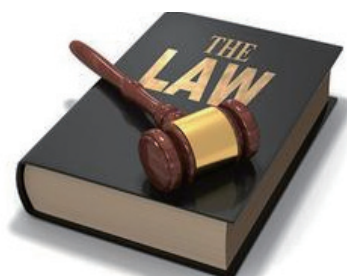


· 国际药事法规 ·

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL
AFFAIRS LAW AND REGULATION

美国孤儿药开发的政策、策略与实践

杜涛^{1*}, 龚兆龙^{2**}, 高翼¹

(1. 美国汉佛莱医药顾问有限公司, 马里兰 柏赛斯塔 20817; 2. 思路迪医药科技有限公司, 北京 100176)

[摘要] 简述了罕见病及孤儿药的定义和研发意义, 重点介绍了美国针对孤儿药开发的现有制度法规、激励政策及管理经验, 并以实例分析从研发、注册和上市等角度探讨了美国孤儿药开发的策略, 旨在为从事孤儿药开发工作的人士提供参考。

[关键词] 孤儿药; 罕见病; 激励政策; 开发策略

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2015) 08-0566-05

Policies, Strategies and Practices of Orphan Drug Development in the United States

DU Tao¹, GONG Zhaolong², GAO Yi¹

(1. Humphries Pharmaceutical Consulting, LLC, Bethesda 20817, USA; 2. 3D Medicines Inc., Beijing 100176, China)

[Abstract] This article briefly introduced the definitions and research significance of rare diseases and orphan drugs. Current US regulations, incentive policies and management experience on orphan drugs were reviewed. Case analyses were provided to discuss strategies in orphan drug development in US from the aspects of R&D, registration and commercialization, so as to provide references for orphan drug researchers.

[Key words] orphan drug; rare disease; incentive policy; R&D strategy

1 孤儿药的定义和开发意义

孤儿药 (orphan drug) 是用于预防、诊断、治疗罕见病和罕见状态的诊断试剂、疫苗、药物、医疗器械等。罕见病, 顾名思义, 是指患病率非常低的一类疾病, 一般具有以下特点: ①多为严重威胁患者生命和健康的疾病; ②80%的罕见病是由遗传缺陷引起的; ③具有较强的区域性发病特征。世界卫生组织 (WHO) 将罕见病定义为患病人数占总人口 0.65‰~1‰的疾病或病变。各国及地区通常根据患病人群的比例或总数来定义罕见病 (见图1)。根据美国国立卫生院 (NIH) 的统计, 目前已确认的罕见病约有 7 000 种, 约占人类疾病总数

的 10%^[1]。



图1 不同国家 (地区) 对罕见病患者人数范围的界定标准
Figure 1 Prevalence criteria of rare disease in different countries or regions

虽然单种罕见病的患者群体很小, 但就总体而言, 罕见病患者人口却占不小比例。据统计, 仅在美国罕见病就影响着 2 500 万人口 (约占美国总人口的 10%)^[2]。罕见病又通常是非常严重甚至致死性疾病。因此, 开发孤儿药对病人和社会意义重大。在没有政策倾斜的情况

接受日期: 2015-08-10

* 通讯作者: 杜涛, 博士, “千人计划”专家;

研究方向: 药物开发、注册申报和商业化开发;

Tel: 301-6377737; E-mail: tomdu@hunphriespcc.com

** 通讯作者: 龚兆龙, 博士, 前美国 FDA 审评员;

研究方向: 肿瘤风险评估与健康管理、精准用药指导和创新药物研发;

E-mail: john.gong@3dmedcare.com

下,医药公司不愿开发孤儿药,主要是因为:①罕见病往往病因复杂,研发难度较高;②孤儿药针对的人群较少,上市后的销售收入很难抵消药品开发上市的成本。因此,大多数罕见病仍然缺乏有效治疗,目前全球范围内仅5%的罕见病有药可治。

