

美国处方药付费法案的演变特点及对我国新药审评的启示

陈永法* 厉琴慧 伍琳

中国药科大学国际医药商学院 江苏南京 211198

【摘要】目的:为完善我国新药审评制度提供参考。方法:分析美国《处方药付费法案》各阶段侧重点、监管措施及实施成效,进而针对我国新药审评实际提出相关建议。结果:PDUFA 在显著缩短新药审评时间、改善研制效率、提高首轮审评通过率和助力极具创新性药物产出方面发挥了重要作用。结论:建议我国在确保药品安全有效前提下,通过加强新药研发指导、优化上市申请审评过程管理以及加快药品监管科学发展与应用等进一步完善新药审评制度。

【关键词】处方药付费法案;演变特点;新药审评

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2019.02.001

Evolutionary characteristics of the US's Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) and its implications to China's new drug review system

CHEN Yong-fa, LI Qin-hui, WU Lin

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 211198, China

【Abstract】 Objective: To provide references for China's new drug review system. Methods: This paper analyzes the focus and regulatory measures of PDUFA I to PDUFA VI policies and their performance, in order to put forward some suggestions regarding the status quo of new drugs review in China. Results: The PDUFA has played an important role in shortening the review time, improving R&D efficiency, enhancing first-cycle approval rate, and supporting the output of the most innovative drugs. Conclusion: This paper suggests that, under ensuring drug safety, China can still improve its new drug review system by strengthening R&D guidance, optimizing the review process management, and accelerating the scientific development and implementation of drug regulation policies.

【Key words】 Prescription Drug User Fee Act; Evolutionary characteristics; China's new drug review system

新药审评,即依照法定程序及相关要求,由申请人提出新药临床试验或新药上市申请,药品监督管理部门对拟上市药品的安全性、有效性及质量可控性进行综合评价的过程。实践证明,一国新药审评政策很大程度上会影响该国的药品创新及产业发展,良好的审评政策能有效推动产业创新发展、确保公众用药可及性。自国务院 2015 年发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》和 2017 年发布《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》以来,国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)已推出多项鼓励药品创新的改革措施,在消除申请积压、缩短审评时长上取得了良好成效。

但任何改革都不可能一蹴而就,如何进一步通过完善药品审评以充分激发产业创新活力仍是药品审评审批制度改革面临的重要任务。^[1]

针对美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)药品审评时间过长的问题,美国国会于 1992 年颁布《处方药付费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA),并规定根据药品审评状况变化每 5 年重新修订一次。目前该法案已经 5 次修订,每次修订在保留“加快药品审评”核心目标基础上,结合当时面临的主要问题进行调整与革新。PDUFA 由此发展为一部旨在加快新药审评、改善药品研制质量和效率、助力极具创新性药品产出、推动

* 基金项目:2015 年国家社会科学基金重大项目(15ZDB167);2015 年国家社会科学基金一般项目(15BZZ052)

作者简介:陈永法,男(1965 年—),教授,博士生导师,主要研究方向为国内外药事法规和药品评价。E-mail: cyf990@163.com

监管科学应用的综合性法案。PDUFA 的实施大幅提升了美国新药研发实力,其新活性物质(New Active Substances, NASs)全球占比从 1992 年的 16.2% 上升到了 2016 年的 66.7%。^[2] 研究 PDUFA 各阶段侧重点及相应监管措施,借鉴其在演变过程中革新 FDA 药品审评的经验,对进一步完善我国药品审评审批制度,助力医药产业转型升级与创新发展具有一定指导意义。

