

# 美国激励研制罕见儿科疾病药品的“优先审评券计划”制度概述

潘家梅, 张象麟\* (沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

**摘要** 目的: 研究美国激励研制罕见儿科疾病药品的“优先审评券计划”制度, 为我国制定罕见病药物研发激励政策提供参考。方法: 以近年来国外有关“罕见儿科疾病优先审评券”制度的文献为指导, 对美国激励研制罕见儿科疾病药品的“优先审评券计划”制度的法规监管要求做具体介绍, 分析该制度的实施基础以及实施效果。结果与结论: 美国激励研制罕见儿科疾病药品的“优先审评券计划”制度为各国激励药物研发提供了新的思路, 未来我国制定罕见病药物研发激励政策时可以重点关注和研究该计划。

**关键词:** 罕见儿科疾病; 优先审评券; 法规监管要求; 激励政策; 优先审评制度; 实施效果

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)01-0050-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.01.009

## Overview of the PRV System for Encouraging the Research and Development of Drugs for Rare Pediatric Diseases in the United States

Pan Jiamei, Zhang Xianglin\* (School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract Objective:** To study the RPV (Priority Review Vouchers) program for encouraging the research and development of drugs for rare pediatric diseases in the United States and to provide references for formulating incentive policies to encourage the research and development of orphan drugs in China. **Methods:** The regulatory requirements for Priority Review Vouchers system for encouraging the research and development of drugs for rare pediatric diseases in the United States were introduced in detail based on the foreign literature reviews on the Priority Review Vouchers for Rare Pediatric Diseases system in recent years. The foundation of implementing the system and the effect of the implementation were analyzed briefly. **Results and Conclusion:** Priority Review Vouchers system for encouraging the development of drugs for rare pediatric disease in the United States provides a new idea for encouraging drug research and development in other countries. In the future, the system should be paid special attention to and studied when policies to encourage the research and development of orphan drugs are formulated in China.

**Keywords:** rare pediatric diseases; Priority Review Vouchers; regulatory requirements; incentive policies; priority review systems; effect of implementation

美国“罕见儿科疾病优先审评券计划”(Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, RPD PRV)是美国国会于2012年7月9日创立的一项激励制度,并列入食品和药品安全与创新法案(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA) 908节中。食品和药品安全与创新法案在罕见药物法规中定义的罕见病患者人数的基础上,对罕见儿科疾病主要影响的年龄范围进行了规定。1983年,美国为了鼓励罕见病药物的发展,出台了罕见药物法案;另外,为促进儿科药物的发展,美国先后于2002年和2003年出台了最佳儿童药品法案(The Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)和儿童研究平等法案(The Pediatric Research Equity Act, PREA)<sup>[1]</sup>,但由于许多罕见病具有可变表型<sup>[2]</sup>,以及儿科临床试验很难招募充足数量的患者,罕见儿科疾病研究相较于其他常见疾病研究,能招募的儿童患者少之又少,可能每年每个中心仅能入组1至3个患者<sup>[3]</sup>。在“罕见儿科优先审评券计划”制度实施前,美国审批的罕见病药物很少有针对性于罕见儿科疾病。在现有的法规激励政策仍无法使罕见儿科疾病的医疗需求得到满足的情况下,美国国会创立了“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度,以促进罕见儿科疾病产品研发<sup>[4]</sup>。到目前为止,美国优先审评券计划主要分为热带疾病优先审评券计划和罕见儿科疾病优先审评券计划,这两个计划分属于两个不同的监管计划。截至2018年4月30日,FDA总共发出了19张优先审评券,其中有14张优先审评券授予了罕见儿科疾病产品。本文主要详细介绍“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度的法规监管要求,并分析“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度实施基础以及实施效果。

## 1 美国“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度简介

“优先审评券计划”制度创立之初主要是为了激励“被忽视疾病”药物的开发。2006年3月David B. Ridley等在Health Affairs网站上发表了一篇题目为《为发展中国家开发药物》的文章<sup>[5]</sup>,创造性地提出了“优先审评券”作为激励政策鼓励制药公司研发“被忽视疾病”的治疗方法。2007年,为了激励热带疾病新药和生物制品的研发,美国创立了“热带疾病优先审评券计划”制度,在该计划中指定了18种热带疾病,并规定了其他资格标准,由

