

加拿大药品特别准入计划对我国同情用药制度的启示

任磊^{1a}, 葛其南², 舒丽芯^{1b*} (1.海军军医大学药学院, a.军队药材保障论证中心, b.军队药材供应管理教研室, 上海 200433; 2.上海市药学会, 上海 200040)

摘要: 目的 在新型冠状病毒肺炎患者没有特效药可用的背景下, 为完善我国同情用药制度提供国外可借鉴的经验。方法 通过文献研究等方法对加拿大特别准入计划的具体内容进行研究。结果 加拿大具有相对完善的制度体系, 值得我国借鉴。结论 结合我国具体国情, 从医师、政府、企业 3 个维度进行同情用药制度的完善。

关键词: 加拿大; 特别准入计划; 同情用药制度; 新型冠状病毒肺炎; 拓展性用药

中图分类号: R951 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2020)06-0659-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.004

引用本文: 任磊, 葛其南, 舒丽芯. 加拿大药品特别准入计划对我国同情用药制度的启示[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 659-663.

Enlightenment of Canada's Drug Special Access Program on China's Compassionate Use System

REN Lei^{1a}, GE Qinan², SHU Lixin^{1b*} (1.School of Pharmacy, Naval Medical University, a.Demonstration Center of Military Medical Supply, b.Department of Military Medical Supply Administration, Shanghai 200433, China; 2.Shanghai Pharmaceutical Association, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide foreign experience for the improvement of China's compassionate use system under the background that there is no specific medicine for patients with COVID-19. **METHODS** Studied the specific content of Canada's special access program through literature research methods and so on. **RESULTS** Canada has a relatively perfect system, which was worthy of our country's reference. **CONCLUSION** According to the specific national conditions of our country, compassionate use system should be improved from three dimensions: doctor, government and drug manufacturer.

KEYWORDS: Canada; special access program; compassionate use system; COVID-19; expanded access to investigational drug

药物临床试验是确证药物有效性和安全性的必经环节, 具有一定的严谨性和科学性^[1], 但由于各种原因对仍在临床试验研究阶段的药品出现临床需求。2017年10月8日, 我国发布《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》(厅字〔2017〕42号), 明确提到“支持拓展性临床试验”^[2]; 2017年12月20日, 原国家食品药品监督管理总局公布《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)》; 2019年12月1日新修订的《中华人民共和国药品管理法》正式实施, 第二十三条规定“对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病药物, 经医学观察可能获益, 并且符合伦理原则的, 经审查、知情同意后可以在开展临床试验的机构内用于其他病情相同的患者。”这是我国首次通过立法的形式确定了同情用药制度。

2019年12月, 在我国武汉地区开始出现新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 并随后在全国范围内出现了传播, 数万人感染, 截至目前, 没有疫苗或特效药, 也没有特异治疗方法, 患者面临重大生存危机。经我国国家药监部门正式批准, 于2020年2月6日在武汉的多家医院开始瑞德西韦三期临床试验。瑞德西韦在全球所有国家都还未被批准上市, 仍处于临床试验阶段。由于我国确定同情用药制度不久, 还有很多配套措施不完善, 无法保障每一位患者药品可及性, 因此, 我国同情用药制度亟待完善。目前大多学者对美国同情用药制度进行研究, 与美国相比, 加拿大同情用药制度在制度名称、适用条件、申请类型、申请流程等环节都存在一定差别。本文对加拿大同情用药制度进行研究分析, 以对我国同情用药制度体系的完善提供更多思路与借鉴。

基金项目: 后勤科研课题(BWS13B099); 后勤科研重点课题(BWS17J020)

作者简介: 任磊, 男, 硕士, 助教 Tel: (021)81871325 E-mail: cpurenlei@163.com *通信作者: 舒丽芯, 女, 博士, 副教授 Tel: (021)81871320 E-mail: lukyshu@sina.com

