

# 美国药品审评付费制度对我国加快药品审评的启示

邵 蓉<sup>\*</sup>, 殷天红

(中国药科大学医药产业发展研究中心,南京 211198)

**摘要** 目前我国药品审评时间长的问题已经引起业界广泛关注,药企付费以加快药品审评已成为制药行业的一致呼声。本文通过分析美国药品审评付费制度以及实施后产生的利与弊,结合我国药品审评现状,探讨如何运用收费方式加快我国药品审评。

**关键词** 药品审评;付费;美国;中国;比较研究;PDUFA

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)03-0281-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140305

## Charging system in US PDUFA with reference to speeding up drug evaluation process of China

SHAO Rong<sup>\*</sup>, YIN Tianhong

Research Center of Pharmaceutical Industry Development, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract** The lengthy drug evaluation period has aroused wide attention. Fee payment by pharmaceutical enterprise has become common consensus of pharmaceutical industry. This paper analyses the advantages and disadvantages of drug evaluation charging system in the US with its reference to the current situation of drug evaluation in China, with an attempt to accelerate evaluation process by properly adopting the charging system in China.

**Key words** drug evaluation; fee payment; USA; China; comparative study; PDUFA

药品上市需要经过药品监管部门的审批,审评时间的长短在一定程度上决定了患者能否及时使用到所需的药品。目前我国药品审评时间长的问题引起了制药行业的广泛关注,业内人士一致认为审评费用过低、审评人员严重不足是影响审评时间的重要因素,在此情况下,提高药品审评收费标准,由药企付费来加快审评已成为制药行业的一致呼声。美国国会在 1992 年颁布了《处方药申报者付费法案》(《Prescription Drug User Fee Act》, PDUFA),授权美国 FDA 可在 5 年内向申报药品的制药企业收取费用,一定程度上缓解了美国药品审评资金不足、人手不够的情况,此后国会又通过一系列法案将 5 年的临时授权延续至今。本文通过分析美国药品审评付费制度以及实施后产生的利与弊,结合我国药品审评现状,阐述该法案对我国的启示,供我国药事管理部门决策参考。

## 1 我国药品审评现状

### 1.1 审评时间

我国药品审评工作主要由国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)下属的药品审评中心负责,在 2007 年《药品注册管理办法》中规定的技术审评时间见表 1。

表 1 药品审评中心法定技术审评时间

申请类型	工作日/天	按月计算 <sup>a</sup>
新药临床试验	90	3
新药临床试验(特殊审批)	80	2.7
新药生产	150	5
新药生产(特殊审批)	120	4

<sup>a</sup>一个月以 30 天计算

从表 1 可见,我国新药获批的法定审评时间应为 8 个月左右,特殊审批为 6.7 个月左右。然而,

实际上新药的审评时间远远超过法定期限,根据2012年药品审评中心审评报告显示,2012年新药临床试验申请进入药品审评中心的等待时间为4~6个月,新药生产申请的等待时间为11~12个月。法定审评时间与实际审评时间差距很大,面对这一现状,药品审评中心应当考虑向企业收取一定的申报费用,借助社会资源来缓解资金缺乏、人手不足的压力,而不是简单的将技术审评工作时间的起算点延至启动技术审评工作开始。

## 1.2 审评收费与审评人员

我国药品审评属于行政许可行为,根据《行政许可法》第五十九条的规定,行政机关应当依照法律、行政法规收取许可费用并全部上缴国库。目前药品审评中心收费依据主要是计价格[1995]340号文件,其中收费最高的为进口药品注册审批费45 300元,最低的是仿制药审批费复审费,仅为1 500元。同样针对一个新化学实体药物的审评,FDA收费平均为184万美元,而我国药品审评中心的收费平均为2.93万元人民币<sup>[1]</sup>。我国药品审评收费的性质是行政性费用,数额较小,药品审评中心作为全额财政拨款单位不能直接将收取的费用用于药品审查,因而此种收费对我国加快药品审评意义不大。