为了弥补这一缺口,孤儿药的开发在欧美受到了政府的高度重视和实质性的鼓励资助。政策的辅助不仅让患者和社会受益,也让孤儿药开发药企获得了丰厚的经济收益,开发孤儿药甚至已成为医药公司重要的发展策略。孤儿药的开发具有较低的成本-收益比(见图2),从投资回报的角度看,开发孤儿药具有以下优势:①开发费用低,Ⅲ期临床费用约为非孤儿药的一半;②高定价,在美国,孤儿药的价格完全由市场决定,企业可以按市场所能接受的最高价格定价,故企业为了弥补市场容量小的损失,孤儿药产品的销售价格一般较高,约为非孤儿药定价的6~7倍;③高盈利,孤儿药的投资回报率,比非孤儿药的高约一倍;④开发周期相对较短,因各种有利的审评政策,缩短了孤儿药的上市审批时间^[3]。

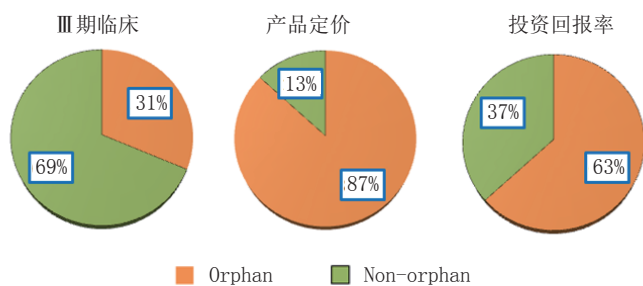


图2 孤儿药与非孤儿药开发的成本-收益比较

Figure 2 Cost-benefit analysis: orphan vs non-orphan drugs

从市场角度来看,由于病多药少,孤儿药具有巨大的潜在市场,大量新领域未被开发,市场竞争也相对较小。同时,孤儿药被批准后有市场独占期的行政保护。孤儿药独占(orphan drug exclusivity)制度是针对被认定为“孤儿药”的药品的一种特殊的知识产权保护制度,对开发企业来说是一种专利保护不足情况下的保护性策略。孤儿药在各国及地区享有的市场独占期是有区别的(欧盟为10年、日本为10年、中国台湾为10年、韩国为6年、澳大利亚为5年),已认定的孤儿药经美国FDA批准上市后可享有7年的市场独占权,且该保护不受专利的影响。

综上所述,罕见病药物领域不失为制药公司新的选择和重要发展策略。

2 美国的孤儿药政策及优势

美国作为第一个正式颁布孤儿药法案的国家,已经形成了一套完整的激励政策体系和受理审批程序,美国FDA在法案颁布的三十多年来积累了丰富的孤儿药审评经验。加之美国作为全球最大的医疗市场,具有完善的支付系统和丰富的市场资源。因此,美国是孤儿药战略实施的首选国家。

2.1 美国孤儿药法案和激励政策

美国在1983年就颁布了《孤儿药法案》(the Orphan Drug Act, ODA),至今已多次修订,从法规政策体系来讲相对完善。在《孤儿药法案》及相关激励政策的执行和管理过程中,孤儿药的管理制度极大地促进了美国孤儿药的研究与开发。美国对孤儿药研发的激励政策主要体现在以下几个方面。

2.1.1 税收抵免 孤儿药临床试验费用的50%可以作为税收抵免,并可向前延伸3年,向后延伸15年。

2.1.2 新药申请费免除 美国FDA规定孤儿药的新药申请(new drug application, NDA)费用可以免除。例如,美国FDA在2014财政年的NDA费用为220万美元/药。

2.1.3 研发资助 自1983年以来,美国FDA其孤儿药资助计划已资助了500多项临床研究,其中有45个孤儿药已获得FDA的上市批准。FDA对孤儿药的资助预算为1410万美元/财政年,其中,I期临床研究最多可获得25万美元/年×3年的补助,II期、III期临床最多可获得50万美元/年×4年的补助。

2.1.4 市场独占权 已认定的孤儿药经美国FDA批准上市后可享有7年的市场独占权(从NDA/BLA批准开始算起),该保护不受专利的影响。在此期间,FDA不再批准针对相同适应证的同分子结构药物,除非该药被撤回,或该药的持有者许可,或该药供应不足,或新申报的药物更具临床优越性。

2.1.5 优先审评券 优先审评券(PRV)是美国FDA对成功开发儿童罕见病药物企业的奖励,使用该券可使开发商其他任何药物获得优先审评资格,从而使该药物的审评周期从标准的10个月缩短为6个月。开发者

也可将该券卖给另外一家公司。2015年8月,美国联合治疗公司(United Therapeutics)将其优先审评券转让给了美国生物技术巨头艾伯维(AbbVie),其转让价格达到了惊人的3.5亿美元。优先审评券价值可见一斑。

