

英国“同情用药制度”分析及对我国的借鉴[△]

宋源源*,杜昕昱,李雨畅,刘远立[#](中国医学科学院/北京协和医学院卫生健康管理政策学院,北京 100730)

中图分类号 R-013;R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)09-1029-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.01



摘要 “同情用药制度”作为药品监管的灵活手段之一,已成为当前满足患者用药可及性的新路径。英国的“同情用药制度”,即早期药物可及性计划,通过不同政府部门间的通力合作,早期介入申请企业的药物开发过程,在保障患者及时获得创新药物的同时,也加快了药物的上市与支付报销流程。当前我国仅对“同情用药制度”作出了原则性规定,并未出台具体的实施细则。建议结合英国的制度经验尽快对我国“同情用药”的准入条件、不同主体的责任与义务、费用支付机制以及如何促进相关部门的合作等内容作出明确规定,以形成规范可操作的适合我国国情的“同情用药制度”。

关键词 同情用药制度;早期药物可及性计划;创新药;药物上市;支付;报销

Analysis of the British “compassionate medicine use system” and its reference to China

SONG Yuanyuan, DU Xinyu, LI Yuchang, LIU Yuanli (School of Health Policy and Management, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

ABSTRACT As one of the flexible means of drug supervision, the “compassionate medicine use system” has become a new way to meet the drug accessibility of patients at present. The “compassionate medicine use system” in Britain, that is, Early Access to Medicine Scheme, intervenes in the drug development process of the applicant enterprises at an early stage through the cooperation of different government departments, which not only ensures patients obtain innovative drugs in time, but also accelerates the drug listing and payment and reimbursement process. At present, China has only made principled provisions on the “compassionate medicine use system”, but has not issued specific implementation rules. It is suggested that the access conditions of “compassionate medicine use”, the responsibilities and obligations of different subjects, the payment mechanism of expenses and how to promote the cooperation of relevant departments should be clearly defined as soon as possible in combination with the system experience of Britain, so as to form a standardized and operable “compassionate medicine use system” suitable for China’s national conditions.

KEYWORDS compassionate medicine use system; Early Access to Medicine Scheme; innovative drug; drug listing; payment; reimbursement

“同情用药”,又称拓展性同情使用临床试验,是指危重症患者在穷尽已有的治疗方案并且无法入组药物临床试验时,使用“未经上市审批许可的试验中新药”(investigational new drug)。“同情用药制度”起源于美国,美国FDA于20世纪70年代开始允许患有严重或威胁生命的疾病且缺少有效替代疗法的患者使用试验药物^[1]。当前世界已有多个国家建立了不同形式的“同情用药制度”,但表述略有不同,如美国的扩展使用(Ex-

pand Access, EA)、加拿大的特别准入计划(Special Access Program, SAP)、英国的早期药物可及性计划(Early Access to Medicine Scheme, EAMS)等。与多数国家略有不同的是,英国的早期药物可及性计划更注重从企业研发端发力,相关主管部门通过建立协调性机制,在药品的早期临床开发阶段为企业提供更快速的产品准入英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)的沟通机会,并提供针对性的帮助,促进药品的高效评估,极大地缩短了以往药物临床试验和上市审批之间的时间差^[2],成为解决“医疗保健机构和行业如何合作以更快地为患者提供治疗”这一问题的世界领先范例^[3],深受英国患者组织与制药业的欢迎。

2017年,我国在《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》中首次提到“支持拓展性临床试验”;2019年12月1日实施的《药品管理法》则正式

[△] 基金项目 罗氏-医疗卫生系统价值医疗体系研究项目(No. 2022P294WJ024)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:卫生政策与管理。E-mail: songyy0306@163.com

[#] 通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:卫生政策与管理、公共卫生、社会医学与卫生事业管理。E-mail: liuyuanli_pumc@163.com

