

[文章编号] 1007-7669(2010)04-0279-04

新药申请人与美国食品和药物管理局的非公开性会议

Mukesh KUMAR¹, 毛元圣²

(1. Amarex Clinical Research, LLC, 马里兰州 德国镇 20874, 美国; 2. 约翰·霍普金斯大学, 马里兰州 巴尔的摩 21218, 美国)

[关键词] 药物批准; 美国食品和药物管理局; 会议

[摘要] 对于一个新药, 美国食品和药物管理局 (FDA) 从其临床试验的开始就着手了药物研发的监管。申请人可以要求与 FDA 会面来征求建议, 使药物的研发符合相关法律法规。根据 2008 年的一份权威研究显示, 新药申请人要求此类会议的次数越多, 新药在第一轮审批后就获得批准的几率也越大。本文主要介绍了 FDA 与药物申请人的非公开性会议。

[中图分类号] R285 [文献标志码] B

Close meeting with U. S. Food and Drug Administration for new drug development

Mukesh KUMAR¹, MAO Yuan-sheng²

(1. Amarex Clinical Research, LLC, Germantown MARYLAND 20874, USA; 2. Johns Hopkins University, Baltimore MARYLAND 21218, USA)

[KEY WORDS] drug approval; United States Food and Drug Administration; congresses

[ABSTRACT] When a new drug goes into clinical trials stage, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) starts its oversight. Sponsor is able to request meeting with FDA for comments in order to comply with related regulations. According to an authoritative survey, the more meeting with FDA is requested by sponsor, the higher rate of first-round approval achieves. This article introduces the close meetings between FDA and sponsor.

与美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 审核人员的会议也许是新药研发者和申请人最重视的会议, 同时也是最有用的资源。1997 年, 美国国会要求 FDA 与新药申请人会面, 旨在指导与帮助新药研发者制定研究计划和在《处方药生产商付费法》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)^[1]的规定下递交合适的注册

申请资料。从那时起, FDA 人员每年要参加几百次会议, 与不同的申请人商讨医药产品的研发方案并解释相关法律法规。

与 FDA 进行会议的原因 在美国, 医药产品研发的最终目的是获得 FDA 的上市许可。对于任何一个产品, 申请人需要进行一系列科学研究, 如动物实验、临床试验、优化制程工艺等, 来证明某

[收稿日期] 2010-01-04 [接受日期] 2010-02-02

[作者简介] Mukesh KUMAR (1969—), 男, 教授, 博士, 主要从事新药临床试验和药品注册咨询; E-mail: mukeshk@amarexcro.com。毛元圣 (1982—), 男, 上海人, 硕士, 主要从事药物注册工作; E-mail: martin.mysh@gmail.com

个产品是安全有效且品质稳定的。众所周知, 新药申请人在正式递交产品上市许可申请前, 要在研发上花费数千万美元和长达 10 余年时间。此外, 基于不同的科学基础和不同的利益-风险评估, 每个产品的审批要求各不相同。当所需要的申请资料被递交后, FDA 会判断收到的资料是否充分; 在此之前, 申请人与 FDA 审批人员讨论各种有关药物研发和审批的事宜十分重要。在正式的会议上, 申请人可以从监管方 FDA 获得直接反馈, 包括: 规划中研究是否合理(动物实验和临床试验)、已有的试验数据是否充足、数据表达格式是否符合要求等。从这些反馈中, 申请人可以了解 FDA 对于已规划试验和已完成试验的意见和建议, 解决正式递交注册资料前的一些问题, 从而避免潜在的不足, 提高获得上市许可的成功率。FDA 也强烈建议在整个研发过程中, 申请人与审批人按需求尽量尽早会面。FDA 还发布了一些指南, 用于帮助申请人准备这些会议^[2]。