2.2 明确的孤儿药资格认定程序

美国对于孤儿药的注册采取“身份认定+上市审批”的方式(简称两步式)。企业在提交NDA前,针对其产品向美国FDA提出孤儿药身份认定申请,ODA的孤儿药认定标准为拟申报药品的适应证为在美国患病人数少于20万(约占总人口的0.75‰)的病种或多于20万人但其治疗所用药品在美销售额无法抵偿药品研发上市成本的疾病。为了证明药物符合以上标准,企业必须向FDA下设的孤儿药研发办公室(OOPD)提供一系列资料,OOPD在受理后的90日内对其进行审核;评审内容包括申请书的科学性、罕见病的流行率等,如认为申请适当,则指定该药物或生物制品的孤儿药产品资格(见图3、图4)。获得美国孤儿药资格认定的药物即可享受税费优惠、研发资助、快速注册等优惠政策。如果该药物被批准上市还可获得市场独占权。

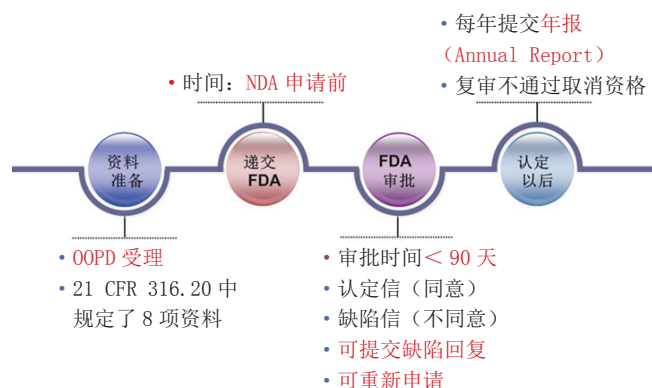


图3 美国FDA孤儿药认定程序

Figure 3 Orphan designation procedure of US FDA

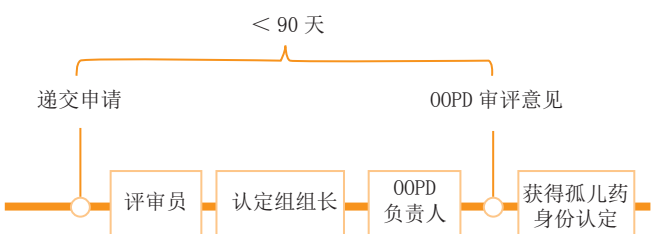


图4 OOPD内部评审流程

Figure 4 Internal review process of OOPD

2.3 丰富的管理经验和审评灵活性

美国FDA针对孤儿药审评具有丰富的经验和高度的灵活性,截至2015年6月30日,FDA的孤儿药身份认定数据库中,共批准孤儿药494个,涉及相关适应证3463项。过去5年中,美国FDA下设的药品评价和研究中心(CDER)批准的所有新药中孤儿药约占30%~40%(见表1)。这一方面说明企业对孤儿药的研发热情持续高涨,另一方面也间接说明了美国孤儿药政策对孤儿药研发的倾斜,以及FDA在孤儿药审评方面具有很大的灵活性。也就是说,具有孤儿药身份的新药本身就更容易得到相对较低的市场准入门槛。美国FDA审评灵活性的另一表现是评审时间的加快。美国虽未建立专门的孤儿药的加快评审政策,但由于孤儿药的自身特点,其建立的严重疾病新药加快评审政策常被应用于孤儿药,这些审评措施包括快速通道认定、突破性疗法认定、加速审批、优先审评认定等(见图5),大大缩短了孤儿药的审评时间,孤儿药平均获批时间约为非孤儿药的80%^[3]。孤儿药相对宽松的准入条件和缩短的获批时间将是中国药企走向世界的一条捷径。

表1 近5年美国FDA批准的孤儿药和全部药品数量

Table 1 Number of orphan drugs and total drugs approved by US FDA in the past 5 years

年份	孤儿药 / 个	全部药 / 个	孤儿药占比 / %
2010	6	21	29
2011	11	30	37
2012	13	39	33
2013	9	29	31
2014	17	41	41

