

欧盟中小企业新药研发注册的行政协助政策及启示

Regulatory and Administrative Assistance Policy of EMA's SME Innovative Drug R&D and Enlightenment

向星萍, 陈永法*

(中国药科大学国际医药商学院, 江苏南京 211198)

XIANG Xingping, CHEN Yongfa*

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)

摘要: 欧洲中小企业被喻为“欧洲经济的支柱”, 在欧盟行政协助政策 10 余年的积极指导下已逐渐成为欧洲新药研发的生力军。本文全面剖析了欧盟行政协助政策的认定流程和研发激励机制, 发现其显著提高了中小企业上市申请成功率和研发新药数量及占比, 并在孤儿药领域研发成果突出, 对欧洲生物医药产业发展起到了重要的推动作用。建议我国可通过设立中小企业办公室、建立“管助结合”的指导沟通机制以及提供申请费用优惠等政策加大对中小企业的新药研发注册激励作用。

关键词: 欧洲中小企业; 行政协助; 创新药物

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)05-0684-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.05.023

随着各类科技计划的实施, 大量创新灵活性和突破性强的创新型中小企业正逐渐成为医药技术创新和成果转化的核心力量, 并日益受到政府的高度重视。2016 年 3 月国务院办公厅发布的《关于促进医药产业健康发展的指导意见》(国办发[2016]11 号)就明确提出要“积极发展众创空间, 大力推进大众创新创业, 培育一批拥有特色技术、高端人才的创新型中小企业”。新药研发是一项高投入、高风险、长周期的创新工程, 兼具知识密集、技术密集、资本密集和多学科交叉渗透的特性。与大型企业相比, 中小企业研发主要存在资金、人员和经验不足

的“三大短板”, 其中资金和人员问题已通过各项科研计划和人才优惠政策得到了较大改善, 但研发战略层面的规划、药事管理法规、流程和要求等注册合规事务的指导沟通问题仍改进较少, 这恰恰是导致中小企业创新成果产出困难的重要原因之一。为此 2017 年 10 月中共中央和国务院联合发布的《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》强调, 要建立注册申请人和审评机构的沟通交流机制, 促进科技成果转化, 以进一步促进技术创新, 提高产业竞争力, 满足公众临床需要。基于中小企业在医药技术创新体系中的重要作用, 政府在采取经济扶持政策的同时, 也应重视研发指导沟通等行政协助政策的提供。

欧洲的中小企业 (micro-, small- and medium-sized enterprises, SMEs) 占欧洲企业总量的 99% 以上、总产值占比 65%, 被喻为“欧洲经济的支柱”^[1]。20 世纪 80 年代以来, 大批中小生物医药企业陆续崛起, 因其数量多、分布广又具有研发效率高的优势, 成为了欧洲政府监管和扶持的重点对象。2004

收稿日期: 2018-01-30

基金项目: 2015 年国家社会科学基金重大项目 (15ZDB167)、2015 年国家社会科学基金项目 (15BZZ052)

作者简介: 向星萍 (1993—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 国内外医药政策法规。

Tel: 15251756278

E-mail: 15251756278@163.com

通信联系人: 陈永法 (1965—), 男, 教授, 博士生导师, 从事国内外药事法规及药品评价研究。

E-mail: cyf990@163.com

年, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 就 SME 对政府行政服务的需求开展全面调研, 结果显示 SME 对研发注册相关法规、流程等咨询信息服务的需求最为突出, 包括研发期间因缺乏信息而导致的盲目开发, 上市申请的提交和检查的应对等。为此, 2005 年 12 月 EMA 颁布了 (EC) No 2049/2005, 并成立中小企业办公室 (SME office)。对符合要求的企业授予中小企业地位, 并为其药物研发注册提供行政协助 (regulatory and administrative assistance)。凭借专门的资格认定、覆盖全程的沟通交流和多种形式的培训指导, 特定的上市申请费用减免, 监管机构与中小企业间建立了良好的关系, 形成了“管助结合”模式, 在确保研发注册过程的规范性、安全性、有效性的同时, 加速了创新成果的产出。深入剖析欧盟对中小企业新药研发行政协助政策的激励机制, 有助于为我国进一步建立和完善支持生物医药中小企业创新的政策提供借鉴。

