

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.19.003

我国附条件批准上市抗肿瘤药物探讨*

宋茵茵^{1,2}, 徐文峰¹, 胡欣¹, 金鹏飞^{1△}

(1. 北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室<北京医院>, 北京 100730; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

摘要:目的 规范我国抗肿瘤药物附条件批准上市的程序,保障患者用药的可及性。方法 梳理国家药品监督管理局药品审评中心截至2022年2月公开的附条件批准上市抗肿瘤药物的上市审评信息,总结我国抗肿瘤药物附条件批准上市品种和所附条件。结果 我国附条件批准上市程序取得了一定成效,目前已有15个抗肿瘤药物、涉及19个适应证通过附条件批准上市,其上市所附条件均涉及上市后临床研究计划和上市后风险管理计划,但多数抗肿瘤药物所附条件未明确上市后研究完成日期和最终临床研究报告提交日期。结论 我国附条件批准上市程序相应实施细则仍需继续完善。在技术审评方面,仍需要通用、规范的技术指南或共识支持附条件批准上市的技术审评,并引导药品研发企业正确认识附条件批准的制度要求和具体内涵,以保障我国抗肿瘤药物附条件批准上市程序的规范实施,进而保障肿瘤患者的用药可及性。

关键词:抗肿瘤药物;附条件批准;上市程序;药品监管

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)19-0012-07

Conditional Approval for Marketing of Antitumor Drugs in China

SONG Yinyin^{1,2}, XU Wenfeng¹, HU Xin¹, JIN Pengfei¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences · Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application < Beijing Hospital >, Beijing, China 100730; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing, China 100191)

Abstract: Objective To standardize the procedure of conditional approval for marketing of antitumor drugs in China, and to ensure the accessibility of drug use for patients. **Methods** The review information for marketing of antitumor drugs with the conditional approval for marketing released by the Center for Drug Evaluation, NMPA (CDE) as of February 2022 was sort out, and the varieties and conditions of antitumor drugs with the conditional approval for marketing in China were summarized. **Results** The procedure of conditional approval for marketing of antitumor drugs in China had certain achievements. At present, 15 antitumor drugs involving 19 indications had been approved for marketing with conditions, and the approval conditions all involved the clinical research plan and risk management plan after the antitumor drugs were marketed. However, the approval conditions of most antitumor drugs did not specify the completion date of the research and the submission date of final clinical research report after the antitumor drugs were marketed. **Conclusion** The corresponding implementation rules of the procedure of conditional approval

*基金项目:国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司2021年度委托研究课题[NHC-YZS-202103]。

第一作者:宋茵茵,女,硕士研究生,研究方向为临床药理学,(电子信箱)2011210087@stu.pku.edu.cn。

△通信作者:金鹏飞,男,博士研究生,主任药师,研究方向为医院药学与医院药事管理学,(电子信箱)j790101@163.com。

- of vaccine innovation; The case of the hepatitis B vaccines 1968 – 2000[J]. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci, 2017, 64: 11 – 21.
- [8] OKAMOTO M, KOBAYASHI M, YONEMITSU Y, et al. Dendritic cell – based vaccine for pancreatic cancer in Japan[J]. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics, 2016, 7(1): 133 – 138.
- [9] DUNKLE LM, KOTLOFF KL, GAY CL, et al. Efficacy and Safety of NVX – CoV2373 in Adults in the United States and Mexico[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(6): 531 – 543.
- [10] BRAVO L, SMOLENOV I, HAN HH, et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID – 19 vaccine, SCB – 2019: a phase 2 and 3 multicentre, double – blind, randomised, placebo – controlled trial[J]. The Lancet, 2022, 399(10323): 461 – 472.
- [11] GOEPFERT PA, FU B, CHABANON AL, et al. Safety and immunogenicity of SARS – CoV – 2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo – controlled, phase 1 – 2, dose – ranging study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2021, 21(9): 1257 – 1270.
- [12] TRAN TNM, MAY BP, UNG TT, et al. Preclinical Immune Response and Safety Evaluation of the Protein Subunit Vaccine Nanocovax for COVID – 19[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 766112.
- [13] BESSE B, CAMPELO MRG, DOLS MAC, et al. LBA47 Activity of OSE – 2101 in HLA – A2⁺ non – small cell lung cancer (NSCLC) patients after failure to immune checkpoint inhibitors (IO): Final results of phase III Atalante – 1 randomised trial[J]. Annals of Oncology, 2021, 32: S1325.
- [14] DHILLONS. DTPa – HBV – IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa™)[J]. Drugs, 2010, 70(8): 1021 – 1058.