1 历期 PDUFA 侧重点分析

1.1 PDUFA I:增加审评资源并设立审评时限,消除申请积压

20 世纪 80 年代,美国政府因严重的财政赤字而削减对包括 FDA 在内的相关部门的财政拨款造成了 FDA 运营资金和审评资源的日益匮乏。^[3] 由此导致了审评时长居高不下、申请积压持续增加等问题,严重挫伤了企业的创新热情。为加快审评速度、重拾企业研发积极性,美国国会于 1992 年通过 PDUFA,授权 FDA 向企业收取审评费用作为国会拨款之补充以缓解审评资金匮乏。根据 PDUFA I 授权, FDA 聘用了大量审评人员并进行相关培训,配备或更新了信息技术设备等,确保整个审评活动有充沛的人力、物力支撑。同时, FDA 也设立了审评时限以接受申请人监督。对于在预防、诊断或治疗疾病上与已有药品相比有显著改善的新化学药物、生物制品申请和补充申请承诺在 6 个月内完成审评,其他药品申请则在 12 个月内完成审评。在 PDUFA I 支持下,截至 1994 年 11 月 30 日, FDA 将此前的 696 件积压减至 9 件^[4],提前实现了消除申请积压的目标。

1.2 PDUFA II:提供新药研发科学指导,改善研制质量和效率

在 PDUFA I 实施后期,多方利益相关者认为 FDA 不仅要履行评价药品安全有效的职责,还应协助申请人开展新药研发。^[5] 为此, FDA 为申请人提供了特殊研究方案(如致癌性、稳定性研究)评估服务,于接到方案后的 45 个工作日内以书面形式反馈评估意见和对相关问题的答复,以此帮助申请人减少盲目研究、提高方案设计的科学性与合理性。对于重大或复杂的科学技术问题, FDA 还会利用召开多类会议向申请人提供详尽指导。会议类型主要包括临床研究申请(Investigational new drug, IND)预备会, I 期、II 期临床结束会议等。鉴于 III 期临床试验

结果是决定药物能否上市的关键且该试验的失败率较高, FDA 强烈鼓励申请人申请 II 期临床结束会议,围绕即将实施的 III 期临床试验,对当前研究资料是否支持该试验开展、拟设计的 III 期临床试验方案是否科学合理等提供相关建议,以此尽可能降低失败风险。此外, FDA 还为治疗严重或威胁生命疾病的、初步显露出明显治疗优势的药物通过快速审评通道提供及时指导。

1.3 PDUFA III:改善上市申请审评管理,提高审评质量和效率

在 PDUFA II 实施后期, FDA 发现充沛的审评资源虽可缩短审评时长,但审评过程中诸多不确定因素会造成审评时间无法趋稳、药品首轮审评通过率降低的现象。^[5] 为此, FDA 制定了《良好审评管理原则和实践》(Good review management principles and practices, GRMPs),将审评流程划分为立卷审查、技术审评、专家咨询会和审评结论告知等阶段,细化每一阶段关键事项、明确相应完成时限和责任部门等,从而为审评部门履行法定职责提供行动指导。对于具体新药申请,审评部门首先通过立卷审查对申报材料的形式和内容进行完整性检查,对仅存在易纠正缺陷的申请于 74 个工作日内告知申请人以促使其及时改正,而对存在重大缺陷的申请则拒绝立卷,由此提高进入技术审评的申报材料质量、降低申报材料缺陷对审评效率的影响。其次,审评部门参照 GRMPs 对给予立卷的申请制定适宜的审评计划,明确关键审评事项的完成时间和相应的责任部门或人员。在进入技术审评后,审评部门会继续与申请人保持联系,及时告知有关缺陷、需补充的资料、拟议说明书意见等,使其能及早解决问题,尽可能提高首轮审评通过率。

1.4 PDUFA IV:提高审评过程中对药品安全的重视,降低患者用药风险

2004 年,美国默克制药公司在全球召回了有严重心血管副作用的罗非昔布。随后调查表明,该副作用很可能因 FDA 审评人员忽视了药物临床研究资料致使在审评中未被及时发现。^[6] 此事件促使公众强烈呼吁 FDA 加强对新药的安全性审查, PDUFA IV 由此提高了审评过程中对药品安全的重视。首先, FDA 扩充了药物安全性评价员、流行病学专家、风险管理专家等评价药品安全性的人员,以确保有充沛的人力资源对申请人提交的药品安全研究资料进行全方位审查。其次,考虑到药品名称的书写或发音