1 政策的核心内容

根据 (EC) No 2049/2005, 行政协助是指 EMA 为进一步规范和鼓励 SME 参与创新药物研发, 促进其对药事法规的理解和应用, 而采用行政力量以科学建议、方案指导、简报会、研讨会、费用减免或豁免等形式向其提供的技术指导、培训交流、费用优惠等支持政策。经过 10 余年探索完善, 该政策的实施不仅帮助 SME 逐渐建立了科学规范的研发注册管理体系, 还使创新药物得以在较短时间上市而惠及患者。本文首先分析了欧盟对中小企业的资质认定流程, 随后从沟通交流、培训指导和上市费用优惠三个方面剖析该政策对中小企业新药研发注册的促进机制。

1.1 中小企业资格认定标准和程序

根据 2003/361/EC, 欧盟对 SMEs 的定义为: 雇员少于 250 人, 年营业额不超过 5 000 万欧元或年度资产负债总额不超过 4 300 万欧元的企业 (表 1)。行政协助的对象须符合该定义且经过 EMA 认定并登记。申请资格认定的企业需按认定标准提交申请表及年度账目、成立证明和公司结构等证明

文件给中小企业办公室, 资格审核通过后, EMA 会给企业一个编号, 并授予其 SME 地位 (图 1)。SME 资格认定有效期 2 年, 此后企业需重新提交最新账目信息进行资格再审查。2010 年, EMA 建立了 SME 登记数据库, 提供经资格认定的 SME 名称、地址、联系方式、员工数以及主要产品和开发阶段等公开信息, 并通过该数据库不定时发布行业发展相关的时讯信息, 有利于 SME 及时了解最新的行业动态, 调整企业经营战略; 同时促进 SME 之间的互动、合作与联系; 并为欧盟及其成员国的研究机构和监管机构提供信息来源。

表 1 欧盟中小企业定义 (2003/361/EC)

Tab.1 EU SME Definition (2003/361/EC)

企业类型	员工数/人	营业额/万欧元	资产负债总额/万欧元
中型企业	<250	≤5 000	≤4 300
小型企业	<50	≤1 000	≤1 000
微型企业	<10	≤200	≤200

1.2 对中小企业新药研发注册的激励机制

1.2.1 覆盖全程的有效沟通降低研发风险

基于 SME 和 EMA 在新药研发中的关注点和优势各有不同, 越早就立题合理性、临床试验方案设计等核心问题进行沟通, 越有助于减少企业开发的盲目性, 以便及时调整研发策略, 避免更大损失。在新药研发的任一阶段, 尤其是 SME 面临欧盟准则、指南文件中细节不详, 偏离现有指导等情况下, EMA 都建议 SME 申请科学建议 (scientific advice) 和试验方案指导 (protocol assistance)。其中科学建议主要由人用药品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 专家根据当前科学知识和 SME 提供的文件进行解答, 旨在协助 SME 开展适宜的试验和研究, 确保上市许可审评中对试验设计无重大异议, 防止因此导致的上市延迟或拒绝^[2]。科学建议侧重于解决企业的研发战略问题, 并不是支持上市申请的预先审评。为节约时间和费用, EMA 免费提供了申请前会议 (pre-submission meetings), 会上 SME 可获得部分咨询的反馈意见, 确定真正需要申请科学建议的问

