

欧盟儿科用药政策对我国儿科用药管理的启示

洪峻^{1,2}, 王晓玲³, 赵志刚^{1,2*}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069; 3. 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 北京 100045

【摘要】 儿童健康事关民族未来, 随着全面二孩政策的放开, 儿科用药需求持续增长, 儿童专用药品、剂型缺乏的问题日益凸显, 儿科用药保障面临新的挑战。儿科用药保障需要有坚实的立法为基础, 完善的法规、规章制度作支撑确保儿童用药权益。欧盟颁布《儿科用药管理条例》至今已有十余年立法经验, 并在注册审批、临床试验等方面取得明显成效。我国可借鉴欧盟立法经验, 进一步完善我国儿科用药相关政策。

【关键词】 儿科用药; 政策法规; 欧盟

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0075-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.015

Enlightenment of the European Union Pediatric drug policy on the management of pediatric drugs in China

HONG Jun^{1,2}, WANG Xiao-ling³, ZHAO Zhi-gang^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. College of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

【Abstract】 Children's health is very important for the national future. With the liberalization of the universal two-child policy, the demand for pediatric medicines continues to grow. The problem of child-specific medicines and dosage forms shortage has been increasingly prominent, which poses a new challenges to the guarantee of pediatric medicines. Pediatric medication protection needs to be based on solid legislation and supported by perfect laws and regulations to ensure children's medication rights and interests. It has been more than ten years of legislative experience since European Union promulgate Paediatric Regulation, and it has remarkable achievement in registration, approval, clinical trials and other aspects. China can learn from the experience of European Union legislation to further improve the policy of pediatric medication.

【Key words】 pediatric medicines; regulation and policy; European Union

《中国统计年鉴2021》^[1]显示, 2020年全国净人口相比2019年新增204万。随着三孩政策的全面开放, 我国的人口将呈现进一步的上升趋势, 随之而来的儿童就医、用药安全问题日益彰显。目前我国儿科用药仍存在如药物品种匮乏、超说明书用药现象普遍、适宜剂型不足等问题^[2]。同时, 由于儿科用药的品种简单, 与成人用药的市场相比市场回报较低, 企业对儿科用药研发不积极^[3]。美国、欧盟等发达国家

相比我国较早暴露儿科用药短缺的问题, 早已出台了一系列的鼓励政策, 并取得了初步成效。2010年以来, 我国虽已出台一系列支持儿童药研发与生产的政策, 但由于这些政策只是停留在部门文件层面, 不具备强制执行力^[4]。为弥补我国对于儿科用药相关法律法规的空白并提高儿科用药的可及性, 本文分析了欧盟儿科用药相关立法及政策, 以期为中国儿科用药及相关法规政策制定者提供参考借鉴。

基金项目: “十三五”重大新药创制国家科技重大专项(2018ZX09721-003); 中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会科研基金(EFHK22015)

*通信作者: 赵志刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 医院药学与药事管理。E-mail: 1022zzg@sina.com

1 欧盟为完善儿科用药管理的相关举措

1.1 《儿科用药管理条例》的落实情况

1.1.1 《儿科用药管理条例》的确立 1997年,欧洲发育、围产期和儿科药理学学会与欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)共同启动了儿科法规的制定计划^[5]。经过多次讨论,最终确定了欧盟《儿科用药管理条例》^[6],于2007年1月27日正式生效。该条例旨在促进儿科用药的研发,提高药物可及性,确保儿科用药经过高质量的研究,以及完善药物用于不同年龄组儿科人群的相关信息。

1.1.2 执行儿科研究计划 根据《儿科用药管理条例》规定,提交儿科临床研究计划(paediatric investigation plan, PIP)成为新药注册申请中必须的一个环节。PIP旨在确保通过儿童研究获得必要的的数据,以支持一种儿科用药的批准。所有新药上市许可申请必须包括PIP中所述的研究结果,除非该药物获得豁免或延期。与美国的儿科研究计划(pediatric study plan, PSP)相比,其适用范围更加广泛,包括罕见病药、仿制药品,并对于申请PIP的公司给予数据保护及免费的科学建议^[7]。