(收稿日期:2022-03-01;修回日期:2022-05-12)

for marketing of antitumor drugs in China are still need to be improved. In terms of technical review, we still need some general and standardized technical guidelines or consensuses to support the technical review of conditional approval for marketing, and we also need to guide the enterprises of drug research and development to correctly understand the system requirements and specific connotation of conditional approval to ensure the standardized implementation of the procedure of conditional approval for marketing of antitumor drugs in China, and to ensure the accessibility of drug use for patients with tumor.

Key words: antitumor drug; conditional approval; procedure of marketing; drug administration

药品附条件批准上市是指针对具有突出临床价值的急需药品,已有临床研究数据,虽尚未满足常规上市注册的全部要求,但药物临床试验已有数据证实疗效,并能预测其临床价值,为满足临床和患者的医疗急需,在规定申请人必须履行特定条件的情况下,基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市。目前,中国支持治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品(如抗肿瘤药物等)、公共卫生方面急需药品及应对重大突发公共卫生事件急需疫苗等药品的附条件批准^[1]。附条件批准、突破性治疗药物、优先审评审批及特别审批程序共同组成了我国药品加快上市注册程序的4种批准通道^[2],上述通道既满足了医疗急需,又为研发机构提供了在市场竞争中获得领先优势的契机,可促进以临床价值为导向的药品研发、新药上市和行业创新。《全国第三次死因回顾抽样调查报告》显示,我国恶性肿瘤是第二死亡原因,仅次于脑血管疾病,且两者死亡率十分接近。2015年,我国约有392.9万例新发恶性肿瘤患者,年龄标准化发病率和死亡率分别为每10万人口186.39和105.84^[3]。由于肿瘤疾病的特殊性,评估抗肿瘤药物有效性和安全性的临床研究也具有一定的复杂性和长期性。抗肿瘤药物上市的常规批准程序耗时长、成本高,但患者的生存期较短,对抗肿瘤药物的治疗等待期有限。附条件批准程序有助于抗肿瘤药物的快速上市,使通过获益风险评估的抗肿瘤药物提前用于临床急需患者,从而提高抗肿瘤药物的可及性。我国自附条件批准程序落地实施以来,已有多种抗肿瘤药物获批上市。本研究中收集了国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)已公开的附条件批准上市抗肿瘤药物上市技术审评报告,梳理了药品监管机构公开的药品审评信息,总结了国内抗肿瘤药物附条件批准上市品种和所附条件,为抗肿瘤药物的审批和合理用药提供参考。现报道如下。

1 我国附条件批准相关制度依据和技术要求

1.1 有条件批准

2016年2月发布的《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(已废止)提出,对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病,以及解决临床需求具有重大意义的新药,若根据早期临床试验数据,可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势,允许在完成Ⅲ期确证性临床试验前有条件批准上

市^[4]。首次在我国引入药品不完全批准上市这一概念。

1.2 附条件批准

2017年10月发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》提出,加快临床急需药品医疗器械的审评审批。对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病及公共卫生方面等急需的药品、医疗器械,临床试验早期、中期指标显示疗效并可预测其临床价值的,可附带条件批准上市^[5]。这是我国首次使用“附条件批准”来表示药品医疗器械的不完全批准上市。

2019年修订并实施的《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》首次在法律法规层面明确了“附条件批准”,即:“对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的,可以附条件批准,并在药品注册证书中载明相关事项。”^[2]

2020年1月修订并于7月实施的《药品注册管理办法》中,对附条件批准程序的适用范围、申请程序、上市后要求及终止程序进行了详细规定^[6]。后续发布的《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》进一步明确了药品附条件批准上市申请审评审批的工作程序^[7]和附条件批准上市的具体技术要求^[1]。上述法规制度、工作程序和技术要求共同构成了我国的药品附条件批准上市程序,为加快我国符合特定条件的临床急需药品批准上市提供了强有力的制度和技术支持。详见表1。

