

建立我国突发事件应急状态下的医疗产品紧急使用授权机制探讨

王刚¹, 杨建红¹, 苏岭^{1,2}, 邵颖³, 陈震⁴, 高凯⁵, 张彦彦¹, 陈江鹏¹, 张象麟^{1*}

(1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 2. 礼来亚洲基金, 上海 200021; 3. 意大利纳维诺医药科技集团, 意大利 IT-20014; 4. 郑州大学药物研究院, 郑州 450001; 5. 上海大学生命科学学院, 上海 200444)

摘要 目的: 通过对美国FDA的紧急使用授权 (Emergency Use Authorization, EUA) 制度进行研究, 结合我国国情, 探讨在我国建立医疗产品紧急使用授权机制。**方法:** 文献研究、专题访谈。**结果与结论:** 紧急使用授权制度有别于我国现有的特别审评程序, 对于应对突发事件应急状态下所需药物的评估和使用授权, 提高药物使用的安全性、时效性、可及性及合规性具有重要意义。本研究初步提出了在我国建立医疗产品紧急使用授权机制的考虑要点, 包括建立紧急使用授权制度的必要性、制度的基本定位、上位法的支持、制度构建的关键要素、配套的技术指南及其他需要关注的问题。

关键词: 紧急使用授权; 医疗产品; 突发事件应急状态; 新冠病毒肺炎

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0254-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.001

On Establishing Emergency Use Authorization System of Medical Products under Emergency State in China

Wang Gang¹, Yang Jianhong¹, Su Ling^{1,2}, Shao Ying³, Chen Zhen⁴, Gao Kai⁵, Zhang Yanyan¹, Chen Jiangpeng¹, Zhang Xianglin^{1*} (1. School of Yehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. Lilly Asia Ventures, Shanghai 200021, China; 3. Nerviano Medical Sciences Group, IT-20014, Italy; 4. Institute of Drug Discovery and Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 5. School of Life Science, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

Abstract Objective: To discuss establishment of the Emergency Use Authorization (EUA) system of medical products in China based on the study of EUA of U.S. FDA and situation of China. **Methods:** The methods of literature review and interviews were used. **Results and Conclusion:** The EUA system is different from current special review procedures specified in provisions for drug registration. The EUA system is thereby of great importance for the evaluation and authorization, as well as improvement of the safety, timeliness, accessibility and regulatory compliance of the medical products urgently needed in case of public health emergencies. The main considerations for establishing EUA system of medical products in China were put forward in the study, such as the necessity of establishing the EUA system; the fundamental roles of the EUA system; support from higher-

level laws; the key elements to establish the EUA system; the technical guidelines to support the EUA system; and other considerations related to the EUA system.

Keywords: emergency use authorization; medical products; emergency state; corona virus disease 2019(COVID-19)

新型冠状病毒肺炎疫情爆发以来, 针对新冠病毒有效药物的评估和使用已引起全社会的关注。突发事件应急状态下药物的评估和使用有其特有的管理机制和科学考量。笔者在研究美国FDA关于医疗产品紧急使用授权制度及相关技术指南(Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities)^[1]的基础上, 对我国建立医疗产品紧急使用授权制度进行了研究和探讨, 从我国建立医疗产品紧急使用授权制度的必要性、制度的基本定位、需要的上位法支持、紧急使用授权制度的关键要素、配套的技术指南以及需要关注的其他问题等方面提出建议, 为我国紧急使用授权制度的建立提供参考。

1 我国建立医疗产品紧急使用授权制度的必要性

医疗产品紧急使用授权制度(Emergency Use Authorization, EUA)是指在实际或潜在的突发事件应急状态下对未获批准的医疗产品(包括药品和医疗器械等)、已上市产品未曾获准的适应症/用途的使用授权。该制度的目的是在出现特定紧急情况时, 保护公众免受传染病、化学污染和辐射污染等导致的疾病威胁和伤害^[2], 保障公众用药的安全性和可及性, 有效应对公共卫生危机, 是应对紧急突发状态的必要手段。