EMA数据显示,2009年至2018年之间由EMA、CHMP及科学咨询工作组提供建议的数量每年平均为112项^[8]。此外,2015年和2020年年度报告^[9-10]显示,2007—2020年间,PIP申请数量由最初的109份增长至546份,增长约400%。

1.1.3 建立政府资助政策 《儿科用药管理条例》第一款、第四十条、第四十七条规定,提供资金资助给无专利保护或已失去专利保护期的药品开展儿童试验研究,并对于儿科委员会及其他因该法规的实施而参与儿科研究工作机构进行如PIP评估、科学咨询、EMA的欧洲儿科研究网络(European Network of Pediatric Research at the European Medicines Agency, Enpr-EMA)建设等相关工作时提供资助(主要由欧洲共同体相关资助计划及框架计划提供)^[6]。对于按照规定的程序递交儿科使用上市许可(paediatric use marketing authorisation, PUMA)的公司,其申请费用和

维持上市许可的费用可得到一定减免^[6,11]。同时,欧盟设立了《欧洲共同体及成员国奖励和激励措施清单》^[12],以支持儿科用药产品的研究、开发和供应。

1.1.4 建立欧洲儿科研究网络 据《儿科用药管理条例》第四十四条要求,欧盟委员会建立了由国家和欧洲专家网络、研究人员和中心组成的Enpr-EMA,以促进开展高质量、符合伦理的儿科用药安全性和有效性临床试验研究。Enpr-EMA与欧盟以外的网络和工作组建立儿科用药开发工作联系,以加强国际合作,提供高质量的临床研究。同时有效促进了申请人、欧盟各成员国医疗机构及伦理委员会之间的密切交流合作,在提高研究能力的同时可避免不必要的重复研究。

1.2 成立儿科委员会

儿科委员会(Pediatric Committee, PDCO)随2007年《儿科用药管理条例》生效建立,隶属于EMA,负责儿科用药管理,并通过提供专业科学指导和确定儿科需求来支持此类药品的开发^[6],其主要职责是评估PSP的内容。

1.3 完善《临床试验条例》及技术指导

欧盟《临床试验条例》(Clinical Trials Regulation, CTR)^[13]于2014年6月16日生效,于2022年1月31日完善,并废除了原有的欧盟临床试验指令(第2001/20/EC号)^[14]。其中第二十九条及第三十二条对于未成年人临床试验提出了明确的规定。此外,EMA自成立以来陆续发布了有关儿童药物开发的监管指南,至今共发布技术指南12项、技术原则4项、概念文件6项^[15]。欧盟临床试验注册网站数据显示,CTR发布后(2014—2021年),每年开展约674项儿童相关临床试验^[16]。

2 国内儿科用药相关政策

2.1 注册审批政策

相对于欧盟,我国儿科用药立法起步较晚,随着近年来对于儿科用药的重视及相关工作者的努力,有关我国儿科用药的政策日益完善,具体情况如下:①国家食品药品监督管理局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》^[17]《关于临床急需儿科用药申请优先审评审批品种评定基本原则》^[18]《总

局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》^[19]等文件,明确将儿科用药品纳入优先审评审批范围,并对于具有儿童专用剂型及充分数据支持的药物给予加快审批。②2016年,国家卫生和计划生育委员会会同工业和信息化部、国家食品药品监督管理总局等部门制定发布《首批鼓励研发申报儿童药品清单》^[20],截至今日共发布3批,累计纳入105个药物品种。③2018年,国家药品监督管理局发布《药品试验数据保护实施办法(暂行)》^[21],规定对申请人基于自行取得的试验数据获得上市许可的儿科用药,给予一定期限的数据保护。④2014年,国家卫生和计划生育委员会等六部委联合发布了《关于保障儿科用药的若干意见》^[22],明确规定针对国外已上市使用但国内缺乏且临床急需的儿童适宜品种、剂型、规格,建立申报审评专门通道,加快申报审评进度,加强儿科用药的优先市场准入。