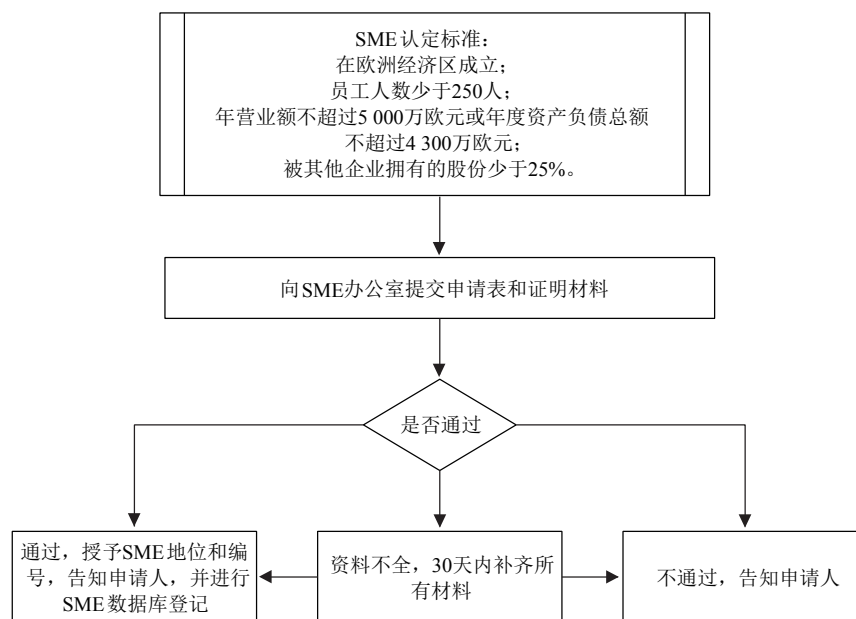


图1 首次申请SME资格认定的程序

Fig.1 The Process of the First Application for EMA's SME Accreditation

题，明确科学建议的申请程序并与相应工作人员取得联系。试验方案指导是科学建议的特殊形式，仅适用于孤儿药研发企业，主要为其研发方案的优化提供科学建议及申请文件的准备提供指导。

1.2.2 多种形式的培训指导加快研发效率

为帮助SME熟悉药事法规和审批程序、要求，提高研发注册法规的遵从性、结果的可预测性，中小企业办公室每季度发布简报(SME Newsletters)，总结欧洲监管环境中与SME相关的新闻、文件和活动等。每年举办1~2次的信息日和培训(info days and training)，并邀请监管机构、行业专家、企业代表发言，就最新的监管要求、文件等展开研讨，迄今为止的研讨主题涵盖了如产品开发的监管要求、药品质量、非临床开发、临床试验、药物警戒活动(根据2012年EMA发布的《药物警戒实践指南》(GVP)，欧盟的药物警戒活动是指对药品安全性进行科学监测并采取行动以降低药品风险，提高药品效益的过程。药品上市许可持有人(MAH)是药物警戒活动的主体，其职责包括建立和维护药物警戒系统和药物警戒质量体系，并定期进行审计；配备药物警戒质量授权人来负责药物警戒；建立并

维护药物警戒系统主文件；提交定期安全性更新报告；为新上市药品提供风险管理系统；制定风险最小化措施；更新风险管理系统并监测药物警戒数据等)要求等多个方面，SME可现场或远程免费参与。对于基因或体细胞治疗药物(也称先进治疗药物)的研发，企业可就判定标准向EMA咨询，EMA会在60天内给出答复，研发过程中EMA也会给予科技方面的技术指导与支持，并帮助企业设计药物警戒和风险管理系统以监督其上市后的安全性^[3]。

此外，EMA内设的跨学科小组——创新工作组(innovation task force, ITF)也会为SME提供非正式的早期对话平台——简报会(briefing meetings)，以主动识别和讨论新兴疗法和技术的科学、管理和法律等综合问题。近期ITF讨论的主题就涵盖了纳米医学、生物材料、药物基因组学等热点话题。简报会一般早于科学建议，SME可免费参与，目的是促进信息和指导的非正式交流，补充和加强现有的正式交流程序，有利于EMA和企业及时了解沟通最新研发动向。

1.2.3 有针对性的费用优惠鼓励注册申请

注册审批属行政许可，其中涉及大量的行政

费用：EMA 2017 年上市申请费用为 282 100 欧元，科学建议的费用根据咨询范围从 42 300 到 84 700 欧元不等。这些制度性成本一则对本就资金短缺的 SME 造成了财政负担，二则也使 SME 碍于费用问题而减少获取科学建议的机会从而影响研发进程。为此 EMA 提出了针对 SME 的新药申请费用延期支付 (fee deferrals)、减免 (fee reductions) 和有条件豁免 (conditional fee exemption) 制度 (表 2)：SME 的科学建议、上市许可申请、上市前后检查以及上市后药物警戒活动均可获得费用减免，其中孤儿药、前沿药物和优先药物的减免比例高于其他品种；而为鼓励中小企业寻求科学建议以提高申请成功率，SME 科学建议申请费用减免比例高达 90% 以上；此外，SME 上市许可申请费用还可延期支付，即在上市许可最终决定通知或撤销申请的 45 天内支付均可，若申请人获得了科学建议但仍取得了消极结果，申请人可申请有条件的费用豁免^[4]。