确立了“同情用药制度”在我国的法律地位,但该法仅对我国“同情用药制度”进行了原则性规定,对于具体的实施细则并未作出明确说明,制度建设仍处于初级阶段。近年来,我国在医药卫生领域持续倡导医保、医药、医疗的“三医联动”,但从当前情况来看,药品上市审批与医保准入两个流程间还未实现较好的衔接与合作,相关主管部门往往独立工作。而就“同情用药”这一制度来说,部门间的良好合作将有效提高患者紧缺、急需药品的上市和支付报销速度,对改善患者生命质量、提升就医体验大有裨益。本文通过梳理英国EAMS的申请与审批流程,总结该计划推进药品上市和患者用药的关键因素,从而为我国“同情用药制度”的优化提供一定的参考。

1 英国EAMS简介

EAMS于2014年4月启动,旨在为威胁生命或造成严重衰弱疾病的患者在尚无有效或适当疗法时获得未上市的药物。该计划由英国药物和医疗产品监管局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)负责运营,适用于已完成Ⅲ期试验的药物,但在特殊情况下已完成Ⅱ期试验的药物也可被纳入。制药企业可自愿申请EAMS,成功申请EAMS的药物可在上市前12~18个月提供给患者。由于EAMS独立于现行的新药审批程序,因此该计划并不会取代药物的常规上市审批体系,而是与之齐头并进^[4]。为节约英国NHS的开支,在EAMS期内,药物由该企业免费提供给NHS,企业还需定期(至少每3个月1次)向MHRA提供关于药物效果和副作用的最新消息。

2 英国EAMS申请与审批流程

EAMS首先由企业发起“有前景的创新药物”(promising innovative medicine, PIM)称号申请,在成功获得PIM称号后方可进入科学意见评估程序。接着

MHRA就药物是否适合申请EAMS给出科学意见,如果药物获得了积极的科学意见,MHRA将发布公共评估报告,此后药物便可在NHS内暂时投入使用,积累真实世界使用数据,以用于上市后的技术评估(图1)。

2.1 企业申请PIM称号

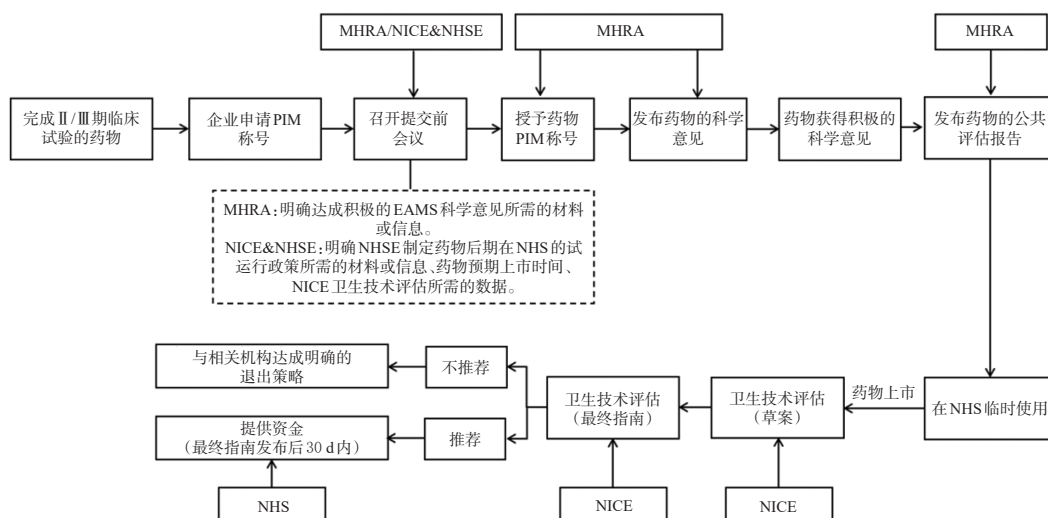
EAMS申请的第一步为申请PIM称号:企业按要求提交PIM申请表,然后MHRA根据企业提供的药物临床试验数据,判断药物是否满足标准(表1),进而决定是否授予PIM称号。获得PIM称号表明该药物可能是EAMS的候选药物,有望成为用于预防、诊断、治疗威胁生命或造成严重衰弱的疾病的药物,解决未满足的医疗需求。成功申请PIM称号后,企业应在合理的时间内及时完成药物临床开发计划^[5]。

