

美国罕见药物法案及对中国的启示

丁璿*

英国爱丁堡大学科学技术与创新研究中心 英国爱丁堡 EH1 1LZ

【摘要】美国罕见药物法案是世界上第一个鼓励研发罕见药物的立法。本文分析了该法案自1983年颁布以来的三次重要修订及其建立的一整套针对罕见药物研发、生产和销售激励体系,探讨了法案在推动罕见药研制所取得的成功和对生物制药产业发展产生的影响,剖析了长期垄断和药物重新定位所带来的高价罕见药隐患。最后,通过借鉴美国的经验结合中国的实际情况提出建立一个有效的罕见药物立法,以改善中国罕见疾病患者健康状况和促进中国生物医药产业发展。

【关键词】罕见病;罕见药;罕见药物法案;市场独占权

中图分类号:R197 文献标识码:A doi: 10.3969/j.issn.1674-2982.2014.02.007

A review of the Orphan Drug Act in the United States and its implications for China

DING Jin

Institute for the Study of Science, Technology and Innovation, University of Edinburgh, Edinburgh EH1 1LZ, UK

【Abstract】 The United States is the first country that has introduced legislation designed to stimulate orphan drug research and development. In this paper, we analyze three major amendments of the Orphan Drug Act (ODA) since 1983 and its incentive system. We then discuss the success of the ODA in encouraging orphan drug research and development and boosting the biopharmaceutical industry. Following that, we investigate the high price of orphan drugs caused by market exclusivity and drug repositioning. Finally, we draw experience from the ODA to make some suggestions on how orphan drug legislation can be devised in China with the aim of improving the health of rare-disease patients and facilitating the development of Chinese biopharmaceutical industry.

【Key words】 Rare disease; Orphan drug; Orphan drug act; Market exclusivity

随着药物研发成本的不断上升,药品生产企业更倾向于开发那些具有较好市场前景的药物,而治疗一些被忽视疾病和罕见疾病的药物却往往被药企忽略。1962年《Kefauver-Harris药品修正案》增加了新药上市的难度^[1],药厂不仅要证明药物的安全性还要证明其有效性,从而延长了药物开发时间,增加了研发成本。高昂的研发成本和漫长的研发周期导致用于治疗罕见疾病的药物很难获得利润,从而也难以吸引药企对其进行投资研发和生产。

罕见药,又称孤儿药,是指用来治疗罕见病的药物。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

将罕见疾病定义为患病率低于1‰的疾病。虽然单一罕见疾病的影响范围非常小,但美国就有约7 000种罕见疾病,对2 500万美国人口产生影响(约占总人口的10%)。^[2]基于健康权利公平的原则,罕见病患者应与其他患者一样享有获得治疗的权利。1983年1月4日美国通过了罕见药物法案,规定罕见药物的研发可享有多项优惠,包括7年市场独占权、税收减免、药物审批帮助和费用减免等。^[3]这一立法鼓舞了科研机构和药企对罕见药物研发的热情,也加快了罕见药物的问市。美国所取得的成功经验也逐渐影响到其他发达国家和地区,日本、澳大利亚、欧盟

* 作者简介:丁璿,女(1983年—),博士研究生,主要研究方向为生物制药产业的创新、罕见药物政策。

E-mail:dingjin06@gmail.com

相继颁布了针对改善罕见病患者健康状况的立法。^[4]

中国对罕用药产业政策的研究已经取得初步进展,目前的研究阐释了罕见病政策在伦理上的必要性^[5],分析了美国罕用药的注册审批制度和数据保护制度^[6-7],研究了当前中国罕用药医疗保险的覆盖情况^[8],并结合中国实际情况提出了建立罕用药物法案的意见^[9]。但上述研究尚存在一些不足。首先,美国罕用药物法案自颁布实施以来经历了多次修改形成了一套完整而有效的激励体系,而现有研究缺乏对这一激励体系的系统分析;其次,现有研究大都肯定了罕用药立法增加了罕用药的数量,但很少提及对生物制药产业的重要影响;最后,目前的研究缺乏对罕用药物法案所存在问题的深入分析。只有深刻地认识上述问题才能设计出更适合中国国情的罕用药物法案。本文分析了美国罕用药物法案在实施 30 年来逐步发展和完善的过程以及取得的成就和面对的争议,并借鉴美国经验对中国建立罕用药立法提出建议。

