

【深阅读】

# 新药上市改革直击痛点

本报记者 叶子 彭训文

听到主治医生说“国内马上能买索磷布韦片了”，李明（化名）激动得流下了眼泪。

李明的父亲患有乙肝，医院此前采用干扰素加利巴韦林的方式进行治疗。这是国内常用的治疗方案，治愈率仅有40%，且副作用很大。经多方打听，他们得知国外有一种名叫索磷布韦片的药，治愈率高达90%。然而，网上代购风险高，海外购药花销大，让父子俩犯愁不已。

10月初，中共中央办公厅、国务院办公厅印发《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》（下称《意见》），提出了36条改革意见。其

中，加快临床急需药品上市审评速度、提高仿制药质量等措施，让索磷布韦片这样的进口药的上市时间由几年缩短到了几个月；同时，仿制药的发展和更多的创新药、罕见病药物进入国家医保目录，将让患者的购药成本大幅降低。

中共十九大报告提到，要坚持以人民为中心思想，深化医药卫生体制改革，满足人民对更高层次的医疗卫生服务的期待。专家表示，《意见》出台，将让患者尽快用上救命药、放心药；对药企、药品研究机构来说，《意见》更是一剂强心剂。



制图：彭训文



## 1 药品审批周期长、成本高 “破旧”势在必行

丙肝，一个被很多人忽视的“恶魔”。

据世界卫生组织今年4月发布的《2017年全球肝炎报告》显示，截至2015年底，全球大约有3.25亿人感染慢性肝炎，其中7100万人感染了丙肝病毒，很多患者因未得到及时救治而死亡。

李明的父亲此前一直依靠干扰素疗法进行治疗，恶心、呕吐不断，也只能默默忍受。李明说，他也曾想到国外给父亲买索磷布韦片这样能治丙肝的药，但由于害怕买到假药和过于高昂的海外购药成本，最终未成行。国内医生此前曾告诉他，索磷布韦片这样的进口药在国内上市，至少还要等两三年。

中国医学科学院药物研究所新药开发研究室主任、国家食品药品监督管理总局新药审评委员吴松，从事新药研制研究已近30年。他说，新药上市难，主要与长期以来审评审批流程周期长、成本高有关。

那么，一种救命新药，从开始研发到最终到达患者手中，究竟要经过哪些流程呢？

吴松告诉本报记者，一般来说，一种新药的研发大约需要数十年时间，研发成功前，还要经历3个阶段。首先是实验室试验阶段，包括蛋白质、酶、细胞等体外试验、动物试验；然后是申请临床试验，需要进行一、二、三期临床试验；最后是向国家食品药品监督管理总局申报上市许可，获批后方可上市销售。这是中国药物从研发到进入市场的必经环节。

“此前这个流程周期长、成本高，因此业内有句话叫‘花10亿美金，用10年时间，才能做出一种新药’。许多患者在等待中错过了他们的救命药、放心药。”吴松说。

罕见病药物从研制到上市的时间更长。罕见病，指发病率小于1‰的疾病。除了几年前因为“水桶挑战”而被大家熟悉的“渐冻人症”，还有成骨不全症、法布雷病、戈谢氏症……一个个生僻拗口的疾病名称，再加上极其低的患病率，造成临床用药问题十分严重。据统计，目前世界上仅有5%的罕见病患者拥有有效药物，由于费用昂贵，相当高比例的患者不能得到有效治疗。由于中国人口基数大，数以千万的罕见病群体无药可用，或因药费昂贵而无法得到救治。

微芯生物是一家研制罕见病新药的药企，曾研制出中国首个治疗复发或难治性外周T细胞淋巴瘤的罕见病药物——西达本胺。该公司总裁兼首席科学官鲁先平向本报记者介绍说，由于公司与国家食药监局药品审评中心沟通充分，西达本胺的审评审批速度得以加快。但即便如此，公司也花了4年时间才完成了近100例病人的二期试验。到2015年西达本胺获准上市时，该药的专利独占期（一般为20年）仅剩8年。对于一些更罕见的疾病，试验周期则更长。

研制的新药上市难，一些进口创新药的上市之路也颇为崎岖。国家食药监局副局长吴浈在解读《意见》的新闻发布会上表示，一些进口创新药，必须在海外获准上市后才能到国内申请上市；一些创新药在国外完成一期临床试验后，才可以到国内申请临床试验……这些问题严重迟滞了一些国外创新药进入中国。

国家食药监局统计显示，2001年到2016年，发达国家批准上市的创新药433种，在中国上市的只有一百多种，只占30%。近10年来，中国一些典型新药的上市时间，平均要比欧美晚5至7年。

药品审批上市制度设计上的这种“晚一步，慢半拍”，长期以来饱受诟病，“破旧立新”已经到了势在必行的地步。



## 2 急需药“边批边用”、接受境外临床试验数据 改革力度空前

10月8日，经多次酝酿修改的《意见》印发，《意见》首先提出，要加快药品医疗器械上市审评审批，其中，对两种新型医疗器械审评审批开了“绿灯”。

一种是治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病等急需的药品医疗器械。如果临床试验早期、中期指标显示疗效并能够预测其临床价值的，可附带条件批准上市，先让患者用上药。研发企业应制定风险管控计划，按要求开展研究，实现边批边用。另一种是罕见病治疗药品医疗器械。研发企业可提出减免临床试验的申请。对境外已批准上市的罕见病治疗药品医疗器械，可附带条件批准上市。