1 制度确立及法律渊源

同情用药(compassionate use), 又称同情给药。加拿大的同情给药是通过特别准入计划(special access program, SAP)途径实现的^[3]。加拿大《食品药品法》(R.S.,c.F-27,s.12.)中规定了卫生部部长可以在医疗紧急情况下允许销售未经批准的药品。1966年, 通过修订《食品药品条例》, 允许出售未经批准的药品用于医疗紧急情况, 称为紧急药物发放计划, 这也是 SAP 的前身。20世纪90年代, 更名为 SAP。

现行加拿大《食品药品条例》C.08.010 和 C.08.011 部分从法规层面对“紧急治疗新药的销售”做出了更为详细的规定: 卫生部部长可签发授权书, 销售部分新药, 被授权医师在紧急治疗中可使用该药品, 但是要求医师提供该药品的安全性、有效性相关资料及其他需要的资料; 同时还规定了不良反应报告义务。根据《食品药品条例》, 发布了《药品特别准入计划指南》(以下简称《指南》), 并于2013年进行修订, 作为行业的指导文件, 没有法律效力, 可以灵活处理^[4]。《指南》为未上市的药品通过 SAP 提供指导, 并对药品 SAP 的任务、目的和范围、申请流程等做出规定。

2 定义及目的

SAP 的设定并不是为了提倡或鼓励患者可以更早使用药品, 也不是为了更好地研发药品, 更不是为了生产企业规避临床试验或药品审评^[5]。SAP 是在治疗患有严重或危及生命疾病的患者时, 传统的治疗方案不能治愈或不适用或不能获得, 同时患者又不能参加临床试验获得药品治疗, 为患者的临床医师提供未上市的药品以供患者使用。通过 SAP 可以授权药品生产企业销售在加拿大尚未获得上市批件, 无法正常销售或分销的药品。《指南》中提到, SAP 不限制于治疗疾病, 对诊断或预防严重或危及生命的疾病也同样适用。

3 申请流程

加拿大 SAP 的实施流程主要分为计划的申请、处理及审评、计划的执行3个阶段。3个阶段分别以医师、SAP、生产企业为主, 但又不是孤立存在, 三者以保障患者生命健康, 获得药品治疗为基本原则, 在每个阶段医师、SAP、生产企业、患者4个主体相互联系共同构成 SAP 实施机制, 见图1。

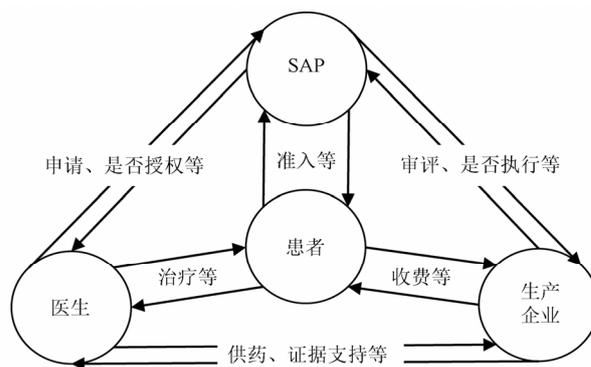


图1 加拿大特别准入计划各主体相互关系图

Fig. 1 Subjects interrelation diagram of Special Access Program

3.1 计划的申请

3.1.1 患者疾病的判断 SAP 针对的是严重或危及生命的疾病。加拿大卫生部认为, 情况是否“严重”需要医师进行合理评判。比如生存、日常功能或如果不及时治疗病情将从较轻发展为较严重等都将作为评估是否“严重”的因素, 比如艾滋病、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、心绞痛、心力衰竭、肿瘤以及其他疾病都在申请范围之内。