我国尚未建立医疗产品紧急使用授权制度, 现有的特别审评审批制度在制度理念、基本定位和运行机制等层面与紧急使用授权制度有着本质区别。有鉴于此, 借鉴美国FDA的医疗产品紧急使用授权机制, 系统构建我国医疗产品紧急使用授权(EUA)的管理制度和科学的评估标准, 将有利于更高效地应对突发事件应急状态, 防范和降低公共卫生事件的危机。

2 紧急使用授权(EUA)制度的基本定位

医疗产品紧急使用授权制度的基本定位: 在国家突发事件应急状态下, 允许国家药品监督管理部门根据国家现有的法律法规, 基于风险和科学评估的原则, 对未获批准的医疗产品以及已上市产品未曾获准的适应症或用途, 给予临时使用的授权,

而不是批准其上市。突发事件应急状态结束, 临时使用授权随即终止。

本研究的“医疗产品紧急使用授权”制度不同于我国现有的特别审评审批机制(包括药品特别审批、优先审评审批、附条件批准等), 主要区别体现在以下几方面。

(1) 两者的目标不同: “医疗产品紧急使用授权”制度是突发事件应急状态下的药品及医疗器械的使用授权; 特别审评审批则是对产品的上市许可。

(2) 两者的评价标准和程序不同: “医疗产品紧急使用授权”制度是基于应急状态下的临时应急使用, 评估的程序可适当简化, 评估的标准可适当调整; 特别审评审批则基于上市许可的标准, 程序不减少、相应的标准不降低。

(3) 两者的启动与终止期限不同: “医疗产品紧急使用授权”机制的启动与终止是基于国家“突发事件应急状态”的宣布而启动, 并伴随“突发事件应急状态”的结束而终止; 特别审评审批的产品在获准上市后则遵循上市后全生命周期管理的原则和规定管理。

(4) 两者的运行与具体实施不同: “医疗产品紧急使用授权”机制的运行与具体实施应在国家统一部署和协调下进行, 与该机制有关的国家部委及相关单位应将此机制的运行及具体实施纳入到各机构职责及组织架构中, 并建立常态化和应急化的两种协作机制; 特别审评审批则是在国家药品监督管理部门系统内的运行与实施。

(5) “医疗产品紧急使用授权”机制与拓展性同情用药的定位也不同, 后者仅适用于已开展临床试验的潜在有效药物, 经批准按临床试验的管理要求(如伦理委员会批准、知情同意等)在指定的医疗机构用于患有严重或危及生命疾病的个别或少数患者, 无法有效满足对疫情整体控制的需要。因此, 两者不能相提并论或混淆。

3 紧急使用授权制度需要的上位法支持

美国医疗产品紧急使用授权(EUA)作为《生物恐怖防疫计划法案》(Project BioShield Act of

2004) [3]的一部分, 通过对《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, “FD&C法案”)第564节进行修正, 于2004年建立[4]。随后又通过2013年的《大流行和所有风险防范再授权法案》(Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act of 2013, PAHPRA) [5]和2016年的《21世纪治疗法案》(The 21st Century Cures Act of 2016) [6]多次对“FD&C法案”第564节进行修正, 才形成了现在比较完整的医疗产品紧急使用授权(EUA)和前置性紧急使用授权(Pre-EUA) [1]。美国FDA通过上位法的支持、出台系列法案和颁布指南, 不断对该制度进行完善, 目前已形成包括EUA启动、评估、授权和终止的全过程管理机制和科学的评估标准[7], 并成功运用于近年来美国突发的公共健康事件中, 紧急使用授权了一系列针对严重公共卫生突发事件, 如中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、寨卡病毒(ZikaVirus)、埃博拉病毒(EbolaVirus)及新冠病毒(COVID-19)等在内的医疗产品[8]。