正是受益于这样的改革思维，李明父亲急需的索磷布韦片，加速了在中国上市的步伐，原本长达数年的审批上市时间，如今仅用了7个月。“这样的改革举措可以说力度空前、鼓舞人心。”鲁先平对《意见》的发布十分激动。他认为，这将更大力度地激发企业研发新药的热情。

同时，《意见》明确提出，有条件接受境外多中心临床试验数据。以往，中国并不认可在境外多中心取得的临床试验数据，国外新药首次进入中国，必须在海外做完二期临床试验后才能在海外进行临床试验，完成三期临床试验后才能获批在中国上市。此次改革砍掉了这些重复研究的时间。

为了让“有条件”接受境外临床数据更明晰，国家食药监局药审中心10月20日发布《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿。这份征求意见稿明确提出，接受的“条件”主要有3个：一、药品应符合中国注册相关要求，上市许可持有人应确保其真实性、完整性、准确性和可溯源性；二、药品应接受国家食药监总局的监督检查；三、应证明药品不存在人种差异。

吴松表示，这将极大减少进口新药在中国获批上市的时间，同时也有利于中国医药企业走向海外，开展境外临床试验。

对于接受境外的临床试验数据，吴松认为没有必要过于担忧其安全性，“为保证数据真实性，《意见》和《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿制定了一系列规范化程序，随着中国今年6月加入人用药物注册技术要求国际协调会（ICH），未来申报的药品临床试验数据将与国际规范接轨，审评审批也会更科学”。

此外，接受国外医药公司来中国开展药品临床试验，不免引发“拿中国人当试验品”的疑虑。“这是一种误区。”吴松表示，中国对于国外医药公司来华进行药品临床试验制定了科学、严格的方案。为保护受试者的安全和健康权益，《意见》还提出，临床试验应符合伦理道德标准，保证受试者在自愿参与前被告知足够的试验信息，理解并签署知情同意书。临床试验机构需成立由医学专家、法律专家、技术专家等社会各方人士组成的伦理委员会，审查试验方案，审核和监督临床试验研究者资质，并监督试验情况，“可以说，只要做到严格监管，风险是可控的”。



## 3 呼吁医保和药物审批上市“挂钩” 告别天价药费

在北京军事医学科学院附属医院（307医院），消化肿瘤内科的办公室里，徐建明主任正在检查一种抗癌药物PD-1单抗的临床试验效果。

他说，目前在他这个科室里，约1/6的消化肿瘤患者正在接受这个临床试验。这些病人无法通过手术、化疗等传统手段进行治疗，癌症在他们身上已经成了真正的绝症。目前正在试验的这种PD-1单抗药物，是他们唯一的希望。

这种新药，是由中国一家名叫信达生物制药有限公司研制的，创始人俞德超为此已经研制了20多年。他表示，使用国产的PD-1药物，如果未来成功上市，患者一年的治疗费用有望从上百万元减少到10万元左右。这意味着有更多的中国患者有望得到一国产最新抗癌药物的治疗。据了解，目前在美国，治疗如肺癌、黑色素瘤等，一年的费用大约为20万美元。

近年来，随着中国生物制药行业的快速发展，像西达本胺、PD-1等国产创新药正逐步打破进口药的垄断地位，患者不仅能用上救命药，而且正在告别天价治疗费。

今年7月13日，西达本胺成功进入新版国家医保目录，这意味着患者每个月只要花费上千元就能用上这一创新药物。此前，由于国家医保尚未和药物审批上市“挂钩”，新药进入国家医保目录的等待时间很长。“这种情况正在好转。”鲁先平表示，今年的新版国家医保目录首次调整，将近年上市的包括西达本胺等一批创新药纳入目录中，使中国创新药进入医保目录的速度与发达国家接轨。

为此，《意见》提出设立由国家食品药品监管部门、发展改革委、科技部、工信部、财政部、人力资源社会保障部、卫生计生部门、知识产权部门、中医药管理部门等组成的部级联席会议制度。鲁先平表示，随着《意见》改革东风的到来，相信国家政策、财政未来会在创新药研发到上市阶段进行更大投入，更多创新药将快速进入国家医保目录，切实降低患者的治疗费用。



## 4 推动改革细化落实、落地生根 理顺新药上市

为确保《意见》贯彻落实，10月以来，两份细则接连出台。除了前面提到的《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿，10月23日，《药品注册管理办法（修订稿）》由国家食药监局起草发布。这份修订稿着重增加了关于药品上市许可持有人制度、设立优先审评审批制度等相关内容。

北京中医药大学法律系副教授邓勇认为，由于《意见》和相关细则只是政府部门制定的规范性文件，创新药监管、审评、审批要真正做到有法可依，立法部门要加快后续法律的立、改、废工作。