由于审评收费低、编制有限,我国药品审评中心缺乏资金聘请更多审评专业人员,目前我国药品审评中心仅有103名审评专业人员,而美国FDA在2011年实际负责药品审查工作的人员有3 264名,2012年达到3 281名,2013年预计将有3 603名工作人员<sup>[2]</sup>。

## 2 美国PDUFA概述

### 2.1 实施背景及效果

20世纪80年代,美国对新药的平均审查时间是31.3个月<sup>[3]</sup>,审评时间长主要有两方面原因:一是FDA缺乏充足资金聘请专家,二是FDA在加快患者及时获得药品和确保药品安全有效之间难以权衡。药品审评过程中,FDA可能会犯两种错误:取伪错误,即批准了一个不安全和/或无效的药品;弃真错误,即未能及时批准一个安全有效的药品。考虑到取伪错误的成本更加直接和明显,FDA倾向于用严格详尽的审查来避免该类错误,然而冗长

的审查过程延迟了药品上市,导致患者无法及时获得药品,一定程度上FDA犯了弃真错误<sup>[4]</sup>。

为了解决上述问题,1992年美国国会颁布PDUFA,授权FDA可向制药企业收取费用用于药品审评,此后国会又通过PDUFAⅡ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ4部法案将授权延续至今。自法案实施以来,FDA药品审评时间逐渐缩短:1993年标准审查时间中位数为22.1个月,优先审查为13.2个月;2011年标准审查时间中位数已下降至13.8个月,优先审查下降为6.4个月<sup>[5]</sup>。与20世纪80年代平均31.3个月的审评时间相比取得了巨大进步,PDUFA在加快药品审评方面发挥了重要作用。

### 2.2 药品审评付费制度

#### 2.2.1 制药企业缴纳与免除费用

PDUFA的核心是药品审评付费制度,该制度建立在FDA和制药企业的权利义务关系上。制药企业向FDA缴纳费用是企业为加速审评所必须承担的义务。

法案颁布之前,财政拨款是FDA药品审查的资金来源。法案授权FDA可向提交新药申请(new drug applications, NDA)以及生物制品许可申请(biologics license application, BLA)的企业收取申报者费用,并规定该费用不能替代政府拨款而只能起到补充作用<sup>[6]</sup>。如今,财政拨款和申报者费用构成了美国药品审查工作的资金基础。

法案中规定的申报者付费项目具体包括以下3类:

**药品申请费(application review fees):**药品申报者(通常为生产商)对于其所递交的NDA或其补充申请、BLA都应当缴纳一定费用;

**生产设施费(establishment fees):**获得许可的申请人要为其药品申请中的每项处方药生产设施缴纳年费,除非该设施在该财政年度未生产处方药;

**产品费(product fees):**获得许可的申请人要为符合PDUFA定义的每项产品缴纳年费。

为了确保企业的持久配合,PDUFA严格规定费用缴纳数额,每次授权法案都会规定单件药品法定申请费,每年根据通胀因素对其做出适当调整,这里的通胀因素主要指:前一财政年度居民消费价格指数以及FDA当年人力成本。药品申请费总收入会随着收到的申请数量而变化,在确定单件设施费和产品费之前,FDA必须首先估算本年度的药

品申请费总收入<sup>[7]</sup>。

#### 药品申请费预估总收入的确定

首先,FDA 确定前一财政年度的等同全额申请(full application equivalent, FAE)数量,经线性回归后预估本年度 FAE 数量,药品申请费预估总收入的计算公式如下:药品申请费预估总收入 = 根据通胀调整的药品法定申请费 × (预估申请数量 - 费用减免申请数量)。

当申请人向 FDA 提出申请时应当缴纳药品申请费,若许可申请要求提交安全性、有效性的临床试验数据,则申请人应全额缴纳申请费;不要求提交安全性、有效性的临床试验数据或是提交要求临床数据的补充申请都只需缴纳一半申请费;FDA 不受理某项药品申请或者补充申请的需退回 75% 申请费;当某财政年度收取费用超过当年财政拨款时,下一财政年度应减少费用收取。