相比之下, 我国现有的《中华人民共和国突发事件应对法》[9] (中华人民共和国主席令第69号) (2007年11月1日)、《国家突发公共卫生事件应急预案》[10] (2006年2月26日)、《中华人民共和国药品管理法》[11] (2019年国家主席令第31号) (2019年12月1日)、《医疗器械监督管理条例》[12] (国务院令第680号) (2017年5月19日)中均未有针对突发公共卫生事件时的医疗产品紧急使用授权的相关规定。

《中华人民共和国疫苗管理法》[13] (2019年12月1日)第二十条规定“出现特别重大突发公共卫生事件或者其他严重威胁公众健康的紧急事件, 国务院卫生健康主管部门根据传染病预防、控制需要提出紧急使用疫苗的建议, 经国务院药品监督管理部门组织论证同意后可以在一定范围和期限内紧急使用”。但此条款只针对疫苗(预防用生物制品)。为此, 针对紧急使用授权制度需要的上位法支持, 提出如下建议。

3.1 关于“突发事件应急状态”应对的上位法

建议完善我国现有的关于突发事件应急状态应对的上位法, 在《中华人民共和国突发事件应对法》中明确国家启动“医疗产品紧急使用授权”的条件、程序及相关部门的职责。

建议修订完善《国家突发公共卫生事件应急预案》中关于“应急指挥机构”“技术保障”等内容, 明确“医疗产品紧急使用授权”的责任部门。

3.2 关于医药领域的上位法

建议在《中华人民共和国药品管理法》中增补关于“药品紧急使用授权”的相关条款, 条款内容的制定与国家突发事件相关法律对接, 并明确由药品监管部门负责。同时, 在未来《中华人民共和国药品管理法实施条例》[14]的修订中明确“药品紧急使用授权”管理的基本原则和要求。

建议修订完善《中华人民共和国疫苗管理法》中关于“紧急授权”的条款, 条款内容的制定与国家突发事件相关法律对接, 并明确由药品监管部门负责。

建议在《医疗器械监督管理条例》中增补关于“医疗器械紧急使用授权”的相关条款, 条款内容的制定与国家突发事件相关法律对接, 并明确由药品监管部门负责。

4 紧急使用授权制度构建的关键要素

通过对美国紧急使用授权制度进行研究, 提炼出我国建立紧急使用授权制度的关键要素并提出相应建议。

4.1 紧急使用授权启动的前提与主体

4.1.1 紧急使用授权启动的前提

紧急使用授权启动的前提应当是基于严重影响国家安全、威胁我国公众健康和安全的突发事件(如军事事件、公共卫生事件或遭受特定生物、化学、辐射或核剂袭击等事件)的发生或极有可能发生以上事件的状态。该状态应当由国务院或国家相关行政部门判定国家是否进入“突发事件应急状态”, 并宣布国家进入“突发事件应急状态”。

4.1.2 紧急使用授权启动的主体

基于以上“突发事件应急状态”的判定和宣布, 由国家药监部门启动“医疗产品紧急使用授权”机制。

4.2 协作机制的建立(各部门的职责与协调)

4.2.1 建立国家部委层面联席机制

建立国务院及国家卫健委、国家药监局等相关部门和中国疾病预防控制中心等相关单位应对“突发事件应急状态”的联席会议制度, 该联席会议制度设置稳定的工作架构(包括负责人与联络人), 建立常态和应急状态下的两种工作模式。