2 国内抗肿瘤药物附条件批准上市现状

截至2022年2月,CDE已公开15个抗肿瘤药物、涉及19个适应证的附条件批准上市审评信息(表2至表16),所有药品的技术审评报告均注明需要在上市后继续完善临床研究方面的内容,主要集中在开展上市后临床研究和严格执行上市后风险管理计划等方面。其中,药品上市后风险管理计划的安全性监测和风险控制指标包括前期临床或非临床数据提示的重要的已识别风险、重要的潜在风险,以及特殊人群用药的安全性、药物相互作用信息等尚无相关数据提示的重要的缺失信息。不同抗肿瘤药物的指标选择不同,取决于药物本身复杂的风险机制。如奥布替尼重要的已识别风

表1 我国药品附条件批准上市相关制度文件与内容

Tab.1 Documents and content of relevant systems of conditional approval for marketing of drugs in China		
制度文件	项目	具体内容
《药品注册管理办法》	适用范围	1)治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品,药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的 2)公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的 3)应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗,经评估获益大于风险的
	申请程序	申请人应就附条件批准上市的条件和上市后继续完成的研究工作等与CDE沟通交流,经沟通交流确认后提出药品上市许可申请
	终止程序	审评过程中,发现纳入附条件批准程序的药品注册申请不能满足附条件批准条件的,CDE应终止该品种的附条件批准程序,并告知申请人按正常程序研究申报
	上市后要求	1)对附条件批准的药品,持有人应在药品上市后采取相应的风险管理措施,并在规定期限内按要求完成药物临床试验等相关研究,以补充申请方式申报 2)对批准疫苗注册申请时提出进一步研究要求的,疫苗持有人应在规定期限内完成研究;3)对附条件批准的药品,持有人逾期未按要求完成研究或不能证明其获益大于风险的,国家药品监督管理局应依法处理,直至注销药品注册证书
《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》	申请时间	申请人可在药物临床试验期间向CDE提出附条件批准申请
	工作程序	明确提出早期沟通交流申请(Ⅱ类会议)、上市申请前的沟通交流申请(Ⅱ类会议)、提交附条件批准上市申请、审评审批、上市后要求等环节的具体工作要求
《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》	技术要求	1)附条件批准上市药品的药学、药理毒理学要求与常规批准上市药品相同
		2)对于严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、公共卫生方面急需的药品,现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求,但已有临床试验数据显示疗效并能预测其临床价值,在规定申请人必须履行特定条件的情况下基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市
		3)申请人应与CDE就上市后临床研究计划、研究完成日期、最终临床研究报告提交日期、上市后风险管理计划等上市后承诺完成的研究内容共同讨论并达成共识

表2 西达本胺片:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab.2 Chidamide Tablets:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE						
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
深圳微芯生物科技股份有限公司	2013-02	2014-12	既往治疗后复发或难治性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)	1)继续收集关键Ⅱ期临床试验受试者的总生存期(OS)和长期用药安全性信息,在至少75%的患者达到死亡终点时OS和长期用药安全性做进一步分析,并提交相关分析结果。2)开展一项针对PTCL患者一线化疗(简称化疗)后使用本品单药维持治疗与安慰剂比较的随机对照研究,或比较本品联合一线标准化疗相对单用化疗的疗效和安全性的随机对照研究,研究主要终点为无进展生存期(PFS),结合疾病特点和临床实践进一步完善疗效评价方法,设置合理的中期分析计划,设立独立的数据审查委员会定期审查数据,尽可能减少试验组患者的无效暴露。并制订更细致的病例入组时间计划,以保障承诺研究的落实。在2015年第一季度提交确定的最终研究计划和方案,再注册时提交研究报告。3)由于临床批样品和生产批样品工艺变更较大,可能导致暴露量差异,注意采用生产规模样品做进一步药代动力学(PK)研究,并与现有PK数据进行比较与分析,如有异常及时通知管理部门。进行药代动力学/药效动力学(PK/PD)研究,进一步考察可能影响药物暴露量的因素。在2015年第一季度提交确定的最终研究计划和方案。4)继续进行剂量探索研究,优化给药方案,同时对特殊人群开展研究,如肝肾功能损伤人群,以指导不同人群的合理用药。5)结合该药特点和临床使用情况适时开展药物相互作用研究。6)每年报告临床研究进展,包括在其他适应证的临床研究	1)严格执行上市后风险管理计划。根据临床研究目前提交的风险管理计划中,对安全性信息的收集较多依赖于医务人员自发报告,进一步加强主动追踪和收集所有使用本品的患者安全性信息的计划,并应重点关注重要不良事件的发生情况。2)在开始上市后销售后第一年度每6个月呈报安全性信息更新报告,之后可视产品使用情况和具体不良事件发生情况与管理部门协商调整报告间隔	根据临床研究成果和安全性更新报告及时提出修订药品说明书申请