1 美国罕用药物立法历程

20 世纪 70 年代,代表罕见疾病患者利益的非营利性组织通过各种方式募集资金来资助开展罕见疾病药物的基础研究。虽然取得了一定成果,但由于患者人数太少,导致药企并不愿意进一步开发并生产这类药物。1982 年 12 月,在病人团体的支持和倡议下,参众两院审核通过了罕用药物法案。在此后的 30 年间,该法案又经历了多次修订和完善:完善罕用药物资格认定的标准,明确所有进入市场的罕用药都可享受 7 年市场独占权,为罕用药的重新定位奠定基础。

1984 年,罕用药物法案进行第一次修改,重新定义了获得罕用药资格的条件。在此次修订之前,申请者需要证明药物的研发成本高于预期收入才能取得罕用药资格认定,从而在研发和销售阶段享受法案所规定的各项优惠。修订后的法案要求申请罕用药物资格认定需要证明以下两个条件之一即可:药物的研发成本高于预期收入或者疾病患者人数在美国低于 20 万人。由于证明患者人数少比证明预期收入少更加简单,此次修订使得申请罕用药物资格

认定变的更加容易,申请数量也随之上升。

1985 年,罕用药物法案进行第二次修订,此次修订规定无论罕用药是否取得专利均享有法案所规定的 7 年市场独占权。药物专利往往在研发阶段申请并生效,但是由于药物开发所进行的动物和临床实验周期较长,一些药物还未获得 FDA 市场准许前就失去了专利保护。此次修订保护了那些在上市时专利已经或马上过期甚至是无法获得专利的药物,保证药品在上市后享有 7 年的市场独占权。

1988 年,罕用药物法案进行第三次修订,此次修订之前罕见药物资格认定可以在药物上市前的任何时间提交,修订后要求所有罕用药物必须在提交市场准许许可申请前获得罕见药物资格认定,从而使得药企可以为药物的新适应症申请罕用药物资格认定。^[2]

2 激励体系

通过不断修订和完善,罕用药物法案形成了一整套针对罕用药研发的激励体系。凡是获得罕用药物资格认定的企业,在进行罕用药研制的过程中和上市后均可享有法案所规定的权利,包括:药品进入市场后享有 7 年市场独占权、税收优惠、临床实验经费资助、FDA 审批手续费减免、针对临床实验设计和问题提供专家指导(图 1)。