2.2 临床试验指导政策

自2013年起相继出台《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》^[23]《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[24]《成人用药数据外推在儿科人群的技术指导原则》^[25]《儿科用药非临床安全性研究技术指导原则》^[26]及《儿科用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》^[27],对于儿科用药的研发给予专业的技术指导及研究方向,并加强临床试验监管,确保临床试验数据真实可靠。

2.3 资金激励政策

科技部、财政部按照《关于深化中央财政科技计划(专项、基金等)管理改革的方案》^[28],对相关研发机构进行优化布局。中央财政将结合优化布局的具体情况予以支持。符合国家相关税收条件的儿科用药研发生产企业,可按规定享受相关税收优惠政策。2015年,国务院办公厅《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》^[29]、国家卫生和计划生育委员会《关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》^[30]中都指出,对于儿科用药在内的非专利药品、急(抢)救药品、基础输液、常用低价药品以及暂不列入招标采购的药品,可以直接挂网采购,并由医院和企业直接议价。

资金方面,工信部对于“儿科用药专用技术开发和产业化能力建设”项目给予了资金支持,旨在改善

我国儿童用药供给侧不足现状,积极推动良性儿童药产业生态的构建。针对儿科用药专用剂型研发、用药剂量精准计算等问题,支持相关企业与科研机构合作。“十三五”期间,“重大新药创制”科技重大专项立项,补充设立儿童药物研发及儿童药物临床评价技术平台建设课题12项,涉及中央经费4319.47万元。2019年以来,在专项支持下,课题已产出新药批件22个^[31]。

3 我国儿科用药现存的不足点

3.1 儿科用药安全隐患

受限于人群的特殊性,药品说明书中关于儿科用药信息的标注很少,这一点在新生儿群体中尤为明显。在一项对于中国儿科指南共识类文章的横断面调查中发现,各项指南对于超说明书用药的指导差异较大,难以提供充分证据指导临床合理用药^[32]。此外,儿科用药剂型及规格的缺乏也是安全隐患之一。

3.2 企业研发积极性差

有数据表明,我国现有3500多种药品中,专供儿童使用的只有60多种,仅占总数的1.7%。全国6000多家制药企业中,专门生产儿童用药的仅10余家^[33]。可明显看出,我国制药企业对于儿科用药的研发动力不足。与其他药品的开发相同,进行一个新药研发的投入往往很大,但是对于儿童群体其利润不成正比,且伴随着更高的投资风险。我国对此缺少一定的激励政策。

3.3 现存政策不具备强制性

我国虽已制定涉及研发、注册、审批等各环节的政策性文件,已初步确立儿科用药保障体系。但大部分政策多为部门制定,缺乏同其他部门的联系和协调,且不具备法律强制执行效力。目前,《药品管理法》是我国规制儿童药品安全的主要法律,但由于其未能充分考虑儿童群体的特殊性,在儿童药品研发、儿童药品质量标准等方面仍具有不足。

4 欧盟政策法规对我国儿科用药管理的启示

4.1 制定儿科研究计划

欧盟设立儿科用药相关法规已有10年余,纵观《儿科用药管理条例》颁布后前10年的数据,其对儿

科用药发展产生了积极和实质性的影响。我国可借鉴欧盟立法经验,加强对我国儿科用药的法律法规建设。PIP已成为欧盟药物开发的一个组成部分,欧盟以外的地区同样可以从EMA获得的数据中受益。美中不足的是,由于PIP在制定上一些疏漏,致使一些已上市多年的非专利药物避免了进行PIP,这使得许多用于儿科治疗的药物可能仍然没有对安全性和有效性的证据进行监管评估,从而延续了超说明书使用。此外,由于欧盟由多个成员国组成,对申请PIP的仿制药给予数据保护的政策可起到相互保护的作用,但对我国而言可能阻碍原研药研发的积极性。我国可借鉴PIP这一程序,制定符合我国国情的PIP相关政策,重点保护原研药厂的利益。同时,对于已上市,但缺乏儿科适应证的药物,我国可通过提供技术指导或儿科项目研发资金的形式,激励制药企业对这些药物进行儿科适应证的补充。