表3 马来酸吡咯替尼片:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab.3 Pyrotinib Maleate Tablets:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE						
企业名称	承办时间	批准时间	适应症	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
江苏恒瑞医药股份有限公司	2017-08	2018-08	联合卡培他滨用于治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌;使用本品前患者接受过蒽环类或紫杉类药物化疗	1)按计划完成正在进行的两项Ⅲ期临床试验研究,按年度报告进展,完成的研究应及时提交完整的总结报告。2)针对HER2表达阳性、既往未接受过曲妥珠单抗的晚期或转移性乳腺癌患者,目前获得的数据有限,应开展一项随机对照研究确证在该人群中的疗效。在批准上市后3个月内提交完整方案和实施进度时间表。3)PK数据显示,吡咯替尼存在较大的个体差异。在更大样本中收集PK数据,建立适宜模型,评估可能影响暴露的因素,如性别、年龄、肝功能不全等,以更好指导临床用药。4)适时开展药物相互作用研究,包括肝药酶诱导剂和抑制剂、胃酸分泌药物对本品PK影响的研究,本品对P-糖蛋白底物(如地高辛)代谢的影响研究		制订完备的上市后风险管理计划并严格执行,建议重点监测腹泻、皮肤毒性、心脏毒性、肝毒性等重要不良反应。评估建立针对上市不良反应防治措施的指导手册。在批准上市后最初3年内每6个月提交安全性更新报告,包括临床试验中的安全性和上市后使用中的安全性报告
						根据临床研究成果和安全性更新报告及时提出修订药品说明书申请

表 4 安罗替尼胶囊:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 4 Anlotinib Capsules:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
正大天晴药业集团股份有 限公司	2018-11	2019-08	单药适用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展 或复发的小细胞肺癌	开展确证性研究,完成研究后递 交研究总结报告	定期呈报安全性信 息更新报告	根据临床研究更新结果和安全性更新报告及时提出修订药 品说明书申请。尤其应及时补充新发现的药物相关不良 事件,提供临床合理安全用药的详细指导

表 5 泽布替尼胶囊:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 5 Zanubrutinib Capsules:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
百济神州 (苏州) 生物科 技有限 公司	2018-08	2020-06	既往至少接受过 1 种治疗的套细 胞淋巴瘤(MCL)成年患者	1)上市后按计划完成确证性临床试验,并在不晚于上市后第 3 年与 CDE 沟 通临床试验进展。对该药进行长期安全性观察研究。根据上市后临床研 究数据的积累对其获益风险比进行动态评价并及时与 CDE 沟通。2)开展 该药在肝、肾功能受损等特殊人群中的用法用量等研究,用于完善药品 说明书,指导特殊人群用药。3)在中国患者中开展 PK 等研究,并基于暴 露-反应关系优化用法用量,同时进一步确认药品说明书相关内容	严格执行上市后风险管理计 划,加强对所有使用本品 患者的安全性信息的追踪 和收集,关注重要的不良 反应,上市后每年递交药 品安全性更新报告	根据安全性更 新报告及时 提出修订药 品说明书申 请
	2018-10	2020-06	既往至少接受过 1 种治疗的慢性 淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴 细胞性淋巴瘤(SLL)成年患者	上市后按计划完成确证性临床试验,且在不晚于上市后第 3 年与 CDE 沟通临 床试验结果		

表 6 奥布替尼片:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 6 Orelabrutinib Tablets:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
无锡合全药业有 限公司	2019-11	2020-12	既往至少接受过 1 种治 疗的 MCL 成年患者	1)上市后继续开展一项随机、对照、开放性、多中心Ⅲ期临床试验作为上市后确证性临 床试验,并且在不晚于上市后第 3 年与 CDE 沟通临床试验进展。2)建议申请人在后续 研究中继续积累有效性和安全性方面的暴露-反应关系数据,进一步探索最佳用法 用量。3)进行肝肾功能损害患者、老年人、儿童等特殊人群的 PK 和用法用量研究,药 物-药物相互作用研究,食物对生物利用度的影响,PK 的性别差异等研究	严格执行上市后风险 管理计划,积极收 集上市后安全性数 据,及时修订风险 管理计划	根据临床研究更 新结果和安 全性更新报告及 时提出修订药 品说明书申请
	2020-03	2020-12	既往至少接受过 1 种 治疗的 CLL/SLL 成 年患者			