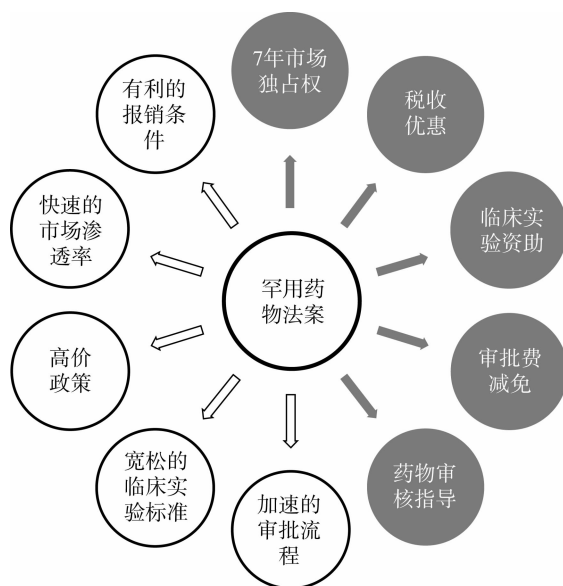


图 1 罕用药物法案的激励体系

除了法案所规定的激励机制外,罕用药研发还享受一些附加的优惠条件:(1)由于绝大多数罕用药用来治疗那些非常严重而且市场上没有对应治疗药物的疾病,所以罕见药物可以享有 FDA 加速审批 (Accelerated Approval) 和快速追踪 (Fast Track) 的优惠政策。罕用药物从 II 期临床实验到上市平均需要 3.9 年,而一般药物则需要 5.42 年。^[10](2) 罕见病的患病人数很少,不能满足针对一般药物需要的临床实验条件,因此罕见药物审核的临床样本也少于一般药物所需的临床实验样本。如 N-乙酰谷氨酸合成酶 (N-acetylglutamate Synthetase, NAGS) 缺乏症是一种极其罕见的常染色体基因缺陷疾病,在美国大概只有 10 名患者。仅依据少于 20 位患者的临床实验, Carbaglu 药物于 2010 年被 FDA 批准上市治疗这一罕见病。虽然 Carbaglu 药物的相关实验数据存在严重不足,但有限的实验数据有力地证明了药物的有效性,最终通过了 FDA 审核。(3) 罕用药物市场很小再加上上市后长期处于垄断地位,其定价远远高于一般药物,在全球最昂贵药物中占有一定比例。(4) 罕用药物上市前绝大多数罕见病都没有有效的治疗药物,再加上罕见病组织对新药信息的扩散,上市后制药企业不需要进行大量的市场宣传便可占有绝大比例的市场份额。(5) 由于罕见病组织对罕见病的大力宣传以及罕用药法案的推动实施,使得整个社会更加关注罕见病患者,因此罕见病相关治疗费用的报销政策也较一般药物更为宽松。

3 产生的积极影响

在罕用药法案颁布前的 10 年里,只有 10 种罕用药问世;而该法案颁布至今已有超过 2 000 种药物获得罕用药资格认定,400 余种罕用药被成功推向市场,足以证明罕用药政策所取得的成功。因此,罕用药法案被认为是具有里程碑意义以及美国历史上最成功的立法案例之一。^[11]

3.1 大批罕用药成功获得 FDA 认证

1983—1992 年,获得罕用药资格认定和 FDA 认证的药品种稳步上升,平均每年有 55 种药物获得罕用药资格,8 种罕用药获得 FDA 认证; 1993—2002 年,平均每年有 65 种药物获得罕用药资格认定,获得 FDA 认证的罕用药比前十年增长了约一

倍,达到 15 种;2003—2012 年,平均每年获得罕用药资格认定的药物增长到 153 种,获得 FDA 认证的罕用药也增加到 18 种(表 1)。仅 2012 年就有约 200 种药物获得罕用药资格认定,25 种药物通过了 FDA 认证。大批罕用药的问世大大改善了罕见疾病患者的健康状况。

表 1 罕用药法案颁布 30 年间罕用药物的增长趋势

年度	年平均获得罕用药资格认定的药物(种)	年平均获得 FDA 认证的罕用药(种)
1983—1992	55	8
1993—2002	65	15
2003—2012	153	18

3.2 生物科技公司的兴起和蓬勃发展

罕用药法案的受益者不仅是罕见病患者还有 20 世纪 80 年代的一些小型生物科技公司。20 世纪 70 年代,生物技术的快速发展衍生出一大批定位于药物研发的小型生物科技公司。虽然他们具有高水平的研发能力,但由于缺乏资金和经验使得他们在和传统大型制药公司的竞争中处于劣势。罕用药法案的颁布为小型生物科技公司提供了原本所不具备的资源和不擅长的技能,一大批小型生物科技公司投入到罕用药的研发中。在罕用药法案颁布的初期,罕用药市场并没有引起大型制药公司的兴趣,依然专注于研究治疗常见病、慢性病和恶性疾病的药物,而小型生物科技公司则抓住这一机会,在发挥自身优势的同时充分利用各项优惠政策,成为了罕用药研发的生力军。罕用药已经成为生物科技公司投资和研发的焦点^[12],如健赞 (Genzyme)、安进 (Amgen) 和百健艾迪 (Biogen) 等著名生物科技公司的第一个产品都是罕用药,迄今为止已拥有 20 个左右的罕用药产品,其成长与罕用药法案有密切联系。

3.3 催生药物研制的新热点

在全球制药产业因新产品研发能力衰退而举步维艰之时,致力于罕用药研发的公司业绩则出现了稳健增长。^[13]从表 2 可以看出,自 2005 年起每年获得 FDA 认证的罕用药占当年新药的 1/3。在看到小型生物科技公司在罕用药领域展现的研发优势和获利能力后,很多大型制药公司在最近几年陆续向这一领域增加投资。法国大型制药公司赛诺菲

于 2011 年以 201 亿美金成功收购健赞,成为全球生物产业史上第二大并购交易。近 10 年来,大型制药企业也逐渐成为罕用药物生产和销售的主力军,通过并购和购买专利,诺华制药、葛兰素史克和辉瑞制药成为拥有罕用药产品前列的制药公司。虽然罕用药物与一般药物的患者数量有非常大的差距,但为制药企业所带来的利润已经和一般药物相当,再加上政策所提供的各种激励机制使得罕用药物展现出很大的盈利潜质。^[10] 较低的研发成本和销售费用、较高的 FDA 审核通过率和较长的市场垄断时间使得罕用药物成为了制药行业的新宠。

