

从世界卫生组织资格预审清单中撤除抗逆转录病毒药物

为监督管理机构、国家艾滋病项目、医生和患者提供的信息和指导

2004年11月11日

基本药物和药品政策部；HIV/AIDS部

印度兰伯西实验有限公司 (Ranbaxy Laboratories Limited India) 已通知 WHO, 主动撤回其在 WHO 资格预审清单中的所有抗逆转录病毒制品(包括正在接受评估的产品卷宗和所有资格预审清单中的产品)。该公司之所以采取这一行动, 是因为他们发现与这些产品的生物等效性检验有关的证据资料与原始药物之间存在不符之处(请点击文末所附的资格预审链接获得相关内容的新闻稿)

该公司主动撤回的 7 种资格预审清单中的药品是:

茚地那韦(Indinavir) 400 mg 胶囊, 起泡包装 (60 粒, 100 粒)

拉米呋啶 (Lamivudine) 150 mg 片剂, 起泡包装 (60 片, 100 片)

拉米呋啶/司他呋啶 (Lamivudine/Stavudine) 150 mg/40 mg 片剂, 铝板包装 (10 片), 每盒 60 片

拉米呋啶/司他呋啶 (Lamivudine/Stavudine) 150 mg/30 mg 片剂, 铝板包装 (10 片), 每盒 60 片

奈韦拉平 (Nevirapine) 200 mg 片剂, 起泡包装 (60 片, 100 片)

司他呋啶 (Stavudine) 30 mg 胶囊, 铝板包装 (10 粒), 每盒 60 粒

齐多呋啶 (Zidovudine) 300 mg 片剂, 起泡包装 (60 片, 100 片)

背景

Ranbaxy 公司这次是在今年 WHO 将该公司生产的另外 3 种抗逆转录病毒药品以及西普拉 (Cipla) 公司生产的 2 种抗逆转录病毒药品从资格预审清单中撤除之后主动提出撤回的。WHO 在对进行生物等效性研究的合同研究组织 (Contract Research Organizations, CROs) 检查时发现, 由 CROs 编写的原始结果报告和提交给 WHO 的结果报告之间存在严重的不一致, 而且他们不符合药品临床试验管理规范 (GCP) 和药品非临床研究质量管理规范 (GLP) 的国际指南的标准, 因而将上述药物从清单中撤除。

WHO 在将这些产品从资格预审清单中撤除之后, 向所有参与资格预审项目的 HIV/AIDS 药品生产厂商寄发了一封警告信 ([letter to all manufacturers](#))。在信中, WHO 敦促所有公司向 WHO 提交的资料必须是经过证实的, 并且要在符合药品临床试验管理规范 (GCP) 和药品

非临床研究质量管理规范（GLP）的地方进行生物等效性研究。

撤回这 7 种药品意味着什么？

WHO 资格预审产品清单包括经联合国相关组织评价和批准可进行采购的药品。但是，WHO 并不是一个超国家的管理部门。因此，WHO 的产品清单对各国并不具有任何法律约束力。在各个国家，负责批准公共卫生项目的医药产品上市和使用的是国家药品监督管理部门。WHO 使用的资格预审标准比许多国家所采用的标准更为严格。例如，并非所有国家都有法定要求对仿制药物要开展体内生物等效性研究；他们对于活性药物成分的质量也没有做出严格规定。

为了确定最佳的行动方案，国家管理部门、项目管理部门、处方医师和患者都应考虑以下问题：

- 上述被撤除的产品可能具有、也可能没有生物等效性；
- 抗逆转录病毒 (ARV) 治疗的中断会对患者构成严重威胁，从公共卫生的角度来看，也可能产生负面影响。

对国家药品监督管理部门的提示

附加说明

兰伯西公司发现与这 7 种产品的生物等效性有关的证据资料有矛盾之处，于是主动要求从清单中撤回。然而，这些产品确实符合其他的质量规定，如活性药物成分的纯度、稳定性以及在高水平的制药厂里严格遵循药品生产质量管理规范（GMP）进行生产。

建议采取的行动

许多国家的药品监督管理部门在许可仿制药品进入市场之前并不要求制药公司提供生物等效性资料。这样就没有法律依据对上述被撤除的 7 种药品要求撤销其上市许可。而在需要生物等效性资料的国家，其药品监督管理部门应考虑采取以下一项或多项措施：

- (1) 如果这些药品是作为应急措施使用，则可暂时免除对生物等效性的要求，但应要求制药公司在 4 个月内提交新的生物等效性研究资料（如到期仍未提交，则考虑撤销其上市许可）；
- (2) 在取得最新的生物等效性研究资料证明之前，不得发放库存品使用；
- (3) 撤销产品的上市许可；

(4) 以最佳的方式向项目管理人员、处方医师和患者提供详尽的信息和建议，并在处理这种情况时不影响治疗计划的目标。

对项目管理人员的提示

附加说明

在某些国家，其药品监督管理部门并不要求制药公司提供生物等效性资料，因此也没有撤回这些产品的法定要求；即便是在这方面有要求的国家，药品监督管理部门也有可能（暂时）决定不撤回这些药品（见上文）。无论是在何种情况下，项目管理人员应尽可能地平衡以下矛盾：一方面是这些产品缺乏生物等效性证据而造成的危险；另一方面，如果没有替代药而中断治疗，也会使患者和公共卫生面临危险。