#### 生产设施费和产品费的确定

PDUFA 规定 FDA 收取的 3 种费用收入应当各占总费用收入的 1/3,因而药品申请费预估总收入也是生产设施费和产品费总收入的预估值,单件生产设施费和产品费计算如下:单件生产设施费 = 生产设施费预估总收入 / 上年度生产设施费申请数量;单件产品费 = 产品费预估总收入 / 上年度产品费申请数量。FDA 审查过程所需的费用受到多方因素影响,而制药企业的生产设施以及产品种类相对较稳定,因此在计算设施费和产品费时只需用上年度申请数量即可,不必以线性回归方式预测当年收到的申请数量。

PDUFA 除了确立付费制度外,还规定某些药品和企业享有费用免除待遇。比如规模较小、首次提交 NDA 或者 BLA 的小企业等可以免除药品申请费,PDUFA 对于生产设施费以及产品费的免除也有相应规定<sup>[8]</sup>,这种费用减免体现了 FDA 对药品创新企业的支持。

**2.2.2 FDA 费用使用范围** 国会对费用使用范围的限制实际上是对 FDA 职权的约束。PDUFA 最初将大部分收入都用于聘请专家加快审评,随着美国制药行业的发展,针对法案实施中出现的新问题,国会在每 5 年一次的授权中逐步扩展了 FDA 对费用的使用范围。PDUFA II 中使用范围拓展至临床试验阶段;PDUFA III 不仅向前延伸至临床前研究,还允许 FDA 将费用用于药品上市后 3 年内

的监管;PDUFA IV、V 在 III 的基础上取消了 3 年的时间限制<sup>[6]</sup>。

**2.2.3 FDA 工作目标和任务** FDA 要想获得企业付费,必须履行相应义务——与制药企业协商确定工作目标和任务,并且在每个财政年度结束后向国会提交工作目标完成情况和财政状况年度报告,国会以会议记录的形式向公众发布,接受监督,使收费在公开、透明的条件下进行<sup>[9]</sup>。

PDUFA 及其授权法案中 FDA 的工作目标是以完成 90% 的申请审查作为衡量标准,留有 10% 的余地体现了目标制定的科学合理性。此外,FDA 为标准审查和优先审查程序确定了不同的审查期限,优先审查法定的审查期限为 6 个月,标准为 10 个月<sup>[5]</sup>。

#### 2.3 PDUFA 实施后出现的问题

**2.3.1 FDA 收取费用过度导致信誉受损** 药品监管部门应当维护公众用药的合法权益,然而 FDA 过度依赖申报者费用使其倾向于为企业服务而不是关注公众安全与健康,FDA 信誉由此受到一定损害。PDUFA 的宗旨是加强 FDA 和制药企业的沟通,共同促进安全、有效的新药及时上市,申报者费用只是实现该宗旨的手段,将其看成是制药企业对监管者的牵制无疑会阻碍法案最终目标的实现<sup>[10]</sup>。

**2.3.2 国会拨款积极性降低、影响 FDA 其他工作的开展** 审查费用应当由财政拨款和申报者费用共同负担,后者只能作为前者的补偿,用于一些特定的活动。然而申报者费用逐年增加,已经超越国会拨款在药品审查费用中所占比例(表 2),药品审评的资金基础发生了质的变化。FDA 对申报者费用的过度依赖直接削弱了国会总体上的拨款意愿<sup>[11]</sup>,导致那些需要财政拨款才能进行的重要活动无法及时开展,除药品审评活动外的其他工作得不到国会应有的关注。

**2.3.3 药品安全问题** PDUFA I 实施后,FDA 忙于应对审查期限的要求,对药品安全的关注程度有所降低。美国联邦会计总署的数据表明,PDUFA I 颁布之前(1985~1992 年),有 3.1% 的新分子实体药品因安全问题撤市,颁布之后(1993~2000 年)撤市率上升至 3.47%,并且从 PDUFA I 期间的 1.56% 上升至 PDUFA II 期间的 5.34%。然而,FDA 认为药品安全问题与审评速度不存在直接因

果关系,药品获得上市只能说明批准该药时效益大于风险,在上市后的使用过程中,医生和患者的不合理用药、超说明书用药等因素都可能导致药品被撤市<sup>[12]</sup>。