3.1.2 药品排除 大多数药品用于需要短期治疗的严重或危及生命的急性疾病; 对于慢性疾病, 每项请求可考虑最多给予相当于6个月供应的数量。药品包括化学制剂、生化药品和放射性药品, 兽用产品、医疗器械、部分被管制的药品、可卡因及其他的所有盐类或含有可卡因的产品或化合物、医用大麻及原料药等不在 SAP 的授权范围内, 但可以通过其他项目提出要求, 比如兽用产品可通过紧急药物使用项目进行申请使用。

3.1.3 表格填写及提交 当医师决定要对某种药品进行 SAP 申请时, 可以使用特别准入请求(special access request, SAR)表单提交相应的请求, 该表单需要到卫生部网站下载, 对于首次申请加入 SAP 有2种表格可以选择: 表单 A 用于请求1个或多个患者需要立即使用或预期在短期内使用某种药品; 表单 B 用于患者出现医疗紧急情况, 需要预备未来使用, 提交时一并说明理由。每个表单包含5个部分(见表1), 医师完成相应表单后, 通过传真的形式进行提交(该表单申请只能由医师进行提交), 提交的表单需要留下联系方式。

3.1.4 医师职责 在 SAP 的医师仅指, 根据某省或某地区的法律可以对患者开具处方, 根据《食品药品条例》可以在某省进行执业的医师个人, 但不排除其他省在符合法律的前提下的执业医师个人。

表 1 特别准入请求表单 A 和 B 基本内容

Tab. 1 Basic content of special access request form A and B

内容	表单 A	表单 B
第一部分	医师基本信息	
第二部分	药品及生产企业信息	
第三部分	患者信息	患者-药品跟踪信息
第四部分	临床理论	
第五部分	医师资格认证	

医师在 SAP 的各个环节发挥重要作用, 在提出计划请求之前, 需要向患者提供有关该药的潜在风险和收益以及可替代治疗方法的信息, 并寻求患者的知情同意。医师除了负责代表患者提出请求之外, 还需确保药品处方在医学文献(通常≤10 年)或生产企业提供的证明得到证据支持、提供包括药品不良反应等在内的关于药品使用结果的报告、对使用的药品数量统计并保持详细的使用记录, 并建议将所有记录保存 25 年。

3.2 处理及审评

3.2.1 请求处理 SAP 在收到 SAR 后, 将对其进行筛选和审查, 比如表格信息是否完整等。处理的时间原则上在收到请求后的 24 h 内, 如果药品是新申请加入 SAP, 处理时间可能会相对延长, 但仍会尽力在 24 h 内与医师联系进行讨论。为确保更加紧急的事项可以优先处理, SAP 采用分类处理系统, 例如: 对血液制品和某些抗菌药物申请被优先考虑。

3.2.2 材料审评 SAP 在请求处理之后, 符合要求将会对提交的材料进行审评。审评的 6 个风险标准包括: 产品的已知风险、营销方案、生产标准、生产企业提供的产品信息、药品研究阶段信息、在该情况下使用药品的证据。

审评职责。SAP 在审评中的职责除了对提交的药品相关材料进行审评, 还包括: ①在批准 SAP 之前, 应考虑或尝试已上市药物是否可以替代; ②考虑是否可以通过参加临床试验获得未经授权的药物而不是通过 SAP; ③鼓励生产企业、医师

和 SAP 之间药品相关信息相互交换; ④监控该药品的相关问题; ⑤协调与生产企业公布该药品的相关信息, 为医师提供药品的新信息; ⑥与生产企业合作, 收集和记录有关药品的研究和监管信息; ⑦确保医师能够获得关于该药品的最新和相关信息。

审评要点。在审评过程中要重点关注: ①疾病的严重性; ②患者临床情况; ③其他治疗方法是否尝试过或被排除; ④是否有该药物使用经验; ⑤要求提供的数据信息(紧急治疗的质量和相关性数据; 可作为证据的相关材料, 比如药品申请注册地监管部门提供的处方信息及包装说明、随机对照试验文献综述、非随机对照试验文献综述、系列病例和单病例文献、未发表的报告); ⑥可能其他数据(例如医师提供的药品作用机制); ⑦SAP 可用的数据(医学文献、治疗指南、研究者手册、从生产企业获得的信息、临床试验报告、与相关专家的咨询、其他国家地区关于该药的监管或发展等); ⑧临床试验的可行性。