注:全部药指美国FDA的CDER批准的全部化学新药和生物新药

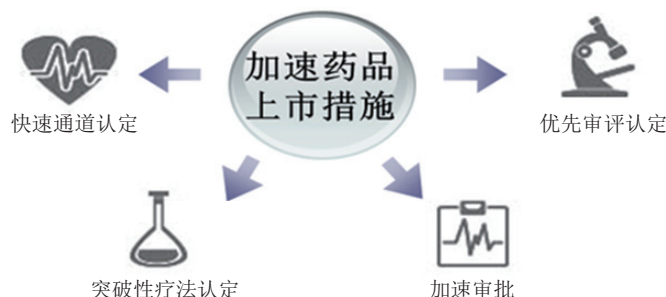


图5 4种美国FDA药品快速审批通道

Figure 5 Four accelerated drug approval approaches introduced by US FDA

3 美国孤儿药开发的策略

3.1 通过药物重定位开发孤儿药

药物重定位是开发孤儿药的重要途径,而且在美国的孤儿药政策下尤为有效。药物重定位,通俗的说就是老药新用,老药由于具有已获批的安全性数据和已掌握的生产过程,因而大大降低了企业的研发难度、周期和风险,因此是孤儿药开发的捷径^[2](见图6)。

药物重定位成孤儿药的例子不甚枚举,经典案例如 Sildenafil(西地那非)最开始作为治疗心血管疾病药物研发,研发过程中发现 ED 适应证,后开发成抗 ED 药物(Viagra),专利到期前,重定位为治疗罕见肺动脉高压药物(Revatio)。重定位也可用于停产的老药。例如 Thalidomide(沙利度胺)最先作为镇静剂,由于著名的反应停事件被叫停,在1998年和2006年又分别被批准用于治疗罕见病麻风结节性红斑和多发性骨髓瘤,近期的研究成果显示沙利度胺有可能成为难治性克罗恩病的有效药物。

为了支持药物重定位开发,美国FDA设有罕见病重定位数据库(rare disease repurposing database, RDRD)以供研发者参考。目前FDA批准的同时拥有

孤儿适应证和普通适应证的药物共有51种。另外药物如果通过重定位开发出新的罕见病适应证,根据《21世纪治疗法案》的OPEN条款,已上市药物的市场专营权可延长6个月。因此孤儿药重定位策略在美国的孤儿药政策下十分适用。

3.2 利用定义的地域差异优先开发孤儿药

罕见病是一个区域性概念,在美国定义为罕见病,在其他国家也许是常见病。因此在美国开发的孤儿药在其他国家和地区的潜在市场可能很大,例如,2012年肝癌在美国的患者人数为50734,属于罕见病范畴,而中国肝癌患者占全球发病人口的50%(2012年全球肝癌的发病人数约为780000)^[4],显然,肝癌药物在中国具有巨大的市场。被美国FDA批准的药品相对也比较容易进入其他市场,只要选对适应证,就能通过美国孤儿药政策实现“曲线救国”,如CFDA140号文第七条陈述“申请人在欧盟、美国药品审批机构同步申请注册的药品,实行单独排队,加快审评审批”。因此,利用孤儿药定义的地域差异,是进行全球化同步开发的策略之一(见图6)。

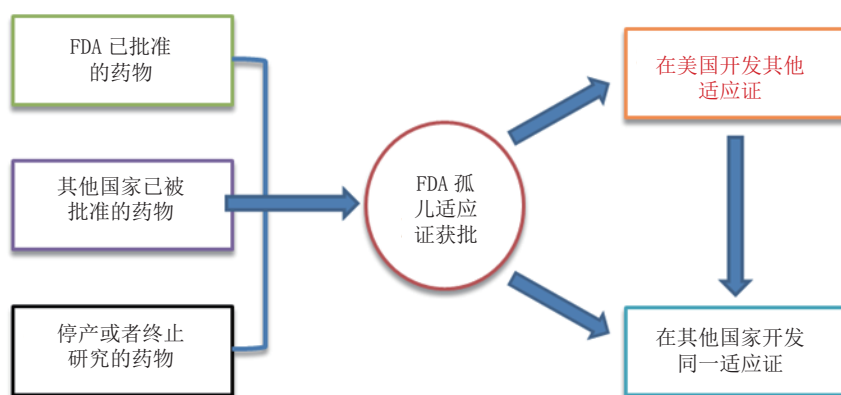


图6 几种常规的孤儿药开发策略

Figure 6 R&D strategies of orphan drugs

4 小结与展望

开发孤儿药既满足了患者需求和社会需要,也符合企业低成本、短周期、高收益的利益要求。美国具有相对较大的受试人群和优惠的孤儿药研发政策;FDA在孤儿药审评方面灵活性强、周期短;上市后的市场和医保体系也很完备,因此选择在美国进行海外孤儿药的开发符合各国药企的利益。