FDA 会议是审批过程的一部分 FDA 的审核贯穿整个产品的生命周期。在向 FDA 提出新药临床试验申请 (investigational new drug application, IND) 申请和开始最初的临床试验前时, 申请人需要向 FDA 提供产品的科学依据, 证明产品的初次人体测试是安全的。新药临床试验前会议 (pre-IND meeting) 是申请人与 FDA 的第一次会议, 双方在会议上探讨新药临床试验申请的内容。其后, 申请人还可与 FDA 人员在不同的阶段会面(如图 1 所示) 探讨药物研发的进展与计划。在新药临床试验前会议之后, 下一个关键会议是 II 期临床末会议 (end-of-phase 2, EOP2)。申请人将与 FDA

讨论 II 期临床的试验数据, 为 III 期临床试验做准备。之后是新药审批申请前会议 (pre-new drug approval meeting, pre-NDA meeting), 与 FDA 讨论所有的试验数据、新药注册申请文件的内容与格式。除了以上提到的关键会议, 申请人还可向 FDA 申请 III 期临床中期会议 (mid-phase 3 meeting), 讨论进行中的 III 期临床试验数据; 新药申请审批早期会议 (early-NDA review meeting), 新药申请中期会议 (mid-NDA review meeting), 与 FDA 人员讨论和澄清任何未解决的问题。

FDA 人员把会议看作是产品审批流程中不可缺少的一部分。通常来说, 与 FDA 的会议被认为是新药能否最终批准上市的关键环节^[3]。这些会议给与会双方, 无论是新药的申请方还是审核方, 提供了一个机会来探讨新药研发过程中的科学发现、分析产品的科学原理、澄清有疑虑的数据、对于后续研发计划达成共识、审核产品的药政要求。在 FDA 内部, 审批人员遵照“持续审批”的工作流程, 包括资料审核、内部会议、补充资料要求及与申请人的例会等, 整个流程由审批部门监管。

除了与申请人的非公开性会议, 如有必要, FDA 将在专家委员会会议上召集独立的专家组讨论产品的审批。专家委员会会议流程不在本文讨论。

FDA 与申请人的会议的分类 在《处方药生产商付费法》的规定下, 申请人有权要求与 FDA 审批部门会面讨论有关医疗产品的研发计划和上市许可的事宜。然而, 这些会议仅限于讨论特定产品研发的实际问题, 而不讨论未解决的科学难题。

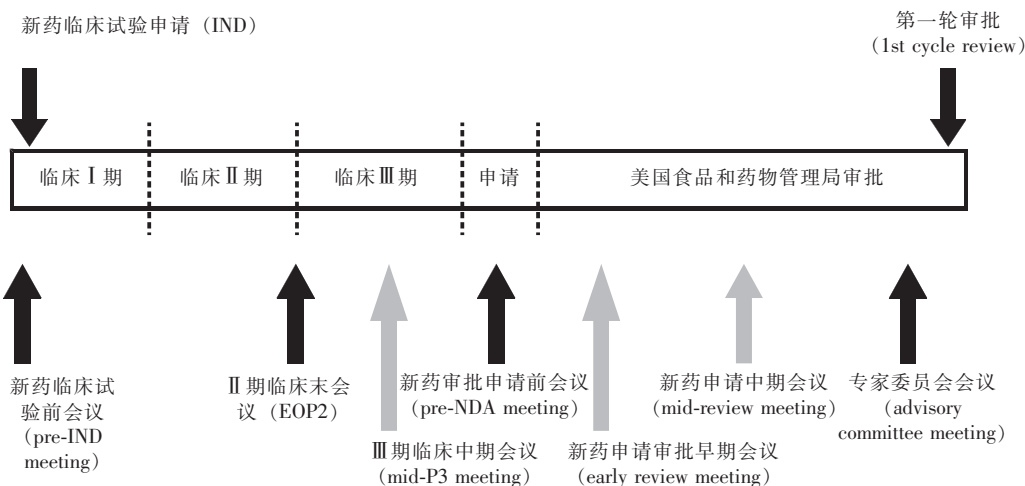


图 1 美国食品和药物管理局新药审批的流程 深色箭头: 关键会议, 浅色箭头: 申请人可以另外要求的审批过程中的会议

FDA 一般不会拒绝申请人的会议请求, 除非讨论的议题不切实际。

A 类会议: 此类会议是为了解决新药安全和临床试验终止 (clinical hold) 事宜的紧急或关键会议。通常由于发生了受试者健康受到危害, 可能导致短暂或永久临床试验终止的严重不良反应。此外, A 类会议也可用于解决审批人与申请人之间的争议问题和特殊方案评估 (special protocol assessments)。会议必须在申请发出后 30 d 内进行。