一般情况下，最适宜的应对措施是从其他供应商处获得经过资格预审的类似的抗逆转录病毒药物（ARVs）作为替代，当然前提是可以得到这类产品（见附录 1）。不过，我们不主张转而使用不在资格预审清单内的 ARVs，因为这些药物不但其生物等效性未经确认，而且在其他质量方面也没有得到 WHO 的证实。

建议采取的行动

- (1) 向国家药品监督管理部门咨询，确定最佳的行动方案。
- (2) 制订和实施沟通策略，以便与处方医师和患者交流。
- (3) 采取必要措施选用其他资格预审清单中的产品替代（见附录 1）。在这点上，可针对特定情况采取以下行动：
 - (a) **已有采购上述被撤除药品的计划，但尚未发出订单。**在这种情况下，不应订购上述被撤除的药品。应代之以订购其他资格预审清单中的产品，直至上述被撤除药品重新进入 WHO 资格预审清单。
 - (b) **已订购上述被撤除药品，并将在治疗项目中继续使用或扩大使用。**如上述产品的订单已发出但尚未到货，则应拒绝收货。在这种情况下，应订购其他资格预审清单中的产品。不过，如果不能立即找到其他供应商，且拒绝收货可能导致不能继续治疗或开始新的治疗方案，不给予治疗的危险性要大于给患者提供生物等效性尚未得到证实而在其他方面已通过资格预审的药品。在这种情况下，接受并使用上述被撤除产品也是有理由的。当然在订购后续产品时，必须使用资格预审清单中的产品。

对处方医师和患者的提示

患者原则上应停用上述被撤除药品，改用其他通过资格预审的产品（见附录 1）。但是，在许多情况下，很难立即找到通过资格预审的替代产品。在这种情况下，我们建议患者可以继续使用上述被撤除的药品，因为中断治疗的危险性要大于使用这些生物等效性尚未得到证实而在其他方面已通过资格预审的药品。不建议改用其他未经资格预审的产品，因其质量没有得到 WHO 的证明文件。

应告知患者：没有理由认为继续使用上述被撤除药品是危险的，而停止治疗或改用其他质量无保证的 ARVs 所造成的危险要大得多。

下一步工作

制药公司的下一步工作

兰伯西实验有限公司在先前提交给 WHO 的计划中指出，他们将在设定的期限内提交有关这些产品的新研究报告。首项研究预计在 2004 年 12 月完成。如果届时这些产品和实验室符合专门的要求，WHO 将把他们重新列入资格预审清单。

WHO 拟采取的步骤

- WHO 一经收到上述被撤除产品的最新研究报告，将安排开展资料评价和现场检查，如结果符合要求则将这些产品列入资格预审清单。

- 正如先前声明的那样，WHO 目前正在对所有其他的 CROs 进行检查，这些 CROs 一直为资格预审产品进行生物等效性研究，这项工作先从需要优先研发的药品开始做起。

- 此外，对于新的资格预审申请，WHO 已经提出要检查 CROs 和实验室是否符合药品临床试验管理规范（GCP）和药品非临床研究质量管理规范（GLP）的要求，并以之作为资格预审的一个先决条件。

- WHO 还启动了检查“活性药物成分”（原料药）的规划，开始工作的重点是抗逆转录病毒药物。

进一步的信息

如欲获得关于资格预审项目的信息，包括所有通过 WHO 资格预审的产品清单，可从如下网址获取：<http://mednet3.who.int/prequal/>

如欲获得进一步的信息，请联系：

技术和管理问题： André van Zyl, Scientist, Tel: +41 22 7913598, Mobile : +41 79 4755527; email: vanzyla@who.int

临床和治疗问题： Jos Perriens, Director AIDS Medicines and Diagnostics Service, HIV/AIDS Department, tel +41 22 79134456, Mobile +41 79 2173422; email: perriensj@who.int

媒体接待： Daniela Bagozzi, Communications Officer, Tel. +41 22 7914544, mobile: +41 79 4755490, email: <mailto:bagozzid@who.int>

附录 1:

可选择作为替代的通过资格预审的药物和供应商

茚地那韦 (Indinavir) 400 mg 胶囊 (Hetero), 条形复合膜包装 (10 粒), 瓶装 (90 粒)

拉米呋啶 (Lamivudine) 150 mg 片剂 (GSK), 瓶装 (60 片)

拉米呋啶 (Lamivudine) 150 mg 片剂 (Hetero), 起泡包装 (10 片), 瓶装 (60 片)

拉米呋啶 (Lamivudine) 150 mg 片剂 (Strides), 起泡包装 (10 片), 瓶装 (60 片)

奈韦拉平 (Nevirapine) 200 mg 片剂 (Cipla), 起泡包装 (10 片)

奈韦拉平 (Nevirapine) 200 mg 片剂 (Hetero), 起泡包装 (10 片), 瓶装 (60 片)

奈韦拉平 (Nevirapine) 200 mg 片剂 (Boehringer-Ingelheim), 起泡包装 (60 片)

司他呋啶 (Stavudine) 30 mg 胶囊 (Bristol Myers Squibb), 起泡包装 (56 粒), 瓶装 (60 粒)

司他呋啶 (Stavudine) 30 mg 胶囊 (Hetero), 起泡包装 (10 粒), 瓶装 (60 粒)

齐多呋啶 (Zidovudine) 300 mg 片剂 (Cipla), 起泡包装 (10 片)

齐多呋啶 (Zidovudine) 300 mg 片剂 (GSK), 起泡包装 (28 片, 60 片), bottle (28 片)

齐多呋啶 (Zidovudine) 300 mg 片剂 (Hetero), 起泡包装 (10 片), bottle (60 片)