FDA向符合要求的热带疾病药物申办方授予优先审评券<sup>[6]</sup>。

2012年,优先审评券的范围延伸至罕见儿科疾病领域,“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度规定申办方在递交罕见儿科疾病产品申请时可以申请优先审评券,符合资格标准的申请在批准之后,由FDA授予该产品申办方一张优先审评券,用以奖励申办方研发罕见儿科疾病产品。原始的药物申办方可以将优先审评券兑现用于将来另一个人用药品申请的优先审评,也可以转让或出售优先审评券给其他申办方。优先审评券的最终持有人在递交另一个人用药品申请时,可以使用优先审评券直接获得该申请优先审评的资格。

在FDA中,孤儿药开发部门(Office of Orphan Products Development, OOPD)负责确定药物申请中针对的疾病是否为罕见儿科疾病,药品评价和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)与生物制品评估和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)的审评部门负责对罕见儿科疾病产品申请进行上市前审评,并且确定该申请是否符合获得罕见儿科疾病优先审评券的标准,CDER和CBER需要咨询孤儿药开发部门疾病或状况是否符合罕见儿科疾病的定义。

### 1.1 获得罕见儿科疾病优先审评券的资格标准

申办方想要获得一张优先审评券,首先申请的药物针对的疾病需符合以下条件:①该病是一种严重或危及生命的疾病,主要是影响从出生到18岁的个人,包括通常被称为新生儿、婴儿、儿童和青少年的年龄组;②在美国疾病影响人数少于20万人,或者在美国影响人数超过20万人,并且在美国不能从药物销售中收回针对该疾病的药物开发和使其可获得的成本<sup>[7]</sup>。

其次,药物申请为用于预防或治疗罕见儿科疾病的药物申请,必须包含从未批准的活性成分<sup>[8]</sup>,只要药物申请前未曾在美国FDA获得批准,申办方就有资格获得优先审评券。罕见儿科疾病产品申请必须包含儿科适应证,申办方可以在申请儿科适应证的同时申请成人适应证,但申请的成人适应证应与儿科适应证相同,否则,申办方将不符合获得优先审评券的资格。

只有这些资格标准均满足时,申办方才具有资

格获得优先审评券。

### 1.2 罕见儿科疾病优先审评券申请程序

申办方需在递交新药申请(NDA)或生物制品许可申请(BLA)时,申请罕见儿科疾病优先审评券。在NDA/BLA归档前,申办方可以自愿申请罕见儿科疾病认定。若FDA认定该药物为治疗罕见儿科疾病的药物,那么在申请NDA/BLA时,FDA不需要再评估发病率,但是FDA将会评估其他标准来确定NDA/BLA是否有资格获得优先审评券。

罕见儿科疾病认定不是强制的,申办方即使在递交NDA/BLA申请前没有获得罕见儿科疾病认定,在递交申请时,仍可以申请罕见儿科疾病优先审评券,需要按照法规要求,将申请资料纳入优先审评券申请中。

优先审评券将会在罕见儿科疾病产品申请获批后授予申办方,并在批准信中纳入与优先审评券有关的信息。每个获得优先审评券的申办方将在批准信中获得对应的优先审评券识别号码,该号码会在优先审评券转让或兑现时查阅。

### 1.3 罕见儿科疾病优先审评券的转让和兑现

获得优先审评券的申办方在优先审评券兑现前,可以转让或出售给另一个药物申办方。在转让或出售发生的30天内,被转让者或者购买者需告知FDA优先审评券所属权的变化。在兑现优先审评券时,FDA必须获得完整的转让记录,申办方才能够兑现优先审评券用于药物申请的优先审评。

申办方需要至少提前90天通知FDA将会使用优先审评券用于人用药品申请,并告知FDA预计递交申请的日期。如果申办方在预计递交日期之前递交了申请,那么申办方将不能使用优先审评券;而申办方未在预计递交日期时递交申请,申办方应该尽快告知FDA新的拟递交日期。

申办方在兑现优先审评券时,FDA会对使用优先审评券的药物申请收取优先审评费用。高昂的优先审评券费用能够保证FDA以最小成本来实施罕见儿科疾病“优先审评券计划”制度,但同时也可能会影响优先审评券转让或出售的价值。近几年使用优先审评券人用药品申请的优先审评费用见表1。