表 2 SME 和非 SME 的费用优惠标准
Tab.2 SME and Non-SME Fee Concessions

活动/申请	药物品种	SME	非 SME
科学建议	孤儿药	100%	75%
	非孤儿药	90%	无
	先进治疗药物	90%	65%
检查(上市前)	孤儿药	100%	100%
	非孤儿药	90%，可延期支付	无
	孤儿药	100%	10%
上市许可申请	非孤儿药	延期支付、有条件的费用豁免	无
	先进治疗药物 (重大公共效益)	50%	无
	孤儿药	100% (首年)	无
上市后药物警戒活动	非孤儿药	微型企业豁免，中小企业40%	无
	所有申请	90%	无

总之，由于药品行政许可的特殊性，使 EMA 在依职权行使行政许可权力的前提下融入了更多协助的力量，体现了政府行政指导的积极作用。基于 SME 在孤儿药、先进治疗药物等方面的研发优势，一方面通过费用优惠鼓励 SME 主动在研发注册全程中提出科学建议和方案指导的沟通交流申请，另一方面 EMA 也主动出击，通过开展多种形式的从研发早期到上市后安全评价的简报会、信息日和培训等在告知企业最新法规要求的同时，也进一步强化了企业的合规意识 (表 3)。在多种形式的沟通交流与指导中与 SME 建立了更为密切的联系，使得新药研发注册信息得以对称，既体现了政府对药品的“过程性”监督，也提高了新药审评效率。

2 政策的实施效果

(EC) No 2049/2005 实施 10 年来，获得资格认定的 SME 数量已达 1 810 家，是 2006 年 (108 家) 的 16 倍，且其中 41% 均为微型企业^[5]。从 SME 的参与情况来看：10 年来 SME 的科学建议申请数量逐年增加，占有申请数量的比例稳中有升，2015 年达 33%；2015 年 39% 的 ITF 简报会申请都来自 SME，仅有 30% 来自大型企业；2012—2015 年，平均有 219 人参加了信息日和培训，可见行政协助政策的实施受到了 SME 的积极响应。

2.1 中小企业上市申请成功率逐年上升，新药申请占比过半

得益于 EMA 提供的研发指导和沟通交流，SME 的药品上市许可申请成功率显著改善，2010—2012 年和 2013—2015 年的 3 年成功率分别为 68% 和 65%，而在 2007—2009 年仅为 38%，2015 年更达到了 75% 的成功率 (图 2，数据来源：EMA。

表 3 欧盟 SME 新药研发注册行政协助政策总结

Tab.3 EMA's SMEs Drug R&D Regulation and Administrative Assistance Policy Summary

项目	提出者	开展形式	针对阶段	主要内容
科学建议	SME	(正式) 面对面问答	药物发现、非临床、临床研究、上市后安全研究	研发战略等关键问题
方案指导	SME (孤儿药)	(正式) 面对面问答	药物发现、非临床、临床研究、上市后安全研究	孤儿药研发策略、许可标准
简报	EMA	单向发布	——	SME 监管的新闻、文件和活动总结
信息日和培训	EMA	面对面对话	所有	质量、非临床、临床、药物警戒等
简报会	EMA (ITF)	(非正式) 面对面对话	药物发现早期	新兴疗法和技术的科学、法律、监管问题

Report on the 10th anniversary of the SME initiative)。同时,在上市申请成功的SME中55%均申请过科学建议,说明行政协助有助于提高SME法规遵从性和申请成功率。除申请成功率的提升外,SME上市新药数量也得到了较大突破:截至2015年12月,SME共提交了119份人用药品上市许可申请,其中77份获得了积极结果,42份获得了负面结果(10次消极意见和32次撤回)。其中,53%的申请均含有新的活性物质(new active substances, NAS),SME提起的新药上市申请约占申请总量的10%至15%,表明SME已成为解决患者医疗需求的重要源泉。