相似易引发用药错误风险, FDA 提高了对新药专有名称审查的重视, 如开发语音和拼字分析系统以识别拟议药品名称与已上市药品名是否有拼写或发音上的相似, 以此尽可能减少公众对药品名称的混淆。此外, 鉴于新药审评不能确保药品的绝对安全, FDA 还提高了申请人的药品风险管理责任, 对认为有可能产生严重不良反应的药品, 要求其提交风险评估与减缓策略(Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS), 对上市后药品的已知或潜在风险实施有效管理。

1.5 PDUFA V: 加强与申请人的沟通交流, 助力极具创新性药品产出

近年来, 新药研发复杂性的加剧致使开发出极具创新性的药品变得愈发困难。为提高公众在未满足医疗需求领域的用药可及性, FDA 通过加强与申请人在新药研发和审评中的沟通交流以将最新科技成果尽快转化为上市产品。^[5] 在新药研发阶段, FDA 通过突破性疗法通道为治疗严重疾病且初期临床证据显示具有潜在优势的新药提供密集式研发指导, 包括主动制定研发交流计划、进行多次正式和非正式沟通。除了在研发过程中强化与申报者的互动, FDA 又为新分子实体和原创性生物制品的上市申请增设审评中期交流会(Mid-Cycle communication, MCC)和后期会议(Late-Cycle meeting, LCM), 从而加强双方在审评中的交流。两类会议主要向申请人反馈最新审评进展、讨论审评中发现的任何重大问题, 以协助申请人有效解决复杂缺陷。此外, 为提高 FDA 与申请人的沟通效率, PDUFA V 在监管项目经理基础上新增了强化沟通小组(Enhanced Communication Team, ECT), 除了协助申请人与审评小组沟通交流外, 还向审评人员和申请人提供在互动过程中适宜做法的培训, 以增强互动效率和有效性。

1.6 PDUFA VI: 推动监管科学应用, 确保新药审评科学性

科学技术的飞速发展深刻改变了创新药品的研究思路和研制方法, 这给 FDA 对上市药品的安全性、有效性做出科学可靠的评价带来了严峻挑战。^[6] 为此, FDA 依靠监管科学来加强知识技能储备、改善审评决策工具(方法或标准), 确保能科学合理评价产品的相关性能。一方面, FDA 通过开发新的审评工具或方法以对新研发技术的评估做好充分准备。如鉴于越来越多的申请人开始采用复杂适应性(complex adaptive)、贝叶斯(Bayesian)等新兴临床试验设计开展药品研发, FDA 开发了相应的评价方法

以提高对此类设计的审查能力。另一方面, FDA 在审评过程中纳入了新证据以优化药品的风险效益评估。如考虑到传统临床试验因样本量有限、随访时间较短而无法获取更多实际临床诊疗证据, FDA 允许已上市药品的新适应症申请可用真实世界研究获取的数据作为对临床试验证据的补充。此外, FDA 还加大了标准数据(Standards Data)在审评中的使用, 从而更高效地评价研究数据的准确性和可靠性。

2 PDUFA 改善新药审评的实施效果

经过二十余年发展, PDUFA 在确保上市药品安全有效前提下, 在审评时长、研发效率、审评质量和极具创新性药品产出等方面产生了积极影响, 对于改善 FDA 新药审评工作、促进医药产业创新发展、保障公众用药可及的作用日益凸显。