表1 2015-2018 使用优先审评券人用药品申请优先审评费用

美元

财年	除一般的PDUFA费用外,使用优先审批券申请的优先审评费用
2015	2562000
2016	2727000
2017	2706000
2018	2830579

注:数据来源于美国联邦公报。

### 1.4 罕见儿科疾病产品批准后的监管

如果被授予优先审评券的罕见儿科疾病产品,从批准时开始的365天内,未在美国上市,FDA可能会撤回已发放的优先审评券。

已批准的罕见儿科疾病产品申请的申办方必须在审批后5年内向FDA递交产品报告,产品报告需提供与前4年每年有关的下列信息:①在美国估计的患罕见儿科疾病人数(整体人数和0至18岁人数);②估计在美国对该产品的需求;③在美国实际分发的产品数量。

## 2 “罕见儿科疾病优先审评券计划”制度实施的基础

“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度能够实施是建立在美国先前一系列的政策和制度基础上。药物开发本身就具有挑战性,而开发用于治疗罕见儿科疾病的药物则更为复杂。一般来说,药物开发过程对于申办方是耗时耗成本的,医药行业估计每个申办方平均超过十年来发展药物,平均成本估计为26亿美元<sup>[9]</sup>。如果仅靠罕见儿科疾病优先审评券转让或出售所获得的价值,申办方无法收回研



发成本，政府无法有效地激励企业研发罕见儿科疾病产品。

### 2.1 与其他激励政策的结合

在“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度实施之前，美国于1983年出台了罕见病药物法案。该法案成功地使超过600种用于罕见病的药物和生物制品开发和上市<sup>[10]</sup>。罕见病药物法案为罕见病药物的研发提供了一系列激励政策，经济性激励包括达50%的临床试验税收豁免、用户费用豁免<sup>[11]</sup>，并且每年FDA将会拨款资助罕见病药物的临床试验。另外，FDA会在罕见病药物临床研发和上市审批过程中进行非经济性激励，包括给予申办方科学的建议、临床试验方案协助。

罕见病药物在上市后将会获得7年市场独占期，在此期间，FDA不会批准另一个申办方用于同样的用途或适应证的相同药物<sup>[12]</sup>，这意味着企业可以在这7年内独享市场份额，获得丰厚的利润。

除了针对罕见病药物的激励政策外，FDA还设立优先审评、突破性疗法、加速审批和快速通道4种加速路径，以加速治疗严重疾病药物的可获得性<sup>[13]</sup>。2017年，美国CDER共批准了46个创新药物，有18个药物为罕见病药物，其中有15个罕见病药物至少获得了一种加速路径，这里面包括获得罕见儿科疾病优先审评券的产品Emflaza和Mepsevii<sup>[14]</sup>。

美国对罕见病药物实施的一系列激励政策同样适用于罕见儿科疾病药物。通过各项激励政策的结合，一方面降低了企业的研发成本，另一方面保证药物上市进程加快，并且企业在产品获批后可通过转让或出售优先审评券给其他申办方而获得收益，从而保证罕见儿科疾病产品获得利润。美国政府对罕见病药物实施的一系列激励政策与优先审评券的结合是“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度能够顺利实施的基础。

### 2.2 优先审评制度

1992年，为解决药品审批积压问题，给FDA提供资金使其能雇用更多的药品审评人员，国会通过了《处方药用户付费法案》。根据该法案，FDA设置了审评时间的双层制度——标准审评和优先审评。优先审评是指FDA的目标是在6个月内对符合条件的药物申请采取行动（与标准审评的10个月相

比）<sup>[15]</sup>，申办方在递交初始的新药申请（New drug application, NDA）、生物制品许可申请（Biologics License Application, BLA），或者在CDER的功效补充（Efficacy Supplements）时，申请优先审评。

获得优先审评的药物申请需要满足相应的标准——申请治疗严重情况的药物，或者如果批准的话，药物将会显著提高安全性或有效性<sup>[16]</sup>。罕见儿科疾病优先审评券计划对使用优先审评券的药物申请进行优先审评，申办方可以将优先审评券用于可能是标准审评的药物申请，而不需要满足获得优先审评的标准，以尽早上市。