表 2 2005—2012 年平均获得 FDA 认证的新药和罕用药物

年份	获得 FDA 认证的罕用药物(种)	获得 FDA 认证的新药(种)	罕用药物占比 (%)
2005	7	20	35.0
2006	6	22	27.3
2007	6	18	33.3
2008	8	24	33.3
2009	9	26	34.6
2010	7	21	33.3
2011	11	30	36.7
2012	13	39	33.3

4 罕用药物法案存在的不足

4.1 罕用药 7 年市场独占权

7 年市场独占权被认为是罕用药物法案中最强大的激励机制,同时也是最具有争议性的条款。^[14] 与那些受专利保护的药物相比,罕用药物由于享有 7 年的市场独占权,处于市场垄断地位的时间更长,相应的罕用药物价格也长期处于高价垄断状态。除此之外,绝大多数罕用药物在 7 年市场独占权结束后很少受到仿制药的竞争威胁,这意味着在结束了 7 年市场独占权后的很长时间内罕用药物依然处于市场垄断地位。根据福布斯统计,目前共有 9 种罕用药物的年均花费在 20 万美元以上(表 3)。以亚力兄制药公司生产的用于治疗阵发性夜间血红蛋白尿的艾库组单抗注射液(Soliris)为例,每年高达 40 万美元的治疗费用使其成为全球最昂贵的罕用药物。虽然该病在美国只有 4 000~6 000 名患者,但是 Soliris 每年可以为亚力兄制药公司带来超过 5 亿美金的销售收入^[15]。罕用药物纷纷挤进世界上最昂贵的治疗药物名单,引起了关于高价罕用药物的广泛争议。

表 3 年人均治疗费用超过 20 万美元的罕用药物

罕用药名称	制药企业	适应症	年人均治疗费用(美元)
Soliris	Alexion	阵发性睡眠性血红蛋白尿	409 500
Elaprase	Shire	II型粘多糖沉积病	375 000
Naglazyme	Biomarin	II型粘多糖沉积病	365 000
Folotyn	Allos	外周 T 细胞淋巴瘤	360 000
Cinryze	Viropharma	遗传性血管水肿	350 000
Myozyme	Genzyme	糖原累积症 II 型	300 000
Arcalyst	Regeneron	Cryopyrin 相关周期性综合征	250 000
Ceredase/ Cerezyme	Genzyme	I 型戈谢病	200 000
Fabrazyme	Genzyme	法布瑞氏症	200 000
Aldurazyme	Genzyme/ Biomarin	I 型粘多糖沉积病	200 000

4.2 罕用药重新定位

除了 7 年市场独占权外,很多罕用药物通过药物的重新定位(Drug Repositioning)成为了年销售额超过 10 亿的全球畅销药物。制药公司通过重新定位现有药物,从而大大扩张了原有的市场份额并提高药物的销售额。开发罕用药物的制药企业通过以下 3 种方式实现其重新定位的目的:开发常见疾病的药物在罕见疾病领域的新用途、发现罕用药物针对其他罕见疾病的新用途以及探索罕用药物针对常见疾病的新用途。据相关研究发现,42% 的畅销罕用药物只有一项罕用药物资格认定,35% 的畅销罕用药物拥有两种罕用药物资格认定,23% 的畅销罕用药物有超过三种的罕用药资格认定^[16],如由瑞士诺华制药开发的格列卫(Gleevec)获得了 7 项罕见病资格认定,包括慢性骨髓性白血病(Chronic Myeloid Leukemia)、骨髓增殖性疾病(Myeloproliferative Disorders)和系统性肥大细胞增多症(Systemic Mastocytosis)等^[17]。罕用药通过药物的重新定位获得了除原有罕见疾病市场外的额外市场,在市场被扩大的同时,这些药物仍可以享受罕用药法案所规定的各项优惠条件,特别是获得更长的市场独占权期限。这也在一定程度上造成了罕用药的高价,而罕用药物法案对此却没有做出任何限定。