表1 获得PIM称号需满足的标准

标准	具体内容
标准1	(1)治疗威胁生命或造成严重衰弱的疾病; (2)存在未满足的需求,没有可用的预防、诊断或治疗方法,或者现有方法存在严重局限性
标准2	该药物可能比英国目前的其他疗法有更大的优势。申请人应提交基于非临床和临床数据的初步证据,表明该产品的效果和优势,并将解决患者未满足的需求
标准3	药物的益处大于潜在副作用,即药物的安全性预期是可管理的和可接受的

2.2 MHRA组织召开提交前会议

对于申请PIM的药物,MHRA将组织企业召开提交前会议(pre-submission meeting, PSM),以讨论企业下一步需要提交的数据及后续其他安排事项。PSM有两种:一种是与MHRA的会议,使企业明确促进MHRA达成积极的EAMS科学意见所需的材料或信息;另一种是与NICE、NHSE的会议,主要讨论——NHSE制定药物后期在NHS的试运行政策所需的材料或信息、药物预期上市时间、NICE卫生技术评估所需的数据。会议结束后,MHRA将就药物产品是否可以进入科学意见评估程序提出建议,但是否继续最终由申请企业决定^[6]。



注:NICE为英国国立卫生研究院(National Institute of Clinical Excellence);NHSE为NHS英格兰(NHS England)。

图1 EAMS申请与审批流程图

2.3 MHRA 发布关于药物的科学意见

药物获得PIM称号后, MHRA将要求企业提供关于药物质量、安全性和效果的进一步数据, 综合考虑药物所治疗疾病的严重程度、是否存在重大未满足的医疗需求、药物的效益-风险平衡等因素后, 发布关于药物的科学意见。申请企业将在进入EAMS科学意见评估程序后的第45天收到初步的效益-风险评估意见。如果初步的科学意见是积极的, 将遵循75 d时间表, 并有15 d的时间中止期; 如果是负面的, 则遵循90 d时间表, 并有30 d的时间中止期(在特殊情况下可延长至60 d)。在时间中止期内, 申请企业需要对未解决的重要或次要问题作出答复, 然后MHRA将最晚在第75天或90天发布最终的效益-风险意见。其中, 在75 d时间表中, 在申请人要求或最终的效益-风险评估意见仍为负面且MHRA认为仍有必要再次讨论的两种情况下, 药物可被转为90 d时间表(图2)。

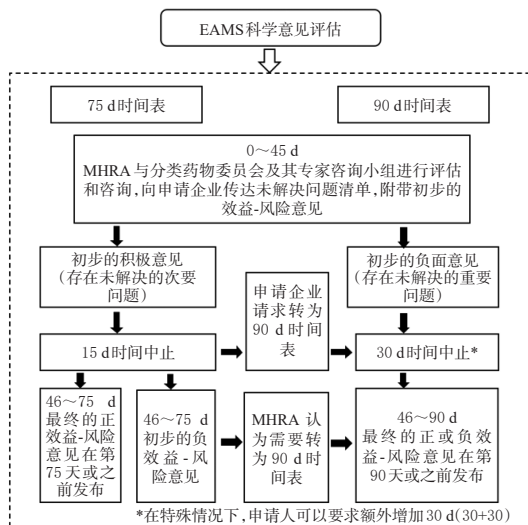


图2 早期获得药物科学意见流程图

科学意见一方面可以为后续药物开发提供信息, 包括EAMS期间的患者数据收集要求、NICE评估的证据要求等, 增加药物获得上市许可的可能性^[7]; 另一方面能够为医师和患者提供决策参考, 以帮助他们决定是否在上市前使用该药物。科学意见持续1年, 可以续签, 逾期或药物获得上市许可后失效; 企业应在意见到期前至少2个月申请更新。

2.4 MHRA 发布药物的公共评估报告

若药物的科学意见是积极的, MHRA将发布公共评估报告(public assessment report, PAR)和EAMS处理草案, 主要包括药物如何使用和作用原理、关键临床研究摘要、产品的风险和益处、给予积极的EAMS科学意见的原因等内容。接着药物将在NHS内试运行, 提供给有需要的患者, 从而产生更多的真实世界证据以支持后续