2.1 新药审评时间显著缩短

药品审评时间是反映审评工作效率的一项重要指标, 也是 PDUFA 实施效果的直观体现。^[7] 1980—1992 年, FDA 的新药平均审评时间为 29 个月^[5], 此情况在 PDUFA 实施初期即逐渐好转。如图 1 所示^[8], PDUFA I—PDUFA II 期间, 审评人员、信息基础设施等审评资源的增加促使审评时间明显缩短, 1993—2002 年的新药审评中位时间为 15.5 个月, 相比 1980—1992 年下降近 50%。而自 PDUFA III 起, 除确保有充沛的审评资源, FDA 还对审评流程各环节进行严格的时限规定, 使审评活动更具组织性和预见性, 审评时间在进一步下降的同时逐渐趋于稳定——PDUFA III 之后的审评时间基本维持在 8~12 个月。由此可见, PDUFA 的实施有效加快了 FDA 的药品审评速度, 缩短了新药审评时间。

2.2 获研发指导新药的临床试验周期显著缩短

FDA 自 PDUFA II 起开始向申请人提供新药研发指导, 该项服务随着 PDUFA 的修订与更新而不断完善, 在推动研发活动顺利开展、缩短临床试验周期方面产生了良好影响。一项对 2008—2013 年批准的 184 个新药研发周期的统计显示, 与 FDA 开展 IND 预备会的药品临床试验周期比未开展的缩短约 1.4 年, 与 FDA 开展 I 期临床结束会议的药品临床试验周期比未开展的缩短约 1 年。^[9] 该效果在获特殊审评通道的新药上更为显著, 对 FDA 2016 年批准的新药临床试验周期统计发现, 突破性疗法新药的临床试验周期均值为 5.4 年, 快速通道新药为 6.9 年, 普

通新药接近 9 年^[10],这意味着 FDA 及时或密集式的研发指导有效地提高了新药研制效率。

2.3 新药首轮审评通过率稳步提升

FDA 自 PDUFA III 开始逐步重视审评流程的改善,通过对每一新药审评实施立卷审查、制定审评计划、在技术审评中及时告知申请人材料缺陷等以提高申报材料质量、规范审评程序、及早解决审评中出现的问题,有效促进了新药首轮审评通过率的提升。

如图 2 所示^[2],PDUFA I—PDUFA II 期间,由于未对审评流程实施有效管理,新药首轮审评通过率普遍较低,中位数为 30.5%。而 PDUFA III 期间的新药首轮审评通过率维持在 42%~52%之间,PDUFA IV 后期则高达 70%,PDUFA V 得益于在技术审评过程中增设了 MCC 和 LCM 会议,首轮通过率进一步提高并稳定至 75%左右。由此可见,新药首轮审评通过率随着审评流程的不断改善而得以显著提升。