FDA对优先审评和标准审评设置了明确的节点，在近5年，除2016年标准审评与优先审评总的中位审批时限差为2.1个月之外，标准审评和优先审评总的中位审批时限差稳定在4个月左右<sup>[17]</sup>，这是优先审评券有价值的原因——优先审评相较于标准审评提前4个月，可以将药物的所有收入提前4个月，并且抢占市场先机；另一方面，由于罕见儿科疾病产品有效的专利和市场寿命保持不变，申办方可以在专利排他性固定时间到期前，有更多的时间来出售药物，获得利润。

### 3 “罕见儿科疾病优先审评券计划”制度实施效果

美国自2012年实施“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度以来，截至2018年4月30日，FDA已经授予14张优先审评券给罕见儿科疾病产品申办方，而获得优先审评券的申办方通过出售优先审评券获得收益。目前已公布的出售优先审评券最高价格为3.5亿美元。获得优先审评券的申办方除诺华外，其他均为致力于研究罕见病药物的企业。详细信息见表2。

截至2018年4月30日，查询美国联邦公报可知，罕见儿科疾病优先审评券已兑现3张<sup>[18]</sup>：有2张为赛诺菲以6750万美元和2.45亿美元购得的优先审评券，分别用于降胆固醇产品Praluent和治疗糖尿病产品Soliqua的优先审评；另外1张为GSK以1.3亿美元购买的罕见儿科疾病优先审评券，用于治疗成人HIV-1感染产品Juluca的优先审评，但是未透露卖家信息。借助优先审评券，赛诺菲产品Praluent在比安进同类产品Repatha晚递交BLA 3个月左右的情况下，提前一个月上市。

表2 产品详细信息以及优先审评券出售金额

药物名称	申办方	FDA 审批时间	适应证	出售对象	出售金额
Vimizim	BioMarin	2014年	IVA型粘多糖贮积症	赛诺菲	6750万美元
Unituxin	United Therapeutics	2015年	高危型神经母细胞瘤	艾伯维	3.5亿美元
Cholbam	Asklepion	2015年	胆汁酸合成障碍	赛诺菲	2.45亿美元
Xuriden	Wellstat Therapeutics	2015年	遗传性乳清酸尿症	阿斯利康	未公开
Strensiq	Alexion	2015年	围产期或婴幼儿和青少年发病的低磷酸酯酶症	NA	NA
Kanuma	Alexion	2015年	溶酶体酸性脂肪酶(LAL)缺乏	NA	NA
Exondys 51	Sarepta Therapeutics	2016年	杜氏肌营养不良症(DMD)对外显子51跳针负责 DMD 基因有确证的突变患者	吉利德	1.25亿美元
Spinraza	Biogen	2016年	脊髓型肌萎缩	NA	NA
Emflaza	Marathon	2017年	Duchenne型肌营养不良症	NA	NA
Brineura	BioMarin	2017年	2型晚期婴儿型神经元蜡样脂褐质沉积症	买家未透露	1.25亿美元
Kymriah	Novartis	2017年	细胞前体急性淋巴细胞白血病	NA	NA
Mesevii	Ultragenyx	2017年	VII型粘多糖贮积症	诺华	1.3亿美元
Luxturna	Spark Therapeutics	2017年	治疗RPE65基因突变导致的Leber先天性黑朦2型(LCA2)疾病	NA	NA
Crysvita	Ultragenyx	2018年	治疗X-连锁低磷性佝偻病成人以及一岁以上儿童患者	NA	NA

根据美国政府问责局2016年3月的报告<sup>[19]</sup>指出,其对话的所有药物申办方和患者权益组织提到“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度潜在地促进了罕见儿科疾病的研究。虽然法规没有要求申办方需要将通过优先审评券计划获得的收入投入到其他罕见儿科疾病的研发中,但是美国政府问责局对话的授予优先审评券或被转让的申办方指出,他们计划将收入的一部分再投资到治疗其他罕见儿科疾病的研发中,一些申办方指出该计划会成为将来影响商业决策的一个因素。

#### 4 小结

美国“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度结合美国现有的罕见病药物激励政策和优先审评制度,促进了罕见儿科疾病产品的研发。自该制度实施以来,美国FDA批准的罕见儿科疾病产品填补了