的上市审批与卫生技术评估; 同时NICE也会优先安排对EAMS药物的评估, 以便在上市后尽快发布指南草案或最终指南^[8]。通常英国要求NHS必须为NICE推荐的药物在卫生技术评估指南发布后90 d内提供资金, 针对EAMS药物, NHS提供资金的期限则缩短为30 d。如果NICE不推荐药物进入NHS, 企业将与相关机构达成明确的退出策略。

3 患者申请使用EAMS药物的相关规定

如果患者希望使用EAMS药物, 需要咨询医生, 经过医生同意后, 由医生向企业和当地的NHS申请。申请成功后, 在患者使用EAMS药物之前, 医生会向患者说明药物治疗的相关信息, 并与患者签署知情同意书。治疗期间, 患者需要随身携带一张患者警报卡, 该卡包含药物及其已知副作用的信息、医生和专科护士的联系方式。同时医生、护士或药剂师将定期向企业和MHRA报告关于患者的反应和副作用的最新信息, 如果出现严重副作用, 医生、护士或药剂师需要在24 h内报告^[9]。

自EAMS启动以来, MHRA分别收到PIM和科学意见申请160、65个, 通过数量分别为124、47个。尽管EAMS存在评估时间长、覆盖疾病和产品范围窄等问题, 但该计划已使英国的1 200多名患有癌症、杜氏肌营养不良症等疾病的患者及早受益于新的治疗方法^[10], 并且在新冠疫情期间, EAMS第一时间将抗病毒药物瑞德西韦(remdesivir)投入使用, 缩短了患者的住院时间^[11]。

4 英国早期药物可及性计划对我国的启示

4.1 加快“同情用药制度”的建立, 明确准入条件

药物是关乎患者健康甚至生命的重要产品, 特别是对于临床阶段的药物来说, 安全性等方面存在一定的不确定性, 因此在建立“同情用药制度”时需明确适用条件和人群, 解决个人利益与公共利益之间的冲突^[12], 平衡药品监管程序与患者救治的关系, 避免因制度建立扰乱正常的药品审评审批程序。从英国“同情用药”的经验来看, 往往在疾病严重威胁生命或现有疗法不能满足治疗的情况下才会启用相应程序。我国存在人口众多和医疗资源有限的现实情况, 笔者建议我国应将罕见病患者作为“同情用药制度”的重要主体, 率先解决这些群体所面临的疾病难以诊断、诊断后无药可治、治疗药物尚未上市的困境^[13], 而后在制度成熟的基础上, 结合我国的医疗卫生需求逐步拓展到其他疾病领域。

4.2 严格界定申请主体的责任与义务

从英国的制度经验来看, 凡是申请EAMS的企业均需定期向MHRA报告关于药物疗效和不良反应的信息, 从而更加全面地掌握药物在真实世界应用的数据, 避免对患者治疗产生不利影响。因此建议我国在后期出台

关于“同情用药制度”的相关实施细则时,应对不同申请主体的责任进行明确说明。针对企业,应建立类似英国的信息反馈机制,要求其定期向主管部门报告关于药物多方面的信息,如患者治疗效果、有无不良反应、不良反应症状等;对于患者,同样应严格限制申请条件,并规定其在用药期间的注意事项以及应承担的责任等,如要求患者在申请用药前应由医生出具相关证明,以表示患者体质与药物适配^[14];还应在治疗前与患者签署相关协议,就治疗期间的费用、风险等问题达成一致意见,以避免纠纷;此外在治疗期间还可借鉴英国经验,为患者配备警报卡,注明药物信息、药物使用方法、医生联系方式等,以减少意外的发生。