4.3 其他问题

由于罕见疾病的患病率很低,在进行临床实验时无法获得大量的临床实验样本,所以罕用药的临床实验在数量上和质量上都有所简化,从而缩短了

临床实验时间并降低了临床实验成本,但也随之带来一些副作用,如由于相对简化的临床实验使得一些问世的罕用药物存在着安全性和有效性的隐患,一些罕用药在上市后被发现存在安全方面的问题而被 FDA 撤销认证。

虽然市场上已经有超过 400 种的罕用药物,但是仍有约 95% 的罕见疾病还未获得相应的治疗药物。而且问世的罕用药物多集中于治疗与癌症相关的疾病,约占罕用药总数的 1/3,其他种类的罕见疾病被忽视。^[18]当前的法案需要进一步的修改和完善才能满足各类罕见病患者的医疗需求。

综上,当前的罕用药研制和销售被认为受到立法的过度保护,法案的修改已经被提上议事日程。特别是针对市场独占权期限的修订引起了广泛讨论,如 1992 年的修订案提出将市场独占权缩减到 2 年并在接下来的 7 年中一旦药物的销售额高于 200 万美元即取消该药的市场独占权;1994 年的修订案提出将市场独占权缩减到 4 年并给予那些未能赢利的药物 3 年额外的市场独占期限,或者借鉴日本经验将赢利超过 100 万美元的药物收取 1% 的销售税用于资助其他罕用药研发。但是法案修改并不是一件简单事情,既要限制制药企业从罕用药中谋取暴利,也不能破坏当前罕用药研制的繁荣景象,并吸引更多企业进入罕用药市场。而以上方案无疑会不同程度地削减制药产业对于罕用药的研发热情,甚至引起罕用药研制的倒退。因此,基于“药虽贵但比无药可医好”好的保守考虑,美国至今没有对市场独占权做出修改。

5 结论与启示

5.1 结论

由于罕用药物市场需求少,制药企业通常不愿意投入巨大的研究经费和漫长的研发时间来开发罕用药物。单纯的市场机制无法吸引制药企业对罕用药物进行研发、生产和销售,只有提供相关的政策支持才能保证广大罕见病患者获得有效的药物。美国作为最早制定并实施罕用药物法案的国家,在 30 年的发展历程中建立了一个有效的激励机制。包括各种研发经费资助,通过与专家和 FDA 的密切合作从而缩短了临床实验期并提高了临床实验通过率;较

高的定价、较快的市场渗透速度、较低的市场营销花费和较长的市场独占期。但是罕用药物法案的实施也带来了一些社会问题,一些制药企业通过罕用药物法案的保护获得了超出法案预期的高额利润,在医疗保障体制完善的国家高昂的药品费用加重了整个社会的经济负担;而在那些医疗保障体制不完善的国家,患者家庭则承受着巨大的经济负担甚至无奈地选择放弃治疗。

5.2 对中国罕用药物立法的启示

中国目前对于罕见病没有官方的权威定义,疾病种类和患病人数也没有确切统计,针对罕见病的相关研究也较少,更无自主研发生产的罕见药物上市。根据 WHO 统计,罕见病患病率为 0.65%~1%,据此中国罕见病患者有 1000 万以上,其中儿童占有很大比例^[19]。当前中国医药产业政策制定的首要立足点是满足社会最大多数成员的卫生需求,利用有限的公共卫生资源发挥其最大效益,因此罕见病和罕用药的研发和生产并没有引起足够重视。中国罕见病患者的治疗药物基本依靠国外进口,而这些进口药物价格高昂,国家对罕见病的治疗费用尚无保障政策,大量患者无力承担。近年来的全国人民代表大会上有代表建议国家尽快制定关于罕用药的鼓励政策,深入分析美国罕用药政策的制定和实施,将有利于中国因地制宜制定符合国情的罕用药政策。

首先,作为罕用药物立法中最重要的激励机制,市场独占权的设定是建立一个有效法案的关键,但仅依靠提供合适的市场独占权对于一个完善的立法远远不够,还需要提供其他的激励机制以满足不同罕用药物研发参与者在不同阶段的需求,如在基础研究时针对大学和科研机构的科研经费支持,中期研发时针对小型生物科技公司的研发资助,后期药物审核时期所需要的专家指导和费用减免以及药物上市后所需要的税收优惠。上述机制不仅是对市场独占权的有力补充,合理设计和搭配这些激励措施可以限制高价罕用药。如缩减市场独占权的同时提高研发时的补助;或者设置市场独占权门槛,即当销售收入高于这一门槛后取消税收优惠甚至增加一部分税收,建立专项基金用于资助其他的罕用药研发。这样不仅可以保证制药企业的投资热情,还限制了罕用药的高价销售。此外,鉴于药物重新定位成为