联席会议制度中涉及到的所有部委及相关单位应将应对“突发事件应急状态”的工作纳入各机构职责及组织架构中。

4.2.2 建立药监局内部协调机制

建立国家药监局体系内各部门之间的协调机制,确保EUA产品的快速评估及有关信息的沟通。

4.2.3 建立国家药监部门与省级药监部门之间的协调机制

建立国家药监局与各省局之间的协调机制,确保授权后的EUA产品的生产和使用环节的跟踪、追溯、监管及授权终止后EUA产品的召回与销毁。

4.3 紧急使用授权制度的适用范围

“医疗产品紧急使用授权”制度适用于“医疗产品”,具体包括药品、生物制品(如疫苗、血液制品、单抗和基因重组蛋白等)和医疗器械(如体外诊断试剂等)。

这些医疗产品可以是未经批准的产品(但原则上是已开展临床试验或正在上市审评阶段的产品),也可以是已上市产品未曾获准的适应症/用途。

4.4 医疗产品紧急使用授权的评估与授权原则

“紧急使用授权”的医疗产品的评估和授权原则应符合以下四个条件:

(1) 存在严重或危及生命的疾病或状况;

(2) 产品具有有效性数据或潜在疗效数据的支持(对于未获上市批准的医疗产品,必须是来自临床经验或有临床试验数据支持);

(3) 风险获益分析证明已知和潜在的获益要大于已知和潜在的风险;

(4) 市场上没有其他可替代的上市产品(没有足够的、可用的已批准替代候选产品)。

4.5 医疗产品紧急使用授权的评估程序启动

4.5.1 紧急使用授权的受理及评估优先级的判定

医疗产品紧急使用授权产品的申请可由医疗产品上市许可人或研发单位、研究机构提出,也可由政府机构(如卫健委、疾控中心等)提出。

国家相关审评机构综合考量各种因素,高效分配评估资源,设置受理及评估的优先级。考量因素包括疾病或状态的严重性和发病率、治疗的紧迫性、数据的充分性、供给能力(产能、生产条件、产品可及性等)。

根据提出受理申请的产品类型,由药品审评

中心或医疗器械技术审评中心具体开展评估工作。

4.5.2 紧急使用授权的申报资料要求

因提交紧急使用授权申请的产品可能处于不同的研发状态,因此对申请资料的要求须结合“评估和授权”原则区别对待。紧急使用授权的申报资料应包括产品概要、产品说明及用途(或适应症)、安全性数据、有效性数据、风险和获益评估、药学数据(即CMC)、生产能力、产品标签(或产品使用说明),以及对现有已上市的可替代产品的综述和分析等内容^[1],具体内容应通过制定技术指南给予明确。

4.5.3 部分评估资料豁免的考虑

鉴于“突发事件应急状态”的紧迫性和时效性,药品监管部门在评估紧急授权使用药品时,可考虑豁免或适当放宽对以下资料和要求的要求:

(1) 在药品生产企业具备GMP生产的基本条件下,药品的批准前检查、标准复核和抽样检验可考虑豁免;

(2) 药品的稳定性、有效期可适当放宽,即申报时无需提供6个月的稳定性数据;

(3) 药品的说明书中针对不良反应内容的要求可适当放宽;

(4) 对一些已获批准的上市药品,在药品短缺的情况下,可考虑适当延长产品的有效期。

4.5.4 紧急使用授权医疗产品的授权文件

(1) 授权书/函

可按照评估程序对于符合评估和授权原则的医疗产品给予“授权函/书”,不符合原则的产品拒绝给予“授权函/书”。授权函/书的内容应包括授权产品及其使用说明、授权范围[产品的用途/适应症、使用条件(包括使用该产品的医疗专业人员或分配人员的资质要求、医疗机构的资质要求等)]、产品提供商等信息。

(2) 授权函/书的附件

获得授权的医疗产品还应包含以下文件:

1) 产品使用说明:包括详细的产品基本信息、用途、剂量、人群、不良反应、使用条件等详细使用信息;

2) 供医疗专业人员或被授权分配该产品人员使用的信息:包括产品的基本信息、疾病/状态的描述、禁忌症或警告、剂量信息、不良反应上报的联系方式等;