4.2 成立儿科用药协会

我国应在已有的审评框架体系下进一步完善相关政策。借鉴欧盟的经验,我国可成立儿科用药协会,负责对于PSP进行初步研究与探索,并在实施上赋予一定强制性,以保障儿科用药的安全。此外,扩充儿科用药指南与技术指导原则,为儿科用药的研发和监管提供进一步系统性和安全性指导,提供权威的超说明书用药指南,指导临床合理用药。

此外,在政府资助的基础上,儿科用药协会可通过社会融资的方式设立儿科专项基金项目,用以激励企业对于儿科用药的研发。欧盟委员会成立至今,设立了多项融资计划供理、工、农、医领域发展,其中涉及儿科领域的融资计划包括“健康计划”和“框架计划”^[34]。在实施第七框架计划(2007—2013年)期间,针对儿童非专利药的资助,共提交了76项提案,其中20项获得了资助,共计获得了9860万欧元的资助^[35]。

4.3 临床试验网络建设

Enpr-EMA的创立形成了一种新型合作、研究和思想交流形式。目前我国已建立儿科人群药物临床试验协作网,建议加强国际合作,参与国际网络系统,为我国临床试验和药物研发提供更加前沿的数据支持。此外,建议引进国外高精尖技术人才,同我国研发人员进行交流和培训,从而培养我国儿童药领域专家,为未来儿科用药的研发指导做好准备。此外,

为推动儿科用药信息完善及临床试验,我国可建立儿童群体临床试验数据库及注册中心,将儿科用药相关信息透明化。与此同时,鼓励制药企业同医疗机构进行密切合作,对于进行儿科临床试验的单位给予名誉奖励或计入科研项目。

【参考文献】

- [1] 国家统计局.中国统计年鉴2021[EB/OL].(2022-02-03)[2022-06-22].<http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2021/indexch.htm>.
- [2] 倪璟雯.儿科药物不良反应分析[J].临床合理用药杂志,2020,13(35):136-137.
- [3] 赵岩松,洪兰,叶桦.加快我国儿童用药研发的政策与法规分析[J].中国药事,2017,31(1):1-6.
- [4] 陈敬,魏国旭,柏林,等.我国儿童用药立法的必要性和可行性研究[J].中国药事,2020,34(7):737-743.
- [5] European Medicines Agency. The European paediatric initiative: history of the paediatric regulation (EMA/17967/04 Rev 1) [EB/OL]. (2007-07-11) [2022-04-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-paediatric-initiative-history-paediatric-regulation_en.pdf.
- [6] European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, directive 2001/20/EC, directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. (2007-09-12) [2022-04-24]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1901&qid=1650126932184>.
- [7] European Medicines Agency and European Commission. (DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics [EB/OL]. (2020-12) [2022-04-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-european-commission-dg-health-food-safety-action-plan-paediatrics_en.pdf.
- [8] European Medicines Agency. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation [EB/OL]. (2021-12-12) [2022-04-24]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-12/2020_annual_report.pdf.
- [9] European Medicines Agency. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation [EB/OL]. (2016-01-10) [2022-04-24]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015_annual_report_0.pdf.
- [10] European Medicines Agency. Annual report 2020: the European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2020 [EB/OL]. (2021-01-21) [2022-04-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2020-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf.
- [11] European Union. Laying down community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parlia-

