

仿制药质量和疗效一致性评价 合规工作介绍

汇报人：赵明

时间：2018.10.29



目录

CONTENTS

- 一 工作概述
- 二 工作情况
- 三 面临的问题
- 四 相关建议



目录

CONTENTS

- 一 工作概述
- 二 工作情况
- 三 面临的问题
- 四 相关建议

一、工作概述

- 合规含义
- 工作背景
- 工作依据

合规一词源于英语的compliance，原意是遵从、依从、遵守。

合规的含义有狭义和广义之分。

狭义：

广义：遵守法律法规，遵守企业伦理、内部规章，遵守社会道德规范、诚信，履行的社会责任等。

习近平总书记：四个最严



—习近平总书记在中共中央政治局第23次集体学习的讲话
(2015年5月)

2015年启动新一轮变革，出台多项措施，总体政策方向明确

国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号 2015年8月9日）

研发质量为核心、临床价值为导向

《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）

中央《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》（中央深改小组，2017年7月19日）

《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》（厅发〔2017〕42号 2017年10月08日）

总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（2017年第100号） 2017年08月25日

十一、国家食品药品监督管理总局药品审评中心设立**合规办公室**，协调有因检查、抽检以及审评等相关环节，提高检查、**检验和审评工作的质量和效率**，保证检查员和审评员按同一标准对申请一致性评价药物进行检查和审评。审评、检查、检验需按国家食品药品监督管理总局有关规定进行，并记入药品相关档案。审评、核查、检验工作人员需对相关结论负责。

工作依据

- ◆ 《中华人民共和国药品管理法》（2015年修订）；
最新修正案已于2018年10月26日首次提请十三届人大常务委员会第六次会议审议
- ◆ 《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2017年修订）
- ◆ 《药品注册管理办法》（2007年修订）；
2018年底前将公开征求意见稿
- ◆ 《药品注册现场检查管理规定》（国食药监注〔2008〕255号）
2018年4月启动评估与修订，11月将公开征求意见
- ◆ 各种质量管理规范
- ◆ 各种技术指导原则
- ◆ 等药品法律法规标准...

总局关于调整药品注册受理工作的公告（2017年第134号）

2017年11月07日

六、现场核查及注册检验

集中受理实施后，国家食品药品监督管理总局新受理的药品注册申请，根据药品技术审评中的**需求**，由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心统一**组织**全国药品注册检查资源**实施**现场核查，并不再列入2015年7月以来国家食品药品监督管理总局开展的药物临床试验数据自查核查范围。需要进行注册检验的或核查中认为需要抽样检验的，由检查部门按规定抽取样品送**中国食品药品检定研究院或省级药品检验机构**检验。核查报告和检验报告等，仍按现行规定报送总局药审中心。