B 类会议: 大多数程序性例会, 诸如新药临床试验前会议、II 期临床末会议、新药审批申请前会议等, 都属于此列。B 类会议的目的是辅助申请人制订产品研发计划。会议一般在申请发出后 60 d 内举行。

C 类会议: 这类会议也被称作其他事项会议, 任何不属于 A 类和 B 类的会议归于此列。会议的议题可以包括生产或数据澄清等。中期会议属于 C 类会议。这些会议不是常见的会议, 申请人需要在申请时向 FDA 说明会议的紧迫性, FDA 才会同意会面请求。会议一般在申请发出后 75 d 内举行。

正式的会议不是申请人唯一与 FDA 讨论并获得反馈的方式。通常来说, FDA 也会同意与申请人以电话会议或者视频会议方式进行讨论, 尤其是当申请人方的重要人员无法与 FDA 会面时。申请人也可以以书面要求的方式向 FDA 相关产品的审核部门寻求解释和建议。所有的通讯都属于申请人-FDA 讨论的一部分, 并记录在案。

请求与 FDA 会面的时机 申请人越来越意识到与 FDA 直接会面的重要性, 递交的会议请求数量在不断增加。为了能让会议达到最佳效果, 申请人需要认识到会议是否成功的标志是己方是否能及时获得与问题最相关的反馈。如果申请人提出未来的临床试验或法规途径等假设性的问题 FDA 只能给出泛泛的回答, 则浪费了询问更有针对性、更有价值问题的时间。例如, 新药临床试验前会议的主要目的是与 FDA 达成开始初次人体试验的共识, 则会议关注的焦点应该是非临床试验的充分程度、工艺制程信息和支持初次人体试验的科学依据。FDA 期望申请人提出产品研发计划, 然后对此计划给予认同或提出意见, 而不是向申请人建议具体的试验项目。因此, 对于申请人来说, 提出具有针对性的问题很重要。

了解申请与准备 FDA 会议的步骤 申请人可以从

多个方面获得有关会议申请和准备的培训资料。第一步是确定 FDA 内的特定产品审核部门。FDA 内部根据疾病和产品分成不同的部门, 每个部门的联系方式以及联系人均可在 FDA 的网站上找到 (www.fda.gov)。万一无法确定最合适的部门, 申请人可以联系不同部门并要求其提供协助。FDA 人员通常很乐意帮助申请人确定正确的联络部门。尽早确定审核部门, 可以避免在申请会议中不必要的延迟。之后, 确定的这个部门将在整个产品生命周期 (life-cycle) 中负责一切产品注册审批事宜, 所有会议申请或注册资料都将送到同一个部门。

如前文所述, 最初的会议要求应该包括充足的信息让 FDA 判断会议的必要性。此外, 申请人还可在申请文件中提出需要讨论的特定问题、与会的 FDA 专家 (如: 毒理学家、临床医学专家及化学家等) 和己方与会的专家。FDA 一般在 2 ~ 4 wk 内答复。如果会议申请没有获得批准, FDA 会详细说明原因。如果申请获得批准, 那么申请人还将得到新药临床试验编号及 FDA 指派的药政项目经理的联络方式。而此药政项目经理将是此后与 FDA 沟通交流的主要窗口。

在会议举行前 4 wk, 申请人还要向 FDA 递交新药临床试验前会议资料 (pre-IND meeting information package)。资料中应该含有制程工艺、临床前试验总结 (不需要完全报告)、科学文献回顾、重要参考文献、规划的其他非临床试验项目、规划的临床试验项目和试验方案大纲 (详细的试验方案不必须提供) 以及欲讨论的问题列表。