表 7 甲磺酸阿美替尼片:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 7 Almonertinib Mesilate Tablets:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
江苏豪森药 业集团有 限公司	2019-04	2020-03	既往经表皮生长因子受体(EG- FR)酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)治疗时或治疗后出现 疾病进展,并且经检测确认 存在 EGFR T790M 突变阳性 的局部晚期或转移性非小细 胞肺癌(NSCLC)成年患者	1)按计划完成正在进行的Ⅲ期临床试验确证性随机对照研究,按年度报告进展,完成的研究及时 提交完整的总结报告。2)继续按照物质平衡研究方案完成相关分析,并递交完整的研究报告。 包括本品代谢物谱的全面分析和鉴定数据,本品在人体内的主要生物转化途径等信息。根据研 究结果及时完善和更新药品说明书。3)基于现有Ⅱ期临床试验研究中受试者的用法用量(给药 前 1 h 至给药后 2 h 内应避免进食)及食物影响研究的结果(存在一定暴露量影响),在后续研究 中继续关注该问题,可收集食物影响的相关信息,采用暴露-反应关系等方法进行评价,并根 据后续研究结果,结合前期研究数据进行综合评价,必要时调整药品说明书中的用法用量	完善上市后风 险管理计 划,加强上 市后风险控 制,每年度 递交安全 性更新报告	根据临床研究 更新结果和 安全性更新 报告及时提 出修订药品 说明书申请

表 8 氟唑帕利胶囊:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 8 Fluzoparib Capsules:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
江苏恒瑞 医药股 份有限 公司	2019-10	2020-12	既往经过二线及以上 化疗的伴有 BRCA 胚 系突变(gBRCAm)的 铂敏感复发性卵巢 癌、输卵管癌或原发 性腹膜癌	1)按计划完成后续的确证性研究,即氟唑帕利胶囊对比安慰剂用于复发性卵巢 癌维持治疗的随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究。在本品批准上市后 3 年 内完成该研究并以补充申请形式递交完整的研究总结报告,以支持完全批准。 2)继续探索氟唑帕利剂量调整的合理性方案,并提供支持性数据。在上市后开 展本品在肝、肾功能损伤等特殊人群中的 PK 研究,充分评估本品在特殊人群 中的用法用量,相关研究设计建议参考国内外相关指导原则。在后续临床试验 中继续关注饮食对本品 PK 及安全性和有效性的影响	针对骨髓增生异常综合征/急性髓 系白血病(MDS/AML)及间质性 肺炎等不良反应,应制订更全面 和细致的上市后风险管理计划, 包括停药后的信息收集和随访信 息,并提供年度安全性更新报告	根据临床研究 更新结果和 安全性更新 报告及时提 出修订药品 说明书申请

表9 甲苯磺酸尼拉帕利胶囊:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab. 9 Niraparib Tosilate Capsules:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE							
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他	
				需完善的临床研究	风险控制		
再鼎医药有限公司	2018-12	2019-12	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	按计划完成一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验,评价ZL-2306(niraparib)用于铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者维持治疗的有效性和安全性	每年提交安全性更新报告,严重不良事件特别是MDS/AML应及时上报,应有详细的病历信息及药物相关性判断	无	

表10 替雷利珠单抗注射液:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab. 10 Tislelizumab Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE							
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他	
				需完善的临床研究	风险控制		
百济神州 (上海)生 物科技有 限公司	2018-09	2019-12	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	1)按计划完成一项多中心、开放性、随机对照、Ⅲ期临床试验确证性研究,进一步细化并完善上市后确证性Ⅲ期临床试验研究方案。在批准后1年内启动该项临床研究,并在批准上市后5年内完成。如5年内未完成,根据相关法规进行处理。每年年度报告临床研究进展。2)建议继续进行最佳剂量的探索研究	严格执行和完善药品上市后风险管理计划,每年提交安全性更新报告	根据临床研究更新结果和安全性更新报告及时提出修订药品说明书申请	
	2019-06	2020-04	接受含铂化疗失败(包括新辅助或辅助化疗)12个月内进展的局部晚期或转移性程序性死亡受体配体-1(PD-L1)高表达的原路上皮癌				