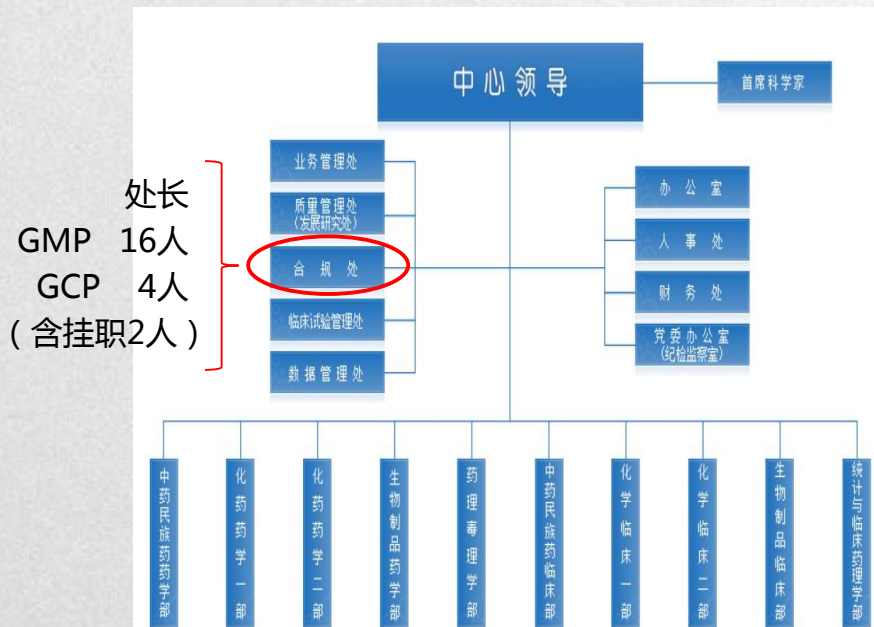


CONTENTS

- 一 工作概述
- 二 工作情况
- 三 面临的问题
- 四 相关建议

二、工作情况

- 人员概况
- 工作原则
- 主要内容
- 工作流程
- 工作开展
- 进展情况



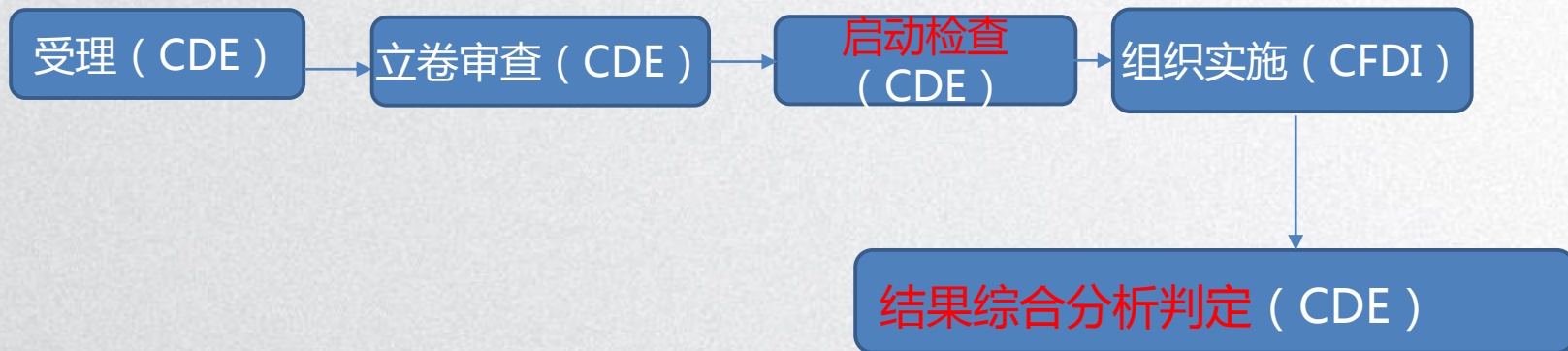
合规审查职责

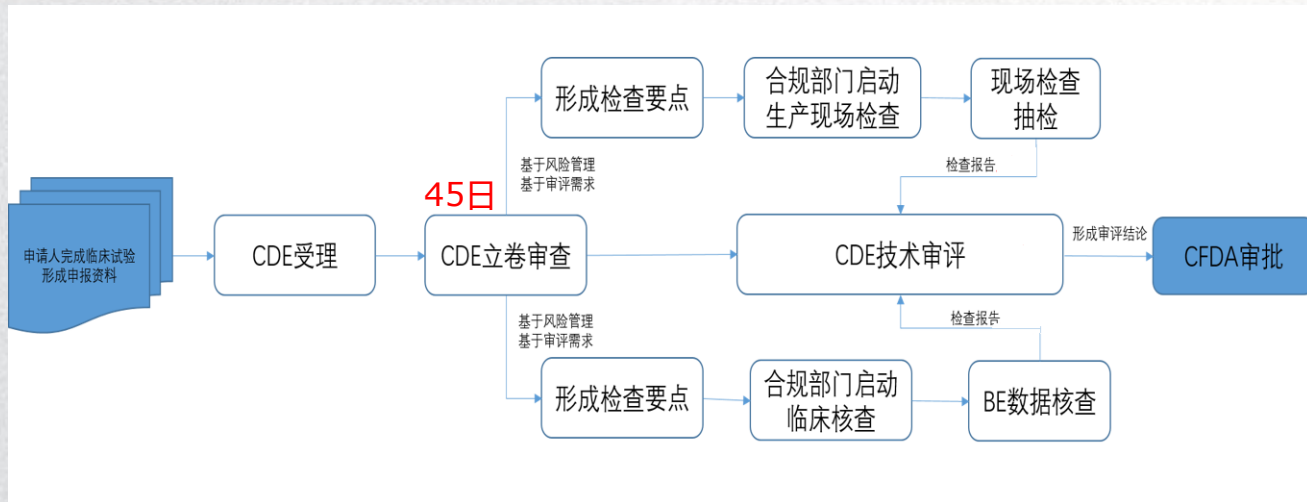
- 合规性审查体系建设
- 合规性审查指导原则
- 标准与检查要点
- 启动检查
- 组织、协调检查检验工作
- 检查结果的合规分析
- 其他