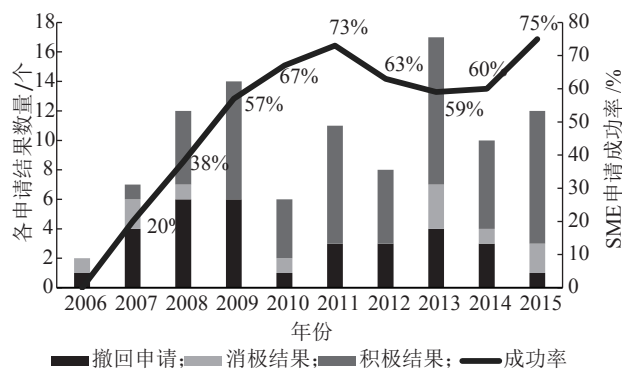


图2 2006—2015年SME上市许可申请结果

Fig.2 SME Application Results in EU by 2006-2015

2.2 中小企业罕用药研发成果突出,推动生物医药产业发展

20世纪80年代涌现出的中小型生物医药企业,虽具有高水平的研发能力,但由于缺乏资金和研发经验使得他们在发展初期障碍重重。2000年欧盟孤儿药法案颁布、No 2049/2005实施,这些中小企业看准了孤儿药研发激励政策的资金支持和研发协助,以孤儿药作为目标市场,在此基础上逐渐发展壮大,如Actelion制药公司、Genzyme欧洲有限公司更被誉为孤儿药之王。据统计,2000—2015年欧盟获准上市的孤儿药共121个,其中25个都来自中小企业^[6];而在中小企业获批上市的新药中42%均为孤儿药^[7],中小企业已成为孤儿药研发方面的生力军。

过去孤儿药因患者人群少、利润小,故一直未成为主流制药企业的研发重点。但随着各国提供的研发激励政策,如特殊的市场独占权保护、较短的审批时间等,加之其大量远未满足的临床需求和上市后具有经济吸引力的定价体系使孤儿药成为了近年最炙手可热的研发领域之一。预计到2020年,全球孤儿药市场销售将达127亿美元,占处方药销售总额的20%^[8]。巨大的创收潜力使制药公司越来越重视孤儿药在产品线中的地位,罗氏、辉瑞、诺华等制药巨头纷纷收购擅长孤儿药研发的生物科技公司,或自建孤儿药研发中心。近年来孤儿药占每年新化学药物的30%左右,占每年新生物药物的66%^[9]。

3 对我国的启示

据Pharmaprojects/Pipeline数据库统计,2016年研发型企业中中小型研发企业占比已达56.5%,拥有数量众多的在研项目。“十三五”是我国深化供给侧结构性改革,加快政府职能转变的关键时期,也是加快推进药品注册审评审批体系改革的重要时期。目前,我国医药产业快速发展,创新创业方兴未艾,中小企业普遍面临着研发经验不足、注册申报不规范、难以实现创新产出等问题^[10],为此,借鉴欧盟经验,借助政府的行政协助力量可进一步提升中小企业创新能力,为我国新药创制助力。

3.1 设立专门的中小企业办公室

扶持中小企业发展是一项长期的综合性战略,需要强有力的部门进行规划、协调和督促,建议我国重点扶持致力于新药研发的科技型中小企业,并可借鉴EMA,在CFDA内部设立中小企业办公室,专门负责重点扶持的生物医药中小企业的认证、登记和管理,并协同工信部、科技部等部门共同提供创新支持政策。其中,中小企业认定标准和程序事关村政策的适用范围,关系到企业所能享受到的优惠待遇的确定。我国应结合现有科技型中小企业认定标准,在认真的调查分析和对经济发展形势的充分判断之后,不断修改和完善界定标准和程序,避免扶持政策覆盖的范围过大或过小。需注意的是,中小企业办公室设立目的并不是对企业活动进行直接干预,而是更多地借助间接手段和“非权力性”调