罕用药研发的重要方法,并成为制药商获得高额利润的策略之一,中国罕用药立法应针对通过重新定位研制成功的罕用药制定相应的限制条款,如重新定位的罕用药物所享有的市场独占权期限要小于一般药物的市场独占权期限。

针对罕用药的基础和临床研究不仅促进了罕见病诊断和治疗技术的发展,还有助于一般常见疾病的发病机制研究和药物研发。^[20]当前中国医药产业特别是生物制药领域正处于高速发展时期,罕用药的研发和生产却尚未起步。美国经验证明,罕用药立法的受益者不仅是广大患者还包括处在成长阶段迫切需要各种资源支持的生物科技公司以及整个制药行业和生物行业。中国可以借由罕用药法案搭建一个振兴中国科技发展的创新平台。

参 考 文 献

- [1] FDA. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years [EB/OL]. [2013-10-29]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/>
- [2] Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach S, et al. Incentives for Orphan Drug Research and Development in the United States[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008, 3(33): 1-7.
- [3] Orphan Drug Act [Z]. 1983.
- [4] Tambuyzer E. Rare Diseases, Orphan Drugs and Their Regulation: Questions and Misconceptions[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(12): 921-929.
- [5] 龚时薇, 张亮, 金剑. 市场经济条件下罕见病医药卫生政策的伦理选择[J]. 医学与社会, 2009, 22(10): 12-13.
- [6] 丁锦希, 纪娜. 中美罕用药特殊注册评审制度的比较研究[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(11): 873-879.
- [7] 丁锦希, 邓媚, 王玮颖. 欧美罕用药数据保护制度及其对我国的启示[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(24): 19661-1964.
- [8] 胡娟娟, 龚时薇, 许焱, 等. 我国罕见病及罕用药基本医疗保险覆盖现况分析[J]. 中华医院管理杂志, 2013, 29(8): 573-577.
- [9] 林禹鸿, 吴晓明. 我国罕用药产业政策设计[J]. 现代管理科学, 2012(5): 9-11.
- [10] Meekings K, Williams C, Arrowsmith J. Orphan Drug Development: An Economically Viable Strategy for Biopharma R&D[J]. Drug Discovery Today, 2012, 17(13-14): 660-664.
- [11] Haffner M. Adopting Orphan Drugs-Two Dozen Years of Treating Rare Diseases[J]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(5): 445-447.
- [12] Mullard A. 2012 FDA Drug Approvals[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2013, 12(2): 87-90.
- [13] Coté T, Kelkar A, Xu K, et al. Orphan Products: An Emerging Trend in Drug Approvals [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(1): 84-84.
- [14] Rohde D. Orphan Drug Act: An Engine of Innovation? At What Cost? [J]. Food & Drug Law Journal, 2000, 55(1): 125-143.
- [15] Thomson Reuters. The Economic Power of Orphan Drugs [EB/OL]. [2013-10-29]. http://thomsonreuters.com/products/ip-science/04_013/1001450.pdf
- [16] Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: Rare Disease Research Stimulator or Commercial Opportunity? [J]. Health Policy, 2010, 95(2): 216-228.
- [17] FDA. Search Orphan Drug Designations and Approvals [EB/OL]. [2013-10-29]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm
- [18] Braun M, Farag-El-Massah S, Xu K, et al. Emergence of Orphan Drugs in the United States: A Quantitative Assessment of the First 25 Years[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(7): 519-522.
- [19] 曾智, 杨悦, 令狐昌黎, 等. 拟建我国罕用药政策制度的探讨与建议[J]. 中国药房, 2009, 20(10): 737-740.
- [20] Wästfelt M, Fadeel B, Henter J. A Journey of Hope: Lessons Learned From Studies on Rare Diseases and Orphan Drugs[J]. Journal of Internal Medicine, 2006, 260(1): 1-10.

[收稿日期:2013-10-30 修回日期:2014-01-07]

(编辑 赵晓娟)