- 1、建立审评主导的药品注册技术体系，实现以审评为核心，现场检查、产品检验为技术支持的审评审批机制；
- 2、根据审评需要与风险管理要求启动检查检验，并随机抽取一定比例品种扩大覆盖面；
- 3、审评检查检验“并行”工作模式；
- 4、随到随审，并对需要检查的随审随查；
- 5、强化上市后监管（抽样等）

- ◆ 合规性审查指导原则：**草拟《检查检验的一般考虑》（内部）**
- ◆ 会同审评部门制定具体品种的检查要点
- ◆ 启动、协调检查检验工作
- ◆ 参与检查结果的综合分析分析判定
- ◆ 合规性审查管理体系建设方面：**受托修订《药品注册现场核查管理规定》**
- ◆ 探索建立不断提升工作质量和效率的工作程序和机制
- ◆ 其他

大流程：





关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（2017年第100号）

CDE为解决审评中发现的问题而提出检查检验，CFDI组织实施，检查检验报告需返回CDE后，由CDE依据检查检验情况综合判定

◆技术审评需要/为了解决审评中发现的问题

✓ 真实性

✓ 准确性

✓ 完整性

✓ 可溯源性问题等

Data Integrity,
数据可靠性/完整性

◆风险管理要求

✓ 合规审查、投诉举报等

◆随机抽取一定比例：将遵国家局的相关工作部署开展

◆临床审评：

- ✓ 复杂剂型（如脂质体、微球、部分长效或缓控释产品等）或特殊品种（治疗窗窄、高变异药物或具有复杂PK特征等）；
- ✓ 审评中发现问题需要结合现场检查结果综合判定的情形。

◆合规审查：

- ✓ I期临床试验研究室及分析测试单位未接受过检查机构检查的；
- ✓ 上次检查存在真实性问题的；
- ✓ 上次检查已超过三年的；
- ✓ 相关资料显示存在较大影响数据质量风险的；
- ✓ 存在证据要素较齐全的投诉举报的；

◆合规审查：

✓其他：

近3年内曾被国内外药品监管机构发布警告信、进口禁令或GCP违规，曾拒绝、逃避、拖延或者阻碍检查的研究机构涉及的品种，启动临床试验数据现场检查。

➤ 研制与生产现场

◆ 药学审评：

- ✓ 高风险产品；
- ✓ 审评中发现问题需要现场检查方能解决疑问的；
- ✓ 工艺/处方/设备/批量等变更后经审评认为通过申报资料无法判断申报品种可实现正常生产,必须结合现场检查结果综合判定的。

➤ 研制与生产现场

◆ 合规审查：

- ✓ 该产品生产线近三年未接受过检查机构检查的；
- ✓ 相关资料显示质量管理体系（设施设备、物料管理、生产管理、质量控制、产品放行、产品召回、数据可靠性等）存在较大影响产品质量风险的情形；
- ✓ 存在证据要素较齐全的投诉举报；

- ✓ 为评估质量标准中检验方法的可靠性、科学性，需进行标准（方法学）复核的；
- ✓ 在审评/检查中发现数据真实性、可靠性存疑的或存在投诉举报情形的；
- ✓ 豁免生物等效性试验，基于风险管理需要，需与参比制剂进行溶出曲线比对的；

必要时，可同时抽取临床研究机构的样品与药学现场的样品进行比对。

- ◆ 提出关注点，检查内容**包括但不局限于关注点**
 - ◆ 派审评人员、合规人员参加
 - 省局观察员
- 必要时，党办观察员

总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则等4个指导原则的通告（2017年第77号）

附件：

- 1.仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则
- 2.仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则
- 3.仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则
- 4.仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则