在会议举行前 1 wk, FDA 会先举行内部会议研究新药临床试验前会议资料, 并且给出预先的评论。这些评论基于申请人的特定问题、递交的资料和目前科学的认知水平, 在会议前转发给申请人, 帮助申请人更好地准备会议。FDA 建议申请人仔细阅读这些评论, 准备后续回复, 并基于同样的资料准备在正式会议上讨论的重点。

申请人要针对不同会议做不同的充分准备。准备应该包括 2 部分: 产品科学依据和与 FDA 沟通渠道。在收到 FDA 预先的评论后, 申请人要做最后的回顾和会前培训: 模拟讨论、分配任务、选择团队领袖、预计 FDA 的期望与己方的妥协方案等。根据 FDA 预先评论的内容, 申请人可以更换己方与会人员。通常来说, 申请人方包括决策者 (首席执行官及首席科学家等)、专项专家 (毒

理学家及工艺工程师)、医学专家(医学顾问)和药政专员。尽量根据FDA的与会专家决定己方与会人员,这样有利于展开具有针对性的科学讨论。

FDA的会议 与FDA进行的会议一般持续60 min, FDA不会给予额外的时间,除非会议由多个不同FDA部门参加。例如:产品是治疗癌症的生物制品,那么与会人员会来自药品评价与研究中心(Center for Drug Evaluation & Research, CDER)和生物制品评价和研究中心(Center for Biologics Evaluation & Research, CBER)。参加会议的FDA人员会包括申请人要求的和非要求的专家。双方的讨论由团队领袖引导,在需要的时候不同领域的专家会参与讨论。审核部门的主任或其任命人也会参加会议。FDA的药政项目经理,负责记录正式的会议纪要。

建议在会议后,申请人将己方记录的会议纪要发送给FDA的药政项目经理,把这部份资料编入正式的会议纪要。理想状态下,申请人应该在会后2~4 d内发出己方的会议纪要。FDA会将正式的会议纪要、会上讨论问题的总结和行动方案在30 d内发给申请人。对会议纪要的纠正、后续评论和进一步澄清可以在收到纪要后的任何时候通知药政项目经理。

与FDA的例会增加新药申请审批的成功率 在2002年至2007年,由独立调研公司Booz Allen Hamilton进行的调查显示,申请人与FDA之间的会议数量与新药批准的成功率成正比,双方的各种形式的良好沟通提升了第一轮批准的概率。调查报告指出,一次成功的申请平均包含25次双方的交流。另外一个重要因素是申请人对FDA的反馈,申请人积极地响应FDA建议往往获得成功。当然,产品越是复杂,需要的讨论也越多。大多

数注册申请文件中的问题可以在申请前和与FDA的交流中相对容易地解决。调查报告还指出,在注册申请时未解决的问题多半是由于申请人没有向FDA提出正确的问题。

结语 与FDA的会议毋庸置疑是申请人增加产品批准上市成功率最有效的工具。成功的秘诀是在整个产品的研发步骤中积极地与FDA进行讨论。FDA人员也许审核过类似的产品申请,因此他们对产品潜在的问题有独特的见解。虽然FDA不会与申请人讨论竞争对手或相似产品的机密信息,但是申请人会得益于FDA的经验避免潜在的研发陷阱。成功的关键是科学地思考问题,向FDA提出合适的问题和注意监管方关注的焦点。越来越多的申请人利用与FDA的会议审查己方的产品和评估审批标准。与FDA进行会议有利于产品研发,使审批过程更流畅。

[参考文献]

- [1] U. S. Food and Drug Administration. Prescription drug user fee act (PDUFA) of 1992[EB/OL]. (1992)[2010-01-02]. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAct/SignificantAmendmentsstotheFDCAct/ucm147983.htm>.
- [2] Center for drug evaluation and research (CDER) of U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: formal meetings between the FDA and sponsors or applicants[EB/OL]. (2009-05)[2010-01-02]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM153222.pdf>.
- [3] Booz Allen Hamilton Corporate. Independent evaluation of FDA's first cycle review performance-final report[EB/OL]. (2008-06)[2010-01-02]. <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm127982.pdf>.