未满足的医疗需求。

优先审评券计划目前包括热带疾病和罕见儿科疾病两个计划,另有美国众议员于2017年向美国国会提议将优先审评券计划用于仿制药<sup>[20]</sup>。在“优先审评券计划”制度中,优先审评券可以转让或出售。从“罕见儿科疾病优先审评券计划”制度实施效果来看,目前优先审评券的购买方基本为大型企业。政府将鼓励企业研发的成本转移至有能力购买优先审评券的企业;另外,申办方兑现优先审评券时,药物申请的优先审评并不免费,这使政府得以较低的成本激励药物研发。

“优先审评券计划”制度为各国政府激励药物研发提供了一种新的思路,我国目前在罕见病药物领域刚刚起步,未来我国政府制定激励罕见病药物研发政策时可以重点关注和研究该制度。

## 参考文献：

- [1] 康传哲, 马满玲, 杨丽杰, 等. 从国外儿童用药法规的发展谈我国儿童用药法规体系的建设[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(2): 46-48.
- [2] MJ Field, TF Boat. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development [M]. National Academies Press (US), 2010:35.
- [3] Rare Diseases: Meeting the Unique Challenges of Orphan Drug Development [EB/OL]. (2016-06-21) [2018-01-10]. <http://www.appliedclinicaltrials.com/rare-diseases-meeting-unique-challenges-orphan-drug-development>.
- [4] Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-11-17) [2018-1-10]. <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm423313.htm>.
- [5] RIDLEY D, GRABOWSKI H, MOE J. Developing Drugs for Developing Countries[J]. Health Aff, 2006, 25(2): 313-324.
- [6] Tropical Disease Priority Review Voucher Program [EB/OL]. (2017-05-24) [2018-01-12]. <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm534162htm>.
- [7] Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program [EB/OL]. (2017-11-02) [2018-01-20]. <https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/rarepediatricdiseasepriorityvoucherprogram/default.htm>.
- [8] Advancing Hope Act of 2016[EB/OL]. (2016-09-30) [2018-02-01]. <https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/rarepediatricdiseasepriorityvoucherprogram/default.htm>.
- [9] Industry Profile 2016[EB/OL]. (2016-05-11) [2018-02-03]. <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf>.
- [10] Developing Products for Rare Diseases & Conditions [EB/OL]. (2018-01-10) [2018-02-10]. <https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/default.htm>.
- [11] From Our Perspective: Encouraging Drug Development for Rare Diseases [EB/OL]. (2016-02-29) [2018-02-15]. <https://www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm487968.htm>.
- [12] 21 Code Federal Regulations Part 316 – Orphan Drugs [EB/OL]. (2013-06-12) [2018-02-15]. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=0e737d105ef9a1632b19a1e713b93cc4&mc=true&n=pt21.5.316&r=PART&ty=HTML>.
- [13] Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [EB/OL]. (2018-02-23) [2018-02-21]. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>.
- [14] Advancing Health Through Innovation: 2017 New Drug Therapy Approvals Report [EB/OL]. (2018-01-11) [2018-02-21]. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/reportsbudgets/ucm591976.pdf>.
- [15] Priority Review [EB/OL]. (2018-01-04) [2018-02-24]. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405405.htm>.
- [16] Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics[EB/OL]. (2017-09-27) [2018-02-24]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>.
- [17] CDER Approval Times for Priority and Standard NDAs and BLAs [EB/OL]. (2016-12-31) [2018-03-02]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ndaandblaapprovalreports/ucm540942.pdf>.
- [18] Notice of Approval of Products Under Voucher: Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers [EB/OL]. (2018-04-10) [2018-03-02]. <https://www.federalregister.gov/documents/2018/04/10/2018-07256/notice-of-approval-of-products-under-voucher-rare-pediatric-disease-priority-review-vouchers>.
- [19] Rare disease: Too Early to Gauge Effectiveness of FDA's Pediatric Voucher Program[EB/OL]. (2016-03-02) [2018-03-22]. <https://www.gao.gov/assets/680/675544.pdf>.
- [20] H.R.749 – Lower Drug Costs Through Competition Act [EB/OL]. (2017-01-30) [2018-04-01]. <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/749/text>.

(收稿日期 2018年4月10日 编辑 郑丽娥)