表11 特瑞普利单抗注射液:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab. 11 Toripalimab Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE							
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他	
				需完善的临床研究	风险控制		
苏州众合生物 医药科技有 限公司	2018-03	2018-12	既往接受全身系 统治疗失败的 不可切除或转 移性黑色素瘤	按计划完成一项考察重组人源化抗程序性死亡受体-1(PD-1)单克隆 抗体注射液(JS001)对比达卡巴嗪一线治疗不可切除的或转移性的黑 色素瘤的随机、对照、多中心Ⅲ期临床研究,建议将OS设为关键次要 终点。每年度报告临床研究进展	严格执行上市后风险管理计划,并 根据上市后发现的新的安全性风 险进一步修订该风险管理计划, 每年提交安全性更新报告	根据临床研究更新结 果和安全性更新报 告及时提出修订药 品说明书申请	

表12 信达利单抗注射液:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab. 12 Sintilimab Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE							
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他	
				需完善的临床研究	风险控制		
信达生物制 药(苏州) 有限公司	2018-04	2018-12	经过二线系统化疗 的复发或难治性 经典型霍奇金淋 巴瘤	1)按计划完成后续的确证性研究,即信达利单抗联合含铂双药+卡铂(ICE)方案对比安慰剂联合ICE方案治疗一线标准化疗失败的经典型霍奇金淋巴瘤的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、对照、Ⅲ期临床研究(ORIENT-21)。进一步完善本品的上市后确证性Ⅲ期临床研究方案,设计合理的统计学假设及样本量。每年度报告临床研究进展。2)建议继续进行最佳剂量的探索研究		严格执行上市后风险管理计 划,并根据上市后发现的 新的安全性风险进一步修 订该风险管理计划,每年 提交安全性更新报告	根据临床研究更 新结果和安全 性更新报告及 时提出修订药 品说明书申请

表13 注射用卡瑞利珠单抗:CDE附条件批准上市审评审批信息

Tab. 13 Camrelizumab for Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE							
企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他	
				需完善的临床研究	风险控制		
苏州盛迪 亚生物 医药有 限公司	2019-05	2020-03	单药用于至少 经过二线系 统化疗的复 发或难治性 经典型霍奇 金淋巴瘤; 既往接受过 索拉非尼治 疗和/或含 奥沙利铂系 统化疗的晚 期肝细胞癌	1)按计划完成后续的确证性研究,包括PD-1抗 体 SHR-1210对照研究者选择化疗治疗复发或 难治性经典型霍奇金淋巴瘤和注射用卡瑞利珠 单抗对比瑞戈非尼治疗既往接受过索拉非尼治 疗的肝细胞癌的两项开放、随机、对照、开放的 多中心Ⅲ期临床研究。进一步细化并完善上市后 确证性Ⅲ期临床研究方案。在批准上市后1年内 启动临床研究,并在5年内完成。如5年内未能 完成,则根据相关法规进行处理。2)每年度报告 临床研究进展,包括确证性Ⅲ期研究的更新数 据、研究进展及在其他适应证中开展的临床研 究。3)现有免疫原性数据较少,建议在更大范围 的受试者中开展免疫原性检查,并追踪出现免疫 原性患者不良反应发生率、疗效等数据	1)严格执行上市后风险管理计划,包括对毛细血管增生症的风险管理计划,并 根据上市后发现的新的安全性风险进一步修订该风险管理计划,两年内每6 个月提交安全性更新报告,两年后根据本品的安全性情况对安全性更新报 告的更新时限进行重新要求。2)不良反应监测计划应包括已知和潜在风险 的药物警戒,在更大样本人群中观察本品安全性,尤其是免疫相关不良反 应,包括毛细血管增生症等。应有详细的病例信息,注意患者基线期特征和 用药信息的收集,详细记录患者不良反应严重程度分级、处理和转归情况, 同时尽可能收集有效性信息,以进一步支持该药在获批适应证人群中的安 全性和有效性。3)该药在人体试验中较同类药物出现了明显的皮肤血管增 生反应,但其作用机制尚不清楚,该毒性反应是否有可能在皮肤以外的其他 组织发生也尚不清楚。建议申请人继续开展毛细血管增生症相关作用机制 的研究,包括体外研究及不同动物种属的毒理学研究,以及在临床研究中增 加血VEGF检测和和不良反应发生部位的病理活检等探索性研究,进一步分 析本品发生血管增生反应的可能作用机制	根据临床研 究更新结 果和安全 性更新报 告及时提 出修订药 品说明书 申请	