- ment and of the Council [EB/OL]. (2022-01-28)[2022-04-24]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726&qid=1650174494483>.
- [12] European Union. Inventory of Community and Member State rewards and incentives to support research into, and the development and availability of medicinal products for paediatric use [EB/OL]. (2001-11-19)[2022-04-24]. http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/docs/inventory_on_paediatrics_07-2008_en.pdf.
- [13] European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing directive 2001/20/EC [EB/OL]. (2014-04-16)[2022-04-24]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>.
- [14] Comission European. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 [EB/OL]. (2001-04-04)[2022-06-10]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A02001L0020-20090807>.
- [15] European Medicines Agency. Scientific Guidelines: Paediatrics [EB/OL]. (2015-06-21)[2022-04-24]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/scientific-guidelines-paediatrics>.
- [16] European Medicines Agency. EU Clinical trials register [EB/OL]. (2021-10-12)[2022-04-24]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.
- [17] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见 [EB/OL]. (2013-02-22)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20130222120001551.html>.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 关于临床急需儿科用药申请优先审评审批品种评定基本原则 [EB/OL]. (2016-07-06)[2022-06-22]. <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/approve/76c9eb011741153fc7c20544d68d579e.html>.
- [19] 国家食品药品监督管理局. 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)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171228172301452.html>.
- [20] 国家卫生和计划生育委员会办公厅, 工业和信息化部办公厅, 国家食品药品监督管理局办公厅. 关于印发首批鼓励研发申报儿童药品清单的通知 [EB/OL]. (2016-05-31)[2022-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3581/201605/b0ea217312314c5098d905094f7e67ee.shtml>.
- [21] 国家药品监督管理局办公室. 国家药品监督管理局办公室公开征求《药品试验数据保护实施办法(暂行)》意见 [EB/OL]. (2018-04-26)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20180426171801468.html>.
- [22] 国家卫生和计划生育委员会, 国家发展改革委员会, 工业和信息化部, 等. 关于保障儿童用药的若干意见 [EB/OL]. (2014-05-21)[2022-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml>.
- [23] 国家食品药品监督管理局. 食品药品监督管理局关于发布儿科人群药代动力学研究技术指导原则的通知 [EB/OL]. (2014-07-11)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140711112001393.html>.
- [24] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告 [EB/OL]. (2016-03-01)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>.
- [25] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告 [EB/OL]. (2017-05-18)[2022-06-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20170518163201802.html>.
- [26] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 关于征求《儿科用药非临床安全性研究技术指导原则》意见的通知 [EB/OL]. (2017-03-03)[2022-06-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e036b5c6788e4554f8b50a0619b8a0e9>.
- [27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. (2020-12-31)[2022-06-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [28] 国务院. 国务院印发关于深化中央财政科技计划(专项、基金等)管理改革方案的通知 [EB/OL]. (2014-12-03)[2022-06-22]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-01/12/content_9383.htm.
- [29] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见 [EB/OL]. (2015-02-28)[2022-06-22]. http://www.gov.cn/xinwen/2015-02/28/content_2823088.htm.
- [30] 国家卫生和计划生育委员会. 关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知 [EB/OL]. (2015-06-11)[2022-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=36a74780403d4eed96ca93b665620941>.
- [31] 国家卫生健康委员会. 对十三届全国人大四次会议第4804号建议的答复 [EB/OL]. (2021-12-15)[2022-04-24]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/jianyi/202112/4d6a530ddc8f4f64af5a927b11935122.shtml>.
- [32] 孟敏, 王平, 兰慧. 中国儿童指南共识类文章中超说明书用药分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(3): 215-220.
- [33] 徐书贤. 儿童用药立法[J]. 中国医院院长, 2019(7): 48.
- [34] European Commission. Funding & tender opportunities [EB/OL]. [2022-04-24]. <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/home>.
- [35] Ruggieri L, Giannuzzi V, Baiardi P, et al. Successful private-public funding of paediatric medicines research: lessons from the EU programme to fund research into off-patent medicines [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(4): 481-491.

收稿日期: 2022-05-22 本文编辑: 杨昕