3) 供患者使用的信息(需要患者了解的信息)。

4.6 医疗产品紧急使用授权的期限及终止

医疗产品紧急使用授权必须建立终止程序,其终止分为三种情况。

4.6.1 “突发事件应急状态”结束

“突发事件应急状态”结束,则对应紧急使用授权的医疗产品(或适应症)自动失效,该产品重新回到紧急使用授权前的正常研究或注册程序。应鼓励符合上市条件的产品采用紧急使用授权期间的临床试验数据按照正常申请程序申请正式审评和上市许可。

4.6.2 紧急使用授权的医疗产品显示无效或存在重大安全性或质量问题

紧急使用授权的医疗产品在临床应用后,应定期对产品的安全性、有效性及质量进行检查和评估,加强生产场地检查、不良反应的跟踪监测及产品有效性的持续评估等。如产品显示无效或出现重大安全性或质量问题,患者的获益无法大于风险,药品监管部门应当撤销该“紧急使用授权”。

4.6.3 与紧急使用授权医疗产品相同或类似产品获得上市批准

紧急使用授权的医疗产品在“突发事件应急状态”期间,如果药品监管部门通过正常或加快审评通道正式批准与紧急使用授权医疗产品相同或类似产品,所被紧急使用授权的医疗产品应该立即被终止使用。

以上三种终止情况,都涉及到失效产品的召回和销毁。建议国家药品监管部门建立此类产品的召回和销毁机制,协同省局和企业,在授权终止后追溯产品去向,保证失效产品不再被使用。

4.7 建立紧急使用预授权技术储备制度

基于“突发事件应急状态”的突发性及时间上的紧迫性,国家药监局应建立“紧急使用预授权技术储备制度”,鼓励申请人(企业、研发机构或政府机构)在“突发事件应急状态”宣布之前,与国家药监局就拟申请产品的相关数据进行沟通,由药品或医疗器械相应审评机构组织预先评估,对于符合要求的产品给予“预授权”。待“突发事件应急状态”正式宣布,医疗产品紧急使用授权机制正式启动后,可快速正式授权。建议对此制度进行深入研究。

4.8 信息公开

建立完善的信息公开制度,明确公开信息的类型、公开的主体、公开的时间节点、公开的形式、公开的内容、虚假信息发布的责任追究等。

4.8.1 公布形式

应由国家监管部门(卫健委或药监局)从“突发事件应急状态”的整体状况出发,通过正式公告形式予以公布,确保信息准确、权威,更新及时,随时可查。

4.8.2 建议国家药监局的公开信息内容

(1) 与医疗产品紧急使用授权制度有关的部门组织架构、规章和技术指南;

(2) 紧急使用授权医疗产品的需求清单;

(3) 已获紧急使用授权的医疗产品信息,包括产品名称、用途、授权时间、授权范围(适应症、使用人群)、使用条件、申请人、供货商/生产商企业名称、授权书/函等基本信息,以及产品使用说明、供医疗专业人员或被授权分配该产品人员使用的信息、供患者使用的信息;

(4) 终止使用授权医疗产品信息(包括自动终止和因无效、安全性或质量问题而撤销的产品);

(5) 纳入紧急使用预授权技术储备制度的医疗产品清单及产品信息。

4.8.3 建议技术评估部门的公开信息内容

(1) 医疗产品紧急使用授权评估程序;

(2) 医疗产品紧急使用授权评估相关技术指南;

(3) 医疗产品紧急使用授权申报材料模板等。

5 紧急使用授权制度配套的技术指南

紧急使用授权产品的申报、评估与授权,需要制定相关技术指南给予科学指导。建议制定的技术指南如下:

(1) EUA条件下医疗产品的申报、评估和授权流程的技术指南,包括具体申报、评估和授权的全流程、专家委员会评估的流程等;

(2) EUA条件下医疗产品的评估和授权的原则;

(3) EUA条件下医疗产品的申报资料内容、申报格式/模板、申报数据要求等的技术指南;

(4) EUA条件下医疗产品的标签说明书的技术指南;