关注：CDE提交的检查关注点

◆ 《关于请企业在仿制药一致性评价品种受理时提交现场检查有关信息的函》

- 附件1：仿制药质量和疗效一致性评价品种研制情况信息表
- 附件2：仿制药质量和疗效一致性评价品种生产情况信息表
- 附件3：仿制药质量和疗效一致性评价现场主文件清单
- 附件4：仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查申报表

◆加强沟通交流

- 开通了合规一般性技术问题咨询通道
- 积极协调省所进行样品检验
- 百问百答
- 其他

◆制定检查关注点模板

截至2018年10月19日，已受理一致性评价申请447件（177个品种），其中289品种申请181件（64个品种）。已完成九批现场检查，正在进行第十批现场检查。检查共涉及109个品种、131个受理号、76家企业。

前九批检查共对72个品种（91个受理号）进行了抽样，其中18个品种检验报告已到达CDE，其余品种抽样样品仍在企业封存。

检查情况	品种数	受理号数	企业数
第一批	7	9	6
第二批	8	9	7
第三批	8	11	8
第四批	10	15	10
第五批	11	12	11
第六批	9	9	9
第七批	12	13	12
第八批	18	24	14
第九批	14	14	13
第十批	15	18	14
合计	109	131	76

检查情况	品种数	受理号数
第一批	7	9
第二批	7	8
第三批	8	11
第四批	7	10
第五批	10	13
第六批	6	6
第七批	8	9
第八批	11	17
第九批	12	12
第十批	12	15
合计	88	110

检查情况	品种数	受理号数
第一批	5	5
第二批	6	7
第三批	8	11
第四批	8	13
第五批	10	11
第六批	6	6
第七批	7	8
第八批	14	18
第九批	7	7
第十批	7	7
合计	78	93

目 录

CONTENTS

- 一 工作概述
- 二 工作情况
- 三 面临的问题**
- 四 相关建议

- **合规认识待提高**
- **相关制度体系待完善**
- **需深化审评需要与风险管理的认知**
- **沟通协调有待强化**
- **境外数据检查待明确**
- **检查效率待提升**

◆ 合规的认识

- 陌生？熟悉？
- 仅仅是检查检验？
- 企业主体责任的落实！

◆ 合规相关制度体系亟待完善

- 法律、法规、规定、技术指南
- 工作机制和程序
- 合规处理机制和程序
- ✓ 申请人、研究者、机构、CRO、监管者

◆需深化审评需要与风险管理的认知

- 审评疑问的细化、区分
- 如何选择补充资料、沟通交流与现场检查方式
- 如何掌握并科学评估风险因素
- 如何把握启动检查的科学化、规范化

◆沟通协调尚待进一步强化

➤ 与检查检验机构之间：

✓ 时限

✓ 优化工作程序和机制

➤ 与省局：相关合规信息的收集、整改情况的核实等

➤ 与申请人、CRO：申请推迟检查

◆申请人现场检查准备工作不充分

◆ 境外数据检查

- 外事制度限制
- 审评审批时限限制

◆ 申请资料撰写整理过程中，表述不当、逻辑不严谨，容易产生审评疑问，导致启动本不必要的检查

◆ 检查关注点的针对性、精准性

- ◆ **法律法规体系的建立和完善**
- ◆ **合规性制度原则的制度**
- ◆ **加强沟通交流，充分利用已开通的合规一般性技术问题咨询通道。**
- ◆ **进一步推动企业主体责任的落实。**

目 录

CONTENTS

- 一 工作概述
- 二 工作情况
- 三 面临的问题
- 四 相关建议**

四、建议

- 申请人应充分发挥主体责任人的作用。
- 应遵守法律、法规、标准和规范，确保申报资料的数据可靠性。
- 可随时接受检查检验。
- 提前做好各项准备，包括受理环节提交现场检查信息表等、检查所需资料等。
- 协调好相关研发单位、机构接受检查，如：研发地点、分析测试地点、联系人、电话等。



衷心感谢您的支持和理解！
zhaom@cde.org.cn