物说明书中有关儿科用药的数据及信息。如此,可以更有效地促进我国儿科用药研发,解决儿科用药安全性、有效性、可及性的难题。

参考文献:

- [1] 世界卫生组织执行委员会. 促进儿科用药安全可及促进儿科用药安全可及 / 中国、意大利巴基斯坦和泰国提出的决议草案 [EB/OL]. (2016-01-28) [2016-08-30]. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB138/B138_CONF3Rev1-ch.pdf.
- [2] 杨志敏, 张培培. 国外儿童药物审评审批管理现状及特点分析 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47 (10) : 745-748.
- [3] Food and Drug Administration. Office of Pediatric [EB/OL]. (2016-06-07)[2016-09-01].<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/officeofscienceandhealthcoordination/ucm2018186.htm>.
- [4] Food and Drug Administration. Pediatric Advisory Committee [EB/OL]. (2016-02-23) [2016-09-01].www.fda.gov/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/default.htm.
- [5] Marilyn J. Field, Thomas F. Boat. Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act. [C] Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
- [6] Food and Drug Administration. MEMORANDUM Establishing Pediatric Review Committee [EB/OL]. (2016-02-23) [2016-09-01]. www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm049871.pdf.
- [7] Food and Drug Administration. Status Report to Congress, Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act, July 2016 [EB/OL]. (2016-07-09)[2016-08-02].<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf>.
- [8] Europe Medicines Agency. Report to the European Commission on Companies and Products that Have Benefited from Any of the Rewards and Incentives in the Pediatric Regulation and on the Companies that Have Failed to Comply with Any of the Obligations in This Regulation, Year 2015. [EB/OL]. (2016-05-03) [2016-08-02]. http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf.
- [9] 药品审评中心. 关于征求《药品注册审评专家咨询委员会管理办法》意见的通知 [EB/OL]. (2016-08-05) [2016-09-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313651>.

(收稿日期 2016年9月23日 编辑 王萍)