(5) EUA条件下医疗产品在使用中安全性、

有效性和不良反应数据收集与报告的技术指南。

6 其他需要关注的问题

(1) 建议制定EUA产品的宣传管理规定。对于已授权的医疗产品,必须严格按照授权范围、标签及使用说明书用药,企业、科研单位、个人、非政府指定的机构不得以盈利为目的推广EUA产品,以及标签外使用或不按使用说明书使用EUA产品;对于未获紧急使用授权的医药产品,企业、科研单位、个人、非政府指定的机构不得以任何形式对其进行用于紧急使用的推广宣传。

(2) 建议制定EUA产品的采购、供应和使用管理规定。对在EUA条件下临时紧急授权使用的医疗产品建议由国家统一采购、运输、分配、使用和管理,并在国家统一的管控和统筹下,明确生产、采购、分配、使用、信息反馈、监督等过程的具体实施要求和责任主体,保证最需要的区域和人群的使用并确保不会被滥用。

(3) 建议完善医疗产品的国家战略储备制度。对在EUA条件下临时授权使用的医疗产品,当“突发事件应急状态”自然终止、产品紧急使用授权失效的情况下,需要国家将其作为战略储备予以统一采购和储存。避免投入巨资研究和开发EUA产品的企业和研发单位由于无人采购产品而在经济上蒙受巨大损失,削弱国家突发事件的应对能力。

(4) 名称解释和定义。EUA制度作为一项新的制度,建议应对其所涉及的专有名词进行清晰准确的定义。

7 小结

面对紧急突发公共卫生事件,有效药物和医疗器械的使用尤为重要。紧急使用授权制度是应对突发事件应急状态下医疗产品授权使用与监管的重要制度保障,我国应尽快建立符合中国国情的紧急使用授权制度,以应对突发的公共卫生危机,保护公众健康及国家和人民的根本利益。

参考文献:

- [1] FDA. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities [EB/OL]. (2017-01-13) [2020-02-24]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities>.
- [2] 杨悦. 如何确立药品紧急使用授权上位法依据[N]. 中国

医药报, 2019-09-24 (003).

- [3] Project BioShield Act of 2004[EB/OL]. (2004-07-21) [2020-02-27]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-108publ276/pdf/PLAW-108publ276.pdf>.
- [4] 姚立新, 秦靖, 颜江瑛, 等. 医药产品紧急使用授权[J]. 中国新药杂志, 2013 (4): 393-401.
- [5] Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act of 2013 (PAHPRA) [EB/OL]. (2013) [2020-02-24]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-113publ5/pdf/PLAW-113publ5.pdf>.
- [6] The 21st Century Cures Act [EB/OL]. (2016-12-13) [2020-02-27]. <https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>.
- [7] 董江萍. 美国FDA医疗产品紧急使用授权管理简介及启示[J]. 药物评价研究, 2009, 32 (1): 1-5.
- [8] Emergency Use Authorization (EUA) Information, and List of All Current EUAs [EB/OL]. (2020-02-27) [2020-02-27]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#current>.
- [9] 中华人民共和国主席令第69号 中华人民共和国突发事件应对法[S]. 2007.
- [10] 卫生部应急办公室. 国家突发公共卫生事件应急预案[EB/OL]. (2006-01) [2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3577/201501/a32bbe5e9b7e4478aded668f0338c027.shtml>.
- [11] 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2020-02-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [12] 国务院令第680号 国务院关于修改《医疗器械监督管理条例》的决定[EB/OL]. (2017-05-04) [2020-02-27]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5197006.htm.
- [13] 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019-06-29) [2020-02-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-06/30/content_5404540.htm.
- [14] 中华人民共和国国务院令第360号 中华人民共和国药品管理法实施条例[EB/OL]. (2002-06-29) [2020-02-27]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2002/content_61719.htm.

(收稿日期 2020年2月28日 编辑 王雅雯)