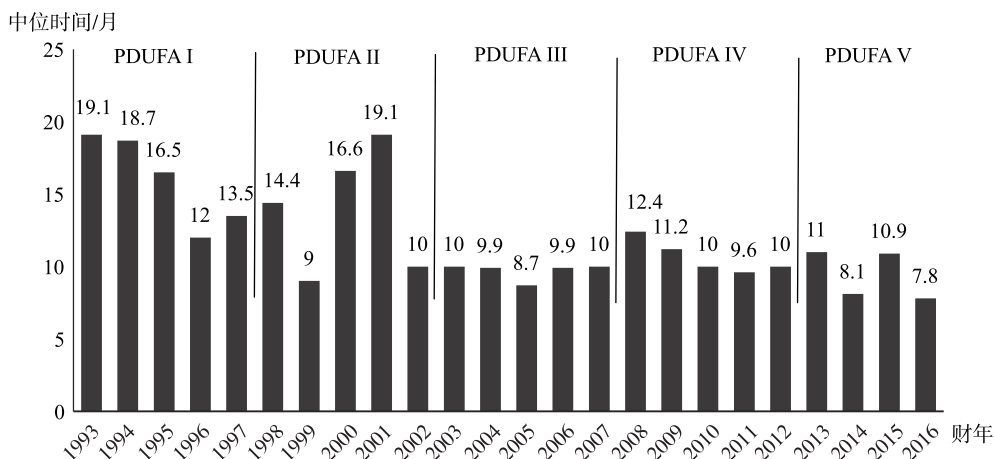


图 1 1993—2016 年 CDER NME NDAs/BLAs 审评中位时间

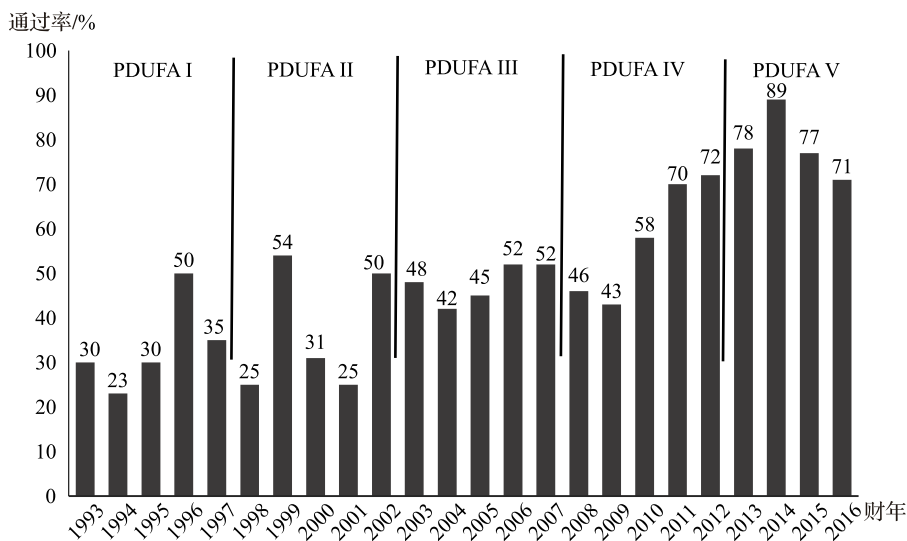


图 2 1993—2013 财年 CDER NME NDAs/BLAs 首轮审评通过率

2.4 极具创新性药品的产出有所改善

极具创新性药品在治疗严重威胁生命疾病、保障公众在未满足医疗需求领域的用药可及性方面发挥了重要作用。但新药研发的日趋复杂及研发成本的持续上升使此类药品的研制愈发困难。与 PDUFA 实施的前十年相比,后十年期间极具创新性药物的产出开始下降,1993—2001 年平均获批的含新分子

实体新药的数目为 31 个,而 2002—2011 年平均为 23 个。^[2]为提高此类药品的研制成功率,PDUFA V 在研发和审评两个阶段加强了与申请人的沟通交流,给予了更多行政协助,从而有效缓解了新分子实体产出减少的不利局面并提高了新药上市获批率。如图 3 所示,2012 年以来含新分子实体新药的上市申请数虽普遍低于 PDUFA 的后十年,但获批数量明