整为其提供完善的服务和保障。

3.2 建立管助结合的指导沟通体系

药监部门作为政府行政部门,在当前我国中小企业整体实力不强,监管模式改革创新背景下,应更注重科学监管,即在保证药品安全得到有效监管的同时为企业的研发助力。具体而言,我国可颁布《药物研究技术指导原则》,指导申办人进行规范的药品研究及注册工作,避免企业在研发过程中走弯路,并借此全面提高申报资料的规范性。此外,针对目前的沟通交流机制尚处探索完善阶段,仍存在流于形式、方式单一、时效性差,多限于技术细节而非研发决策关键问题,对于特殊群体,如中小企业也未出台专门的指导沟通政策等,可借鉴欧盟建立更有针对性的定期或不定期沟通机制,指导申请人研发注册。在确保药品审评工作科学公正的前提下,在法律法规允许的范围内,通过培训会、专家咨询会、临床研究前交流会、临床研究交流会、上市前交流会等方式,对其新药研发的里程碑阶段就重大决策、重要科学问题等提供科学的指导和帮助,并针对中小企业研发的重点、难点和热点问题,开展共性技术问题的讨论,增进双方对新兴技术和疗法的共识。

3.3 实行特定的上市申请费用优惠

药品上市许可费用的收取是政府为加快药品审评审批质量和效率,向药品注册申请人收取的行政事业性费用,是政府非税收入的重要部分。据统计,目前我国向中小企业征收行政事业性收费的部门有18个,按收费项目分69个大类,子项目则有上千个^[11],给中小企业造成了较大的行政负担。建议尽快落实《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)中提出的“对小微企业申请创新药品医疗器械注册收费给予适当优惠”的要求,在改革调整现有上市许可费用的同时,对中小企业给予费用减免、豁免或延期支付等优惠措施。充分利用中小企业机智灵活、管理扁平的研发优势,鼓励其开展孤儿药、先进治疗药物等临床急需品种的研发。在给予研发战略指导的同时,有条件地减免企业申请费用,减轻企业负担。此外,申请费用的优惠也能从一定程度上激励中小医药研

发企业申请成为药品上市许可持有人,一方面打破以往其研发成果无法实现产业化、规模化和商业化的桎梏,防止我国的科研成果被外资企业收购;另一方面中小企业可集中资金、技术和人力进行持续研究和新药研发,降低药品申报对药厂的依赖度,促进企业做强做大。

参考文献:

- [1] EC. Horizon 2020: A quick overview on SMEs support & Financial Instruments [EB/OL]. [2017-11-09]. http://www.ebe-biopharma.eu/uploads/Modules/Documents/2.-jean-david_malo_horizon_2020_focusing-on-funding-for-smes.pdf
- [2] 李 轩, 都晓春, 宗 欣. 2010—2014年EMA药品审评情况分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2770-2774.
- [3] 田圆圆, 董江萍. 欧盟前沿药物监管模式的介绍[J]. 中国药事, 2011, 25(10): 1049-1052.
- [4] EMA. SME Office-Addressing the needs of small and medium-sized enterprises (SMEs) and promoting innovation [EB/OL]. [2017-11-09]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104237.pdf
- [5] EMA. SME Office annual report 2016 [EB/OL]. [2017-11-09]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/05/WC500228737.pdf
- [6] EMA. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products [EB/OL]. [2017-11-09]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004912.pdf
- [7] EMA. Report on the 10th anniversary of the SME initiative [EB/OL]. [2017-11-09]. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500206029
- [8] 陈永法, 薛小鑫. 美国制药企业热衷研发罕见病药的原因分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 26(22): 2587-2589.
- [9] 丁 璠. 罕用药政策对生物医药产业的影响——基于美国生物科技公司的案例研究[J]. 中国科技论坛, 2014, (11): 90-96.
- [10] 伍 琳, 陈永法. 美国小企业创新药物研发促进计划及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(9): 1383-1389.
- [11] 王 伟, 罗 曼. 欧盟最小化中小企业监管负担的做法及启示[J]. 中国行政管理, 2012, (5): 84-87.