多位受访专家表示，要从根本上理顺新药上市的“生态链”。

鲁先平建议，应进一步完善中国创新药研发的政策法规，营造更加公平透明的市场环境，并在关键出口上设定相应机制，解决好创新药市场准入、药品销售的“最后一公里”问题。

“药企要肩负起‘边批边用’的主动监测职责。”鲁先平认为，创新药上市前，医药企业应制定药品上市后的风险管理计划和风险最小化措施，建立起药物警戒体系，加强对患者用药期间的安全性监测和管理。

吴松认为，对于政府部门来说，需进一步提高监管的科学性和前瞻性。关于科学性，他建议进一步提高对于国内已经上市药品安全的动态监管水平。同时，适当限制评审专家的个人自由裁量权，防止为

完成任务而出现“一揽子之”的现象，“这还需要进一步扩大审评专家和申报单位之间已有的双向沟通机制”。

对于药效相当、价格低廉的通用名药物（仿制药），吴松建议尽快规划发展目标。“目前，欧盟、美国、日本等都在大力提倡和鼓励通用名药物的开发和使用。我们必须紧紧跟上国际形势”。

“我们还要重视一些廉价药、小众药和罕见病药物这种公益性产品的市场失灵问题，加强政策前瞻性，防止出现临床用药短缺问题。”吴松说，政府应综合考虑，从优先审评审批、有条件批准上市、减免临床试验病例数量、制定优惠的市场准入和价格调节机制等方面给予政策支持。



图为罕见病患者在病痛挑战公益基金会上组织下相聚北京。新华社记者张玉薇摄

### 日本：药审机构独立运营

1993年，日本开始实施《罕见病用药管理制度》，罕见病用药研究的全过程可享受基金资助、减税、优先审批、药品再审查时间延长及国家健康保险支付上的政策优惠。

同年，日本开始实行新药审批绿色通道制度，并依据医学发展不断进行完善，有效性和安全性明显好于现存同类药的药品，以及治疗严重威胁生命的疾病的药品可以申请绿色通道。另外，治疗患者数在5万名以下特定疑难杂症的“孤儿药”也可以申请。

2004年，日本政府对新药审批机构进行改革，将负责药物审批的多个机构合并成立“医药品综合机构”，定位为独立行政法人，独立经营，不受政府预算限制。改革后，“医药品综合机构”迅速扩充队伍，人员招聘、财务自由大幅改善的同时，药品审批时间也大幅缩短，较改革前提速一倍以上。

### 他山之石

日本新药审查的一大特点是标准化操作，制定细致的审查标准化手册，尽量减少不同审查员尺度不一带来的人为因素干扰。2014年度，日本新药审批平均速度是306天，利用绿色通道的药物平均审批时间为264天。

### 美国：4种途径加快审批

美国食品药品监督管理局建立了4种新药加快审批的途径，分别是快速通道、突破性疗法、加速批准和优先审评。快速通道主要针对新的或有潜力、比现有疗法效果更好的疗法，制药企业可在药物研发的任何阶段

提出这种申请。突破性疗法适用于初步临床试验数据显示与现有药物相比更能显著提升疗效的药物。加速审批是为了节省药物临床试验到拿到结果的时间，用实验室测量指标、物理特征等所谓“替代终点”代替实际临床结果，先批准后验证，如果上市后验证了临床疗效，则药管局维持原先的批准，反之则撤销批准或修改药物标签。优先审评则适用于有潜力显著提高疗效的药物，其审批时间从标准评估的10个月缩短至6个月。

美药管局会在药物的生命周期内不断重新评估已上市药物的安全问题。比如建立自愿性不良反应报告系统，如果发现与上市药物相关的意外健康风险，美药管局将会给消

费者和医务人员发布药物安全通报，给药物标签添加相关安全性问题说明。

此外，1983年，美国就制定了《孤儿药法案》，美国食品药品监督管理局推出了减少临床人数、加快审批、免临床等一些优惠政策，极大地促进了美国药企对罕见病药物的开发。

### 欧盟：3种途径注册药物

欧盟药物注册有3种途径：一是欧洲药品审评管理局的集中审批；二是成员国审批；三是成员国互认可程序。集中审批指一旦通过欧洲药品审评管理

局的集中审批，药品可以在所有欧盟成员国的市场上自由销售。成员国审批就是在欧盟成员国国内进行药品审批，需要按照各国医药法规及其最新技术要求递交相应的申报材料。成员国互认可程序是在成员国审批的基础上再扩展到其他国家。如果有成员国对药品的安全性、有效性、质量可控性存在怀疑，则启动欧盟裁决审评程序，形成对成员国具有约束力的决议。

欧洲药品审评管理局承担药品审评审批工作，拥有来自欧盟各国的超过4000多名专家组成的技术资源。

新药临床试验申报后，临床试验所在地各成员国对安全性进行审查，伦理委员会将进行伦理安全审查，审批时间一般少于60天。制药企业还需提供年度安全报告，此规定贯穿整个临床研发过程。新药上市许可申报后，首先由欧洲药品审评管理局进行形式审查，约15天，合格后进入专业审查，共有3个阶段大概8个月时间。