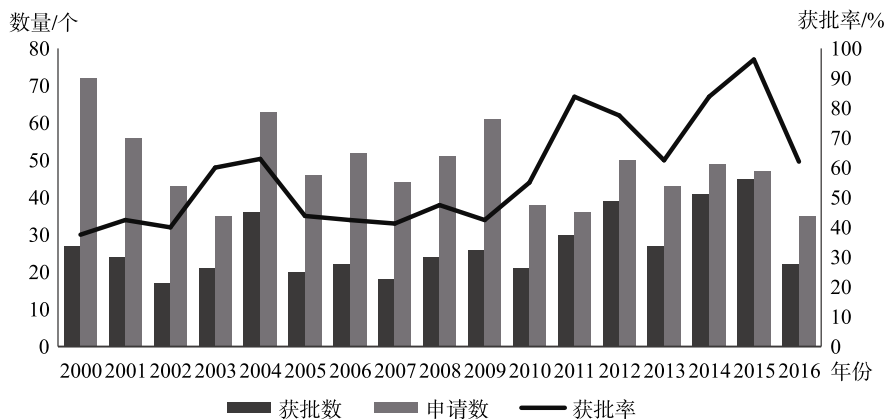


图3 2000—2016年CDER NME NDAs/BLAs获批情况

显增加,2012—2016年的平均获批数为35个^[2],可见极具创新性药品的产出得到了较好改善。

3 完善我国新药审评审批的建议

2017年10月国务院发布的《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》为我国后续审评审批制度改革做出了重要部署,也对鼓励产业创新提出了更高要求。PDUFA在革新FDA新药审评制度、激发产业创新活力、保障药品可及性的实践中显现出了良好成效。借鉴PDUFA演变过程中的监管思路与实践经验,结合我国药品审评审批制度改革实际,本文提出如下建议。

3.1 加强对新药研发的科学指导,加快创新药品产出

对新药研发提供科学指导是此次药品审评审批改革的重点。目前CDE向申请人提供研发指导的类型主要包括一般性技术问题咨询和重大技术问题会议交流。从实践来看,向企业以网络、电话、现场咨询等方式提供一般性技术指导服务较为普遍,而会议交流可获得性较低(2017年沟通交流会议总体召开率为38%^[11])。但对于创新药物研发而言,申请人更需要药监部门对关键性技术问题提供详细指导,以协助其克服研发困境,降低创新风险。

因此,建议提高交流会议的可获得率,利用审评专家专业优势向更多申请人提供重大技术问题解决思路或建议。同时可借鉴FDA向申请人提供特殊研究方案评估服务,帮助其减少盲目研究与不必要的资源浪费、提高方案设计的科学合理性。此外,鉴于CDE向申请人提供的指导以申请人发起为主^[12],建议对具有重大临床价值、开发难度极大、初步显示明显治疗优势的新药,审评部门在审评资源充沛的基

础上也可借鉴FDA做法主动与申请人制定新药研发沟通计划,通过提供及时、密切的指导来提高药品研制成功率。

3.2 优化新药上市申请审评过程管理,提高审评质量与效率

新药技术审评工作涉及多个任务、环节与责任部门,是一项较为复杂的工程,因此有必要对审评过程实施管理以确保审评质量与效率。目前CDE已颁布了许多指导药品审评工作的规范性文件,但总体而言,我国的药品审评质量管理体系还不完善,审评过程中部分环节仍缺乏明确细致的技术审评指导文件对审评工作提供规范指导。^[13]同时,审评部门在技术审评过程中与申请人的互动较为有限^[14],这在一定程度上也会阻碍审评活动的进一步推进。

建议参考FDA做法,一方面尽快构建一套系统完善的药品审评质量管理体系,对技术审评各个环节中相关人员的法定职责、工作流程、技术标准等做出明确具体的规定,从而为审评工作提供统一规范的行动指南。另一方面,提高申请人在审评过程中的参与度,通过电话、邮件等及时告知申请人申报材料缺陷,促进双方对某一事项的理解;鉴于极具创新性药品研发难度较大,审评中难免会发现复杂缺陷,可定期对此类药品的审评情况开展交流会议,针对性讨论审评中发现的问题,协助申请人解决重大缺陷,提高首轮审评通过率。

3.3 在加快审评速度的同时提高对新药安全的重视,降低药品安全风险

保障上市药品安全是新药审评的首要任务。在PDUFA实施历程中,曾存在FDA为加快审评速度而

无法对药品的安全性进行深度审查的现象,致使药品由于安全隐患而被召回的比例增加,影响了FDA的公信力和权威性。^[15]我国应以此为鉴,在缩短新药审评时间的同时不可降低药品的安全性标准,始终要将安全性指标放在首位。此外,鉴于我国存在部分医药企业缺乏上市后药品安全监测主动性、药品安全监管部门之间联系不紧密等现象^[16],建议提高企业药品安全风险责任,如要求将上市后药品风险管理计划作为新药上市获批的一部分,并按时提交风险管理实施结果以督促企业积极落实该计划。与此同时,审评部门可加强与相关部门合作,如将药品上市前关注的安全问题、安全性评价等交流共享,以提高有关部门对上市后药品安全监管的针对性和效率。