4.3 注重监管机构的合作沟通,做好药物上市衔接程序

在英国,针对成功申请 PIM 的药物,以 NICE 和 MHRA 为代表的技术评估机构和市场准入部门通力合作,及时介入药物后期的开发、上市、患者使用等事项,在与企业的沟通过程中,明确企业的需求,提供针对性的支持措施,以保障产品质量并加速上市,大大提高了药物的研发效率。但从我国制度现状来看,药监与医保部门较少有类似的合作机制,暂时缺少加速药物上市和医保准入的衔接机制或其他支持措施,因此国内企业对于“同情用药”的态度并不积极,而且能够通过该制度早期获得具有突破性疗效药物的患者也是少数。药物研发往往具有周期长、投入高、成功率低的特点,建议针对患者急需的药品,我国相关主管部门建立有效的合作机制,通过早期与企业的沟通,引导其积极研发药物,及时跟进产品研发情况,并在关键阶段提供有力支持,同时做好药物上市审批、支付报销流程的对接工作。如此,不仅能够在此阶段为企业规避一定的风险,提高企业研发高值创新药的积极性,还能显现出“同情用药”的制度优势,对促进我国创新医药行业发展,提高患者用药可及性都将产生有利影响。

4.4 均衡多方利益,合理设置药物费用支付机制

当前我国尚未对“同情用药”期间相关费用的支付进行详细规定。国外对“同情用药”的费用支付模式主要包括 4 种:一是由患者、医院或商业医疗保险支付费用,如美国、加拿大、澳大利亚等;二是由国家医疗保险报销全部费用或部分费用,如韩国、挪威通过国家医疗保险附条件报销,法国、西班牙则是 100% 报销;三是由医药企业承担相关费用,如英国、德国、瑞典等高福利国家;四是以以色列为代表的由健康维护组织附条件报销^[15-16]。考虑到“同情用药制度”包含的一般是创新水平较高但又存在一定使用风险的药物,在均衡各方利益的前提下,建议在制度建立初期,我国“同情用药”的相

关费用由制药企业和患者共同分担,企业可根据生产核算向患者收取一定的成本费用,同时也鼓励保险公司、信托基金^[17]、社会慈善救助等第三方平台分担风险,化解经济难题。

4.5 促进相关利益群体参与,保证评审工作公开透明

为保证 EAMS 程序的公开透明,英国会在政府官网上 (<https://www.gov.uk>) 定期发布并更新关于申请 EAMS 的药物信息及其申请结果,以接受公众监督,并在药物的评估工作中鼓励公众参与,广泛征求公众的意见。在我国的药物上市与医保准入工作中,公众往往因角色定位不明确、缺乏组织性和诉求表达渠道等问题而导致参与不足,因此建议相关决策部门应为这些群体建立专门的参与渠道,主动与某些大规模患者组织、罕见病组织保持联系^[18],听取这些利益群体的需求与建议,并将相关工作信息、公众参与情况形成总结报告公示在官方网站,还可以定期对公众参与决策的效果进行评估,结合反馈结果对相关工作流程进行再调整、优化,从而增强全工作流程的高效性、公平性和透明度。

5 结语

“同情用药制度”是当前医疗领域“以患者为中心”理念的重要体现,同时也是新发展阶段促进药品监管更加灵活、高效的手段之一。当前我国尚未形成完善的“同情用药制度”体系,结合国外经验来看,良好的制度离不开公开透明的工作体系与主管部门间的通力合作,同时利益主体的意见收集与反馈也是促进制度不断优化重点;此外还要平衡好人道主义与风险规避的关系,通过限制准入条件,明确不同主体的责任与义务,有保障地将创新药物提供给患者。

参考文献

- [1] 刘晓. 同情用药制度的国内外立法沿革及思考:兼论药品可及性相关制度的比较[J]. 中国食品药品监管, 2022(12):32-39.
- [2] LIU X. The domestic and foreign legislative evolution and reflection of compassionate use: the comparison of drug accessibility related systems[J]. China Food Drug Adm Mag, 2022(12):32-39.
- [3] BRAZIL R. Just out of reach; why the UK must rethink its barriers to novel medicines[J/OL]. Pharm J, 2020[2023-07-10]. <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/just-out-of-reach-why-the-uk-must-rethink-its-barriers-to-novel-medicines>.
- [4] O'CONNOR D J, MCDONALD K, LAM S P. Earlier patient access: the UK early access to medicines scheme (EAMS)[J]. Med Access Point Care, 2017, 1:0000009.
- [5] GOV, UK. Apply for the early access to medicines scheme