3.2.3 审评结果 根据审评的具体情况, 如果有问题也可以与医师进行电话联系, 讨论之后作出决定, 最终会给出“同意授权、补充材料、取消授权、同意撤回、否决申请” 5 种审评结果。如果 SAR 审核通过同意授权, 则会通过传真的形式将授权委托书发送给生产企业, 并将授权书副本交给医师; 如果 SAR 没有审核通过, 也将审评的信息通过传真发送给医师, 同时做出解释说明, 见图 2。授权书中需要明确“能向其出售新药的医师姓名、能销售新药的紧急治疗情形、为应对紧急治疗而向医师出售的新药数量”。实际销售的数量不得大于授权书中规定的数量, 同时该药品不受《食品药品条例》监管。

3.3 计划的执行

当药品通过 SAP 之后, 生产企业会收到可以销售该药品的授权书, 但并不会强迫生产企业进行该药品的销售, 这不是生产企业的义务性行为, 生产企业经过自身考虑后, 决定是否进行该药品的销售。如果决定销售, 药品生产企业只能将该药品直接提供给医师(不经过 SAP), 送到被授权使用药品的医师办公室、住院药房、放射药厂或血库。销售过程中, 为确保药品的使用符合最新的

要求, 需要向申请的医师提供所有的药品信息, 生产企业可以限制药品的销售数量, 也可以要求患者的进一步信息, 或提供药物的使用协议, 药品生产企业有权对药物的发放做出额外的某些限制或条件。

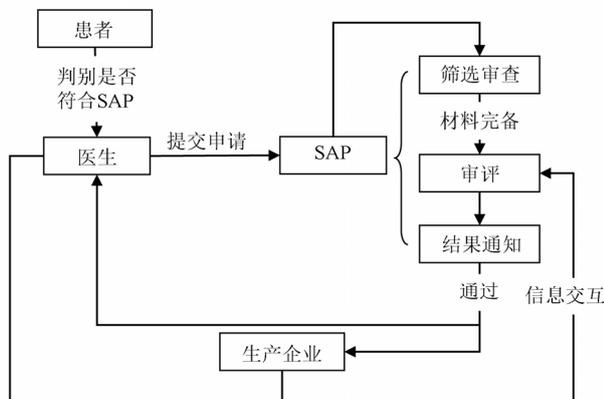


图2 特别准入计划工作流程简图
Fig. 2 Work procedure of Special Access Program

3.4 其他规定

3.4.1 广告宣传的规定 根据《食品药品法》第3条和《食品药品条例》第C.08.002条的规定, 除能够证明药品的安全性、有效性, 或者存在其他情形外, 任何人不得销售或宣传一种新药。由于通过SAP的药品尚未上市, 其安全性存在不可估计, 因此规定通过SAP的药品不得发布药品广告。

3.4.2 药品费用相关规定 对于通过SAP的药品, 允许药品生产企业进行收费, 收费的具体价格可以咨询专利药品和价格审查委员会, 但是在实际情况下, 大多数生产企业都是免费提供药品供患者使用。当生产企业进行药品收费, 费用由医院、公共或私人医疗保险计划承担, 在某些情况下也会由患者或他们的家人直接承担。

3.4.3 药品不良反应监测 医师对药品使用的不良反应需要向SAP报告, 如果反应既不是致命的也不是危及生命的, 医师应在知晓该信息后15d内将任何严重的意外药物不良反应告知SAP, 如果反应是致命的或危及生命的, 则应在知晓该信息后7d内告知SAP。SAP审查并跟踪所有医师或生产企业提交的药品不良反应报告, 如果出现严重和未知的药品不良反应, SAP将与生产企业联系, 并建议对现有的药品信息进行相应的更新。