表 14 普拉曲沙注射液:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 14 Pralatrexate Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
Baxter Oncology GmbH	2019-01	2020-08	用于治疗复发性或难治性 PTCL 成年患者	1)及时递交全球确证性研究的临床试验报告。2)上市后在中国复发或难治性 PTCL 患者中进一步开展临床研究,以优化给药剂量/给药方案,建议申请人在本品获附条件批准后一年内确定中国上市后研究计划	严格执行上市后风险管理计划, 每年度提交安全性更新报告, 包括全球安全性更新数据	根据安全性更新报告及时提出修订药品说明书申请

表 15 帕米帕利胶囊:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 15 Pamiparib Capsules:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
百济神州(苏州)生物科技有限公司	2020-07	2021-04	适用于既往经过二线及以上化疗的伴有 gBRCA 突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗	完成一项评估 BGB-290 用于铂敏感性的复发性卵巢癌患者维持治疗的随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床研究。在批准上市后 5 年内完成研究并递交完整的研究总结报告	严格执行上市后风险管理计划	无

表 16 达雷妥尤单抗注射液:CDE 附条件批准上市审评审批信息

Tab. 16 Daratumumab Injection:review and approval information of the conditional approval for marketing released by the CDE

企业名称	承办时间	批准时间	适应证	所附条件(上市后要求)		其他
				需完善的临床研究	风险控制	
Cilag AG	2020-11	2021-09	联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松(CyBorD)适用于新诊断的原发性轻链型淀粉样变患者,本方案不适合也不推荐用于患有美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级ⅢB级或Ⅳ级心脏病或 Mayo ⅢB 期的原发性轻链型淀粉样变患者	1)继续完成一项在新诊断为系统性轻链型淀粉样变受试者中评估达雷妥尤单抗联合(CyBorD)相比 CyBorD 的疗效和安全性的随机、Ⅲ期临床研究,以获得主要器官(心脏或肾脏)衰竭 PFS 的最终分析结果及更成熟的 OS 数据。2)中国应加入拟开展的在新诊断的系统性轻链型淀粉样变性患者中对雷妥尤单抗联合 CyBorD 方案的心血管事件风险进行评价的上市后研究。由于关键性注册研究中中国受试者比例有限,建议在该上市后研究中纳入合理比例的中国受试者。3)皮下注射制剂采用固定剂量给药,研究中已观察到低体质量受试者中暴露量增高,且体质量与部分安全性事件的发生率有明确相关性。相对而言,中国受试者体质量偏低,本品正在中国开展多项皮下注射制剂的临床研究,建议申请人综合这些研究的结果及全球不断累积的数据,进一步分析体质量和暴露、安全性、有效性之间的相关性	严格执行上市后风险管理计划	无

险主要指出血风险,重要的潜在风险包括血细胞减少症、感染、心律失常、高血压等,重要的缺失信息包括不同特殊人群安全性、药物相互作用信息等;替雷利珠单抗重要的已识别风险包括溶血性输血反应、输液相关反应和免疫相关事件,重要的潜在风险包括迄今未报告的其他自身免疫类疾病和对发育中婴儿的影响(胚胎-胎儿毒性),重要的缺失信息主要指不同特殊人群的安全性信息。此外,少数药品的药学研究信息也需上市后补充完善。如西达帕胺需结合生产经验,制订固体分散体的粒度及粒度分布标准,以保证制剂的含量均匀度;此外,相对于 5 mg 的规格,确定的临床用量为每次 30 mg,建议后续结合临床治疗经验的积累,设计和开发更方便的临床用药规格。阿美替尼的商业生产如需放大批量,应注意开展相应的验证研究,必要时应针对生产规模放大提出补充申请等。

3 讨论

附条件批准上市药品的药学、药理毒理学要求与常规批准上市药品相同,与常规批准上市药品的主要区别为可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据批准上市。根据《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》中的技术要求,附条件批准上市后要求应