- (EAMS) [EB/OL]. (2016-05-10) [2023-07-15]. <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>.
- [5] GOV, UK. Promising Innovative Medicine (PIM) designation: step I of early access to medicines scheme (EAMS) [EB/OL]. (2014-04-18) [2023-07-15]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375327/PIM_designation_guidance.pdf.
- [6] 袁妮,周娜,蒋蓉,等.探索我国罕见病患者药物可及的新途径:疫情下的同情用药制度[J].中国新药杂志,2020,29(18):2041-2048.
YUAN N, ZHOU N, JIANG R, et al. Exploration of a new way of drug accessibility for patients with rare diseases in China: the system of compassionate use under the epidemic situation[J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(18): 2041-2048.
- [7] GOV.UK.Guidance for applicants for the Early Access to Medicines Scheme (EAMS): step II [EB/OL]. (2014-04-18) [2023-07-20]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375408/guidance_on_applying_for_a_scientific_opinion_including_the_pre-submission_meeting.pdf.
- [8] GOV. UK. The Early Access to Medicines Scheme (EAMS): operational guidance [EB/OL]. (2016-05-10) [2023-07-15]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/520967/eams-operational-guidance.pdf.
- [9] Cancer Research UK. Safety measures and the Early Access to Medicines Scheme [EB/OL]. (2019-11-08) [2023-10-17]. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/access-to-treatment/early-access-to-medicines-scheme/safety-measures>.
- [10] GOV. UK. Early Access to Medicines Scheme (EAMS) scientific opinion: Nivolumab for treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer after prior chemotherapy [EB/OL]. (2022-04-18) [2023-07-20]. <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-scientific-opinion-nivolumab-for-treatment-of-adult-patients-with-unresectable-advanced-recurrent-or-metasta>.
- [11] HICKEY C. HPR22 eight years on, to what extent have patients benefitted from the UK's Early Access to Medicines Scheme (EAMS)? [J]. Value Health, 2022, 25(12): S236.
- [12] 刘海燕.利益衡量视域下我国同情用药制度的完善[J].锦州医科大学学报(社会科学版),2023,21(6):10-15.
LIU H Y. The improvement of China's compassionate drug use system under the perspective of interest measurement [J]. J Jinzhou Med Univ (Soc Sci Ed), 2023, 21(6): 10-15.
- [13] 王如芳,邵文斌.中国罕见病药物可及性报告:2019[R].北京:中国罕见病发展中心,2019:13.
WANG R F, SHAO W B. China rare disease drug accessibility report: 2019 [R]. Beijing: Chinese Organization for Rare Disorders, 2019: 13.
- [14] 韩桑莹,姚军.美国欧盟的“同情用药”制度及其对我国的启示[J].医学与法学,2022,14(1):72-77.
HAN S Y, YAO J. Compassionate use system in the United States and the European Union and its enlightenment to China [J]. Med Jurisprudence, 2022, 14(1): 72-77.
- [15] 谭钰.浅议我国拓展性临床试验制度之建立[J].医学与法学,2021,13(3):100-104,111.
TAN Y. On the establishment of extended clinical trial system in China [J]. Med Jurisprudence, 2021, 13(3): 100-104, 111.
- [16] 任磊,孙圆圆,舒丽芯,等.基于域外经验对我国同情用药制度的研究[J].实用药物与临床,2022,25(9):860-864.
REN L, SUN Y Y, SHU L X, et al. Study on compassionate use system in China based on foreign experience [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2022, 25(9): 860-864.
- [17] 阮未艾,姚峥嵘,王艳翠,等.拓展性临床试验制度的中国实践及探索:以同情用药为视角[J].中国现代应用药学,2021,38(18):2273-2277.
RUAN W A, YAO Z R, WANG Y H, et al. Practice and exploration of extended clinical trial system in China: from the perspective of compassionate use system [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(18): 2273-2277.
- [18] 金秋晨,李梦颖,陈永法.英国NICE卫生技术评估公众参与机制及启示[J].中国药房,2023,34(11):1302-1306.
JIN Q C, LI M Y, CHEN Y F. Mechanism and enlightenment of public participation in the NICE health technology assessment in England [J]. China Pharm, 2023, 34(11): 1302-1306.

(收稿日期:2024-01-09 修回日期:2024-03-30)
(编辑:刘明伟)