**表2 PDUFA 审查费用筹集情况** (单位:百万美元)

财政 年度	项目 总费用	机构预算 (拨款)	PDUFA 收费情况	
			数额	占项目总费用比/%
1994	238.0	214.9	23.1	9.7
1998	262.6	199.6	63.1	24.0
2003	403.8	274.1	129.8	32.1
2008	680.9	353.9	327.0	48.0
2013	1 256.6	477.8	778.8	62.0

来源:Prescription Drug User Fee Act (PDUFA):2012 Reauthorization as PDUFA V

**2.3.4 FDA 职责权衡** 上述关于药品安全性的争论实际上反映了更深层次的问题:FDA 职责的权衡。FDA 为了确保药品安全有效(避免取伪错误),必须对药品进行详尽审查,然而冗长的审查过程影响了药品及时上市(犯弃真错误),为了保证药品及时上市(避免弃真错误),FDA 又必须加快审评,这再一次导致药品的安全有效性无法保障(犯取伪错误)<sup>[10]</sup>。这种循环是监管部门需要面临的职业权衡,FDA 考虑的关键问题是如何在加快审评中获得的预期收益和由此带来的安全性降低而导致的预期损失之间进行权衡<sup>[4]</sup>。

**2.3.5 仿制药申报收费问题** PDUFA 前 4 次授权中未将仿制药纳入收费范围,实际上 FDA 对于仿制药的审查时间远远长于新药,1995 年仿制药的平均审查时间为 34.7 个月,新药为 19.2 个月<sup>[3]</sup>,仿制药加速审评对于公众获取安全、有效的低价药品意义重大。在 2012 年《美国食品药品监督管理局安全和创新法案》(The FDA Safety and Innovation Act,FDASIA)即 PDUFA V 第 3 章仿制药费用规定 (Title III—Fees Relating to Generic Drugs) 中,授权 FDA 可以对仿制药申报收取费用。

### 3 PDUFA 药品审评付费制度对我国的启示

#### 3.1 明确药品审评性质,改变筹资模式

根据公共物品理论,药品审评具有非排他性和一定程度的竞争性,属于政府提供的准公共物品<sup>[13]</sup>,理论上准公共物品的供给应采取政府和市场共同分担的原则。根据 PDUFA 的实施情况,制药企业愿意支付一定费用来换取确定的、可预

测的、透明的药品审查过程。可见,药品审评付费制度在理论和实践上都是可行的。针对我国目前药品审评现状,相关部门可以借鉴美国药品审评付费制度实施的成功经验:通过企业缴费来聘请更多审评专家或者借助第三方提供的技术性平台;同时也应当规避该制度存在的问题:审评中不应过度依赖企业缴费、给予药品安全性应有的关注等,争取尽早建立适合我国国情的药品审评筹资新模式。

#### 3.2 引入动态缴费机制

我国应当引入药品审评的动态缴费机制,设立灵活、动态的缴费标准,主要包括以下方面:费用标准需根据当年实际情况调整,考虑通胀、申请数量、人力成本等因素浮动变化;不同类型的申请应当确定不同收费数额;作为仿制药大国,可以考虑将仿制药纳入收费范围,有利于患者尽早获得更多低价药物;确定企业药品申请费用减免的情形;费用的收取要控制在合理范围内,确保政府财政拨款为主要来源,维护药品审评的准公共性质。

#### 3.3 加强与制药企业之间沟通交流

PDUFA 中制药企业缴纳费用换取高效率的审查过程,既是权利也是义务。在义务的角度下,企业必须按照规定缴费支持审评工作;在权利的角度下,FDA 必须与其沟通协商制定阶段性工作目标。我国应当明确相关部门与制药企业间的权利义务关系,改变过去由单方规定审评时间,相关部门为了获得审评费用必须听取企业意见、协商确定审查期限并接受监督;企业为了尽快让药品上市必须缴纳费用。明确二者之间的关系有利于保障审查过程的确定性与透明性。