3.4 加快药品监管科学的发展与应用,确保审评决策科学性

监管科学是近十几年逐步发展形成的前沿学科,它在药品的全生命周期监管中具有十分重要的科学意义和应用价值。该学科在我国还处于起步阶段,有关部门更多停留在“科学监管”的理念层面^[6]。随着我国医药产业的优化升级与创新药品研发实力的逐步增强,势必会有越来越多的申请人采用新兴科学技术开展新药研发活动,这难免会给审评部门对相关产品的安全性、有效性做出科学可靠的评价带来一定挑战。

为确保创新药物审评决策的科学性,建议我国加强对监管科学的重视,提高其在药品审评中的应用。如有关部门可进一步加强新药审评工作所需的理论知识和实践技能学习,提高自身理论水平和科研素质;结合我国医药产业发展实际,依靠监管科学探索开发评价药品安全性、有效性和质量的新工具(方法或标准),在确保对申请人提交的产品相关性能做出科学评价的同时,也能增强对行业新药研发的合理引导。

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参 考 文 献

[1] 人民网. 我国药品审评审批制度改革再提速[EB/OL]. [2018-04-08]. <http://politics.people.com.cn/n1/2018/0408/c1001-29910568.html>

[2] Patrick F. CDER New Drugs Program: 2017 Update [EB/OL]. (2017-12-05)[2018-05-03]. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproduct->

[sandtobacco/cder/ucm587690.pdf](http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm587690.pdf)

[3] Woodcock J. PDUFA Lays the Foundation; Launching Into the Era of User Fee Acts[EB/OL]. (2018-02-01)[2018-03-03]. <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/forgshistory/evolvingpowers/ucm593391.htm>

[4] Kessler D A. Remarks by the Commissioner of Food and Drugs [J]. Food & Drug Law Journal, 1995, 50(2): 327-334.

[5] Amanda K. The Prescription Drug User Fee Act: History and Reauthorization Issues for2012[EB/OL]. (2011-12-21) [2018-05-03]. <https://www.heritage.org/health-care-reform/report/the-prescription-drug-user-fee-act-history-and-reauthorization->

[6] 刘昌孝,程翼宇,范晓辉. 转化研究:从监管科学到科学监管的药物监管科学的发展[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 385-391.

[7] 董江萍,刘璐,张象麟. 中美两国药品注册工作时限管理的比较[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(1): 4-7.

[8] John K. Jenkins, M. D. CDER New Drug Review: 2016 Update[EB/OL]. (2016-12-14)[2018-05-03]. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm533192.pdf>

[9] Margaret A, Hamburg M D. Continuing America's Leadership in Medical Innovation for Patients[EB/OL]. (2015-03-10)[2018-05-03]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm437481.htm>

[10] 丁锦希,李苏菊,李鹏辉. 美国快速通道与突破性疗法模式的比较研究与借鉴[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 52-56.

[11] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 2017年度药品审评报告[EB/OL]. (2018-03-23)[2018-05-03]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314402>

[12] 袁林,邵明立. 美国突破性治疗及其对我国新药审评的启示[J]. 中国新药杂志, 2017(1): 1-6.

[13] 张忠军. 聚焦新药审批制度改革——我国新药审评审批体制改革的问题与任务[J]. 中国党政干部论坛, 2016(3): 43-46.

[14] 金成波. 浅析我国新药注册审批制度存在的问题及原因[J]. 中国卫生法制, 2016(2): 16-20.

[15] 杜蕾. 新药的快速审批及风险[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2007(4):1-4.

[16] 王旭. 构建药品安全监管法律体系实践研究[J]. 法制与经济, 2017(6): 20-25.

[收稿日期:2018-05-15 修回日期:2019-01-27]

(编辑 刘博)