此外,先开发一个孤儿适应证,在投资成本、时间、

风险和回报率方面具有优越性,继而开发新适应证,以拓宽市场和延长产品生命周期。同时,美国有着完整的医药开发产业链,一个在美国开发的孤儿药产品更容易获得资本市场和国际大药企的青睐。

希望中国药企能充分利用美国的孤儿药政策和机会在美国开发孤儿药。更希望中国借鉴国际经验,结合我国国情,早日出台既有利于患者,也有利于药企的中国孤儿药政策,找到一条适合我国孤儿药发展的道路。

【参考文献】

- [1] 马端,李定国,张学,等. 中国罕见病防治的机遇与挑战[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.
- [2] Muthyala R. Orphan/rare drug discovery through drug repositioning[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 8(3/4):71-76.
- [3] Evaluate Pharma. Orphan Drug report, 2014 [EB/OL].(2014-11-30) [2015-08-01]. <http://www.evaluategroup.com/>.
- [4] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.



【专家介绍】杜涛:博士,国家“千人计划”特聘专家,天津汉思睿智医药开发有限公司总经理,协和医科大学教授,《药理学进展》编委。1982年毕业于天津医科大学,1987—1992年在加拿大麦吉尔大学(McGill University)接受临床病理学深造,并获博士学位,1992—1994年在美国哈佛大学病理系接受了2年的博士后培养。从1994年起在美国食品药品监督管理局(FDA)担任了将近7年的高级审评官。在FDA工作期间共审评过100多个药品的IND和NDA,并参与了FDA植物药指导文件和保健食品指导文件的起草,为此还获得FDA奖励。

杜博士于2000年离开FDA后,曾先后担任美国联合健保公司(在2011年的Fortune-100中排名第22位)的中国区首席代表和全球注册部高级总监以及香港和记黄埔医药公司的临床和注册部高级总监。在此期间,还领导了包括肿瘤药在内的一系列新药的开发。杜博士于2005年进入顾问行业,目前仍是美国汉佛莱医药顾问公司的首席顾问,曾为多家欧美和中国的大型制药企业担任过医药开发顾问。杜博士曾带领来自不同国家、有着不同文化背景和不同专业特长的新药开发团队成功地完成了30多项新药开发和申报工作,其中包括6个来自不同亚洲国家/地区的新药申报,他参与制定的一些药品开发和注册策略/技术方案在国外制药行业中有着相当大的影响。杜博士现有专利3项。他也是北美金融界知名的技术顾问,且曾在三家北美的上市公司担任独立董事,并参与了多家公司的融资和上市。

杜博士也是美国保健食品方面的重要专家,曾帮助不同的公司在欧美注册了100多个保健食品。近年来,他积极参与食品安全检测产品的开发和商业化,并正在为一家美国大型保健食品公司担任新产品开发的项目顾问。

《中国药科大学学报》2016年征订启事

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的中文药学核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药代动力学、医药经济学等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:中国科学引文数据库(CSCD核心库)、《中文核心期刊要目总览》(北大2014年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获国家新闻出版总署、教育部、科技部等各类优秀期刊奖。

2008年,《中国药科大学学报》被评为“中国精品科技期刊”,2006、2008、2010年连续3次蝉联教育部“中国高校精品科技期刊”。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为1.171,位居中国药学学术期刊第4位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128页。国际标准开本,国内外公开发售。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与本编辑部联系。

国内刊号: CN 32-1157/R

ISSN: 1000-5048

国内邮发代号: 28-115

定价: 40元/期(全年240元)

地址: 南京市童家巷24号

邮政编码: 210009

电话: 025-83271566

传真: 025-83271279

E-mail: xuebao@cpu.edu.cn

网址: <http://www.zgykdxxb.cn>