#### 3.4 加强收费信息公开

PDUFA 中,FDA 每年都要向国会提交工作目标完成情况和收费情况年度报告。近年来,我国对政府信息公开工作日益重视,根据《中华人民共和国政府信息公开条例》,信息公开的类型分为主动公开和申请公开。确立收费制度后,相关部门应当明确其中涉及的政府信息公开的性质。工作目标完成情况的公开,一方面有利于公众了解部门工作情况,增加信息透明度,另一方面也有利于部门内部改进工作程序,定时、定量地完成工作目标;收费数额和使用情况的公开能够督促相关部门合理收费并将其用于药品审评活动,加深了制药企业对相

关部门的信任程度。

### 3.5 正确处理好保证药品安全有效与促进药品及时上市之间的关系

PDUFA 实施后,FDA 的职责权衡问题也是我国在确立收费制度时应当考虑的。过分注重审批速度在一定程度上难以对药品安全有效性进行全面评估,然而不同疾病的药品风险/效益平衡点各不相同,对于严重威胁生命的疾病,患者更关注效益因素,宁愿承担更多风险;对于普通性质疾病,患者倾向于等待使用更安全、有效的药品。基于上述考虑,相关部门应当在保证药品安全、有效与促进药品及时上市间权衡利弊,对于风险较大、但能提供超过现有药物健康效益的药品应将重心放在加速审评上,同时将费用扩展用于上市后的安全监管,保证更有效地应对此类药品的安全问题。监管部门必须通盘考虑后在两者之间做暂时性取舍。

我国药品审评时间长主要是由于审评资金不足、评审专家缺乏造成的,向企业收取费用用于药品审评在一定程度上能够缓解这种现状,但是也应当注意到美国药品审评收费制度在实施过程中出现的问题,结合国情做适当调整。最重要的是,在有了充足的资金和人力后,社会各界应当为药品审评工作的开展提供一个客观包容的环境,争取尽早建立适合我国国情的药品审评筹资模式以加快药品审评速度。

### 参 考 文 献

- [1] MENET. Representative called for an increase in drug evaluation fee to ease the staff burden On drug evaluation [EB/OL]. [2014-03-10]. [http://www.menet.com.cn/Articles/information/201403/201403100858595859\\_110449.shtml](http://www.menet.com.cn/Articles/information/201403/201403100858595859_110449.shtml).
- [2] FDA. How many people are employed by FDA and in what areas do they work [EB/OL]? [2014-03-23]. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/Budget-Reports/UCM301553.pdf>.
- [3] Cantor DJ. Prescription drug user fee act of 1992: effects on bringing new drugs to market [EB/OL]. [2014-04-29]. [http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metacrs416/m1/1/high\\_res\\_d/97-838e\\_1997Sep12.pdf](http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metacrs416/m1/1/high_res_d/97-838e_1997Sep12.pdf).
- [4] Olson MK. The risk we bear: the effects of review speed and industry user fees on new drug safety [J]. *J Health Eco*, 2008, 27(2):175–200.
- [5] FDA. PDUFA Performance Reports [EB/OL]. [2014-03-23]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UserFeeReports/PerformanceReports/ucm2007449.htm>.
- [6] Thaul S. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA): 2012 Reauthorization as PDUFA V [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.fas.org/sgp/crs/misc/R42366.pdf>.
- [7] Establishment of prescription drug user fee rates for fiscal year 2002 [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2002-01-16/pdf/02-1068.pdf>.
- [8] FDA. Frequently asked questions on prescription drug user fees [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm069943.htm#top>.
- [9] FDA. FY 1995 PDUFA performance report [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UserFeeReports/PerformanceReports/PDUFA/ucm117257.htm>.
- [10] Kronquist AR. The prescription drug user fee act: history and reauthorization issues for 2012 [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.heritage.org/research/reports/2011/12/the-prescription-drug-user-fee-act-history-and-reauthorization-issues-for-2012>.
- [11] Thaul S. The prescription drug user fee act (PDUFA): background and Issues for PDUFA IV reauthorization [EB/OL]. [2014-04-29]. <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=11595>.
- [12] GAO. Effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UserFeeReports/PerformanceReports/PDUFA/ucm117257.htm>.
- [13] LIU Peng. Commercialization of quasi-public service——The disputes on drug evaluation financing system in FDA [J]. *China Prescr Drug*(中国处方药), 2007(6):8–9.