至少包括上市后临床研究报告、研究完成日期、最终临床研究报告提交日期、上市后风险管理计划等内容,申请人应承诺按时完成所有的临床试验^[1]。

抗肿瘤药物的附条件批准上市一般是基于以治疗作用探索而非治疗作用确证为目的的Ⅱ期临床试验结果。相比于完全批准上市的药品,其终点数据尚未获得,临床数据链尚不完善,有效性和安全性仍需意义更明确的证据支持。有效性评价方面,肿瘤作为一种特殊的慢性疾病,其治疗目标为控制疾病进展、改善生活质量或延长生存时间。其中,延长总生存期是肿瘤治疗的终极目标^[8]。附条件批准基于的早期临床研究往往人群暴露量小,且采用具有不确定性的替代终点指标,因此,即使研究取得了阳性结果,其证据等级一般较低,有效性结果稳健性有限,仍不能完全确证抗肿瘤药物在患者中应用的真实疗效。安全性评价方面,由于抗肿瘤药物的特殊性,其自身不良反应风险一般高于非抗肿瘤药物。受限于早期临床研究周期短、人群暴露量小等,部分不良反应尤其是长期安全性相关的不良反应未能及时发现和报告。因此,对于能为临床带来显著获益的抗肿瘤药物,尽管附条件批准上市程序极大地缩短了其从药品研发到批准上市的时间间隔,提高了药

品的可及性,但同时也给临床用药带来了一定挑战。需要申请人开展设计更严谨、结局更具临床价值的上市后临床研究(如Ⅲ期确证性随机对照试验),证实抗肿瘤药物给患者带来的长期临床获益和长期安全性结果,以完善临床数据链。此外,从保证患者用药安全的角度考虑,也需要申请人制订完备的上市后风险管理计划,明确已存在或已识别的风险及潜在风险,并按该计划加强药品上市后安全性监测和风险控制。

本研究中通过整理CDE公开的抗肿瘤药物的上市审评信息发现,对于上述附条件批准上市的抗肿瘤药物,其上市所附条件均涉及上市后临床研究计划和上市后风险管理计划,其中上市后临床研究的具体要求结合其特点略有不同。申请人需提交确定的研究计划和方案,并开展新的临床试验,或继续按计划完成正在进行的临床试验。这些临床试验通常是以确认预期的临床获益为目的的上市后确证性临床试验,可为药品上市的完全批准提供充足证据。此外,对于某些抗肿瘤药物,附条件批准也要求申请人上市后开展在特殊人群中的药代动力学和用法用量研究、物质平衡研究、最佳剂量探索研究、药物-药物相互作用研究、食物对生物利用度的影响研究等。对于上市后风险管理,申请人需提交相对完善的上市后风险管理计划,并在上市后严格执行该计划,定期递交关于临床试验中的安全性和上市后使用中的安全性的药品安全性更新报告。但多数抗肿瘤药物附条件批准所附条件中未明确上市后研究完成日期和最终临床研究报告提交日期,仅要求按年度报告临床研究进展,并在研究完成后及时提交完整的总结报告。仅氟唑帕利胶囊、替雷利珠单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、帕米帕利胶囊等少数药物明确上市后研究完成的期限,即批准上市后3年内或5年内完成研究,并以补充申请形式递交完整的研究总结报告,以支持完全批准。

近年来,随着一系列法规制度、工作程序和技术要求的发布与实施,我国药品附条件批准程序逐渐完善。经多年实践,我国附条件批准程序取得了一定成效,积累了一定经验,目前已有多个抗肿瘤药物通过附条件批准上市。我国附条件批准上市制度与国际基本接轨^[9-10],但参考国外附条件批准上市程序,仍可完善相应的实施细则,提出更明确、更具体的技术要求,如根

据附条件批准上市药物的不同属性,对上市后临床研究计划及上市后风险管理计划

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-11-19)[2022-02-22]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyyzIdCODE=3ec9de4b4bfab46c8fc1cbc0211179bf>.
- [2] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2022-02-22]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [3] ZHANG SW, SUN KX, ZHENG RS, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. Journal of the National Cancer Center, 2020,1(1):2-11.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见[EB/OL]. (2016-02-26)[2022-02-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20160226085101295.html>.
- [5] 中国共产党中央委员会办公厅, 中华人民共和国国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08)[2022-02-22]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [6] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30)[2022-02-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》等三个文件的公告(2020年第82号)[EB/OL]. (2017-07-08)[2022-02-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20200708151701834.html>.
- [8] BOOTH CM, TANNOCK I. Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials—where have we come and where are we going?[J]. Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(1): 6-8.
- [9] 王婧璨,温宝书,蒲嘉琪. 从新版《药品注册管理办法》看我国药品优先审评审批制度的变化[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(24):2074-2077.
- [10] 唐辉,汤立达. 药品附条件批准上市的内涵与风险防控[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(4):289-295.

(收稿日期:2022-02-28;修回日期:2022-05-19)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办