在发生严重和未知的药品不良反应时, SAP也可以联系医师。

4 启示与建议

通过对加拿大药品SAP的研究分析, 可以发现整个项目申请执行过程中医师、政府、药品生产企业三方主体皆发挥了重要作用, 根据我国的具体国情从3个维度分别提出建议。

4.1 发挥医师在制度中主导作用

由于医师的专业特殊性, 直接与患者接触, 可以较早获得患者的用药需求, 在医疗救治中发挥不可替代的作用。在加拿大SAP中, 患者能否接受同情用药是由医师进行提交申请, 并在整个过程中保持与SAP和药品生产企业的动态联系。我国《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)》中, 注册申请人主要是指药品的生产企业, 建议我国在后期修订时申请主体除了药品生产企业还可同时明确医师个人或群体, 区别于加拿大规定的医师个人, 例如此次新型冠状病毒肺炎事件等群体事件可由多名医师共同申请。鉴于医师在同情用药制度的重要作用, 建议加强对医师进行药品研发动态的宣传, 较早掌握药品的临床作用以供患者的特殊需求。

4.2 完善相关配套政策体系

我国确立同情用药制度时间较短, 有关经验相对不足, 相关配套措施有待完善。加拿大有相对完备的审评体系, 我国可依托现有的药品审评中心, 在其内部设立单独同情用药审评办公室, 负责全国同情用药申请的审查及审评。由于同情用药的药品尚在临床试验期, 安全性及有效性都存在一定不确定性, 加拿大SAP对项目中的药品不良反应监测都做了特别规定, 我国在同情用药制度完善中, 可依托现有的药品不良反应监测系统加强同情用药的不良反应监测, 建议同情用药的不良反应可越级上报。药品审评中心、药品评价中心(国家药品不良反应监测中心)等相关部门构建联动机制, 对于发现风险效益评估较低的同情用药项目, 应当及时停止, 建立同情用药退出机制。

4.3 保障生产企业权责统一

药品生产企业作为药品的供给方, 需要承担药品相关信息公开、不良反应监测、药品使用限

制说明等责任，但同时也应保障生产企业相关权利，不同于其他建立同情用药制度的国家，比如意大利要求参与同情使用的药品生产企业签署免费供应声明^[6]，加拿大赋予药品生产企业一定自主权，通过 SAP 审评拿到销售授权书，也可以决定不参与该项目，即便参加该项目，也拥有是否收费的自主决定权，收费的具体价格可以咨询专利药品和价格审查委员会。建议我国也可给予生产企业一定的自主定价权，为避免价格过高可建立医保部门与医药企业的谈判机制。既保障了药品生产企业的权益，鼓励创新，又保障了民众的用药权利，维护医药产业的健康发展。

REFERENCES

- [1] YANG M, CHENG G H. Quality management of each link in clinical trials of drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(15): 1967-1971.

- [2] 中共中央办公厅国务院办公厅. 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]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [3] 刘颖, 杨健, 宋文质. 同情给药及其实施程序初探[J]. 法制与社会, 2012(12): 62-64.
- [4] Government of Canada. Guidance document for industry and practitioners - special access programme for drugs [EB/OL]. [2020-02-27]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance-industry-practitioners-special-access-programme-drugs-health-canada-2008.html>.
- [5] Government of Canada. Special access programme-drugs [EB/OL]. [2020-02-27]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/special-access-programme-drugs-1.html>.
- [6] NICOLA M, MAURO M, STEFANIA P, et al. Six-year activity on approval of compassionate use of medicines by the Ethics Committee of the University Hospital of Bologna(Italy): Time to update rules and recommendations [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 73(4): 479-485.

收稿日期: 2020-02-29

(本文责编: 沈倩)