

欧盟孤儿药资格认定管理政策分析及启示

王苑如* 胡紫馨 谢金平 邵蓉

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心 江苏南京 211198

【摘要】目的:为我国孤儿药资格认定和管理、后续激励政策的制定提供相关参考。方法:结合文献研究、数据分析(2000—2020年欧盟孤儿药资格认定审批数据)等方法,对欧盟孤儿药资格认定程序及政策实施效果开展分析。结果:欧盟孤儿药资格认定程序大致由提交前会议阶段、申请提交阶段、验证阶段以及评估并形成最终建议阶段四个环节组成,2000—2020年,欧盟共受理了3 678件孤儿药资格认定申请,其中2 399件由孤儿药委员会(COMP)给予了积极意见,1 047件已撤销,2 379件由欧盟委员会(EC)认定,最终共有190件孤儿药上市申请获得授权批准。建议:建立孤儿药资格认定机制,对罕见病及孤儿药均实施目录管理,为罕见病患者用药提供法律依据;建立罕见病及孤儿药相关数据库,与国际罕见病数据库接轨,助力孤儿药研发,形成全球罕见病诊疗、药品保障共同体。

【关键词】罕见病;孤儿药;资格认定;政策分析

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2022.06.004

Analysis of the European Union's orphan drug qualification management policy and its enlightenment to China

WANG Yuan-ru, HU Zi-xin, XIE Jin-ping, SHAO Rong

The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 211198, China

【Abstract】 Objective: To provide references for the qualification and management of orphan drugs and the ensuing incentive policies in China. Methods: By combining literature research with data analysis (on EU orphan drug qualification review data in the period of 2000—2020), the EU orphan drug qualification process and effects of policy implementation were analyzed and studied. Results: The EU orphan drug qualification process is roughly composed of four stages: the pre-submission meeting stage, the application submission stage, the verification stage, and the evaluation and final suggestion stage. From 2000 to 2020, the EU has processed a total of 3678 cases of orphan drug qualification applications. Among them, 2399 were provided with positive comments by the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), 1047 were withdrawn, and 2379 were qualified by the European Commission (EC). Eventually, a total of 190 orphan drugs were approved for marketing. Suggestions: a qualification mechanism should be established for orphan drugs, and catalog management should be established for rare diseases and orphan drugs, to provide legal basis for the medication of patients with rare diseases; a database for rare diseases and orphan drugs should be established, which should be connected to the international rare disease database, so as to assist the research and development of orphan drugs, and form a global community for the diagnosis and treatment of rare diseases and security of orphan drug stock.

【Key words】 Rare diseases; Orphan drug; Qualification; Policy analysis

* 基金项目:国家社会科学基金重大项目(15ZDB167)

作者简介:王苑如(1998年—),女,硕士研究生,主要研究方向为医药政策与法规。E-mail:17748854326@163.com

通讯作者:谢金平。E-mail:15151870834@163.com

罕见病是单病种患病率极低的一类疾病^[1],具有患病人数少、难以治愈、治疗药物研发风险大、投资回报率低等特点^[2-3],治疗该类疾病的药物统称为“孤儿药”^[4]。由于制药企业研发动力不足,各国制定了一系列政策以激励孤儿药的研发,如 1983 年美国出台了世界上首部针对罕见病及孤儿药的法律,即《孤儿药法案》(Orphan Drug Act, ODA),此后日本、欧盟等国家和地区也分别于 1993 年、2000 年相继出台了《孤儿药管理制度》和《孤儿药监管法规》(EC No 141/2000)等文件;近年来,在“健康中国”战略的指导下,我国罕见病防治工作日益受到重视^[5-6],在促进孤儿药研发、推进罕见病诊疗和医疗保障等方面制定并出台了诸多政策文件。如 2018 年国家卫健委、科技部、工信部等五部门联合发布了我国《第一批罕见病目录》,以目录的形式确定了第一批国内罕见病病种,但目前仍缺乏孤儿药资格认定的相关内容。资格认定是后续孤儿药研发激励系列政策实施的基础,而欧盟已形成较为完整的孤儿药管理框架体系,特别是在孤儿药资格认定方面有较为完备的制度设计和丰富的实践经验^[7-8],本文拟通过对欧盟孤儿药资格认定的法律基础和审评程序开展研究,并对其政策实施效果予以评价,为我国孤儿药研发激励措施的制定提供参考。

1 欧盟孤儿药的定义

EC No 141/2000 法规分别从患者人数、经济性以及药品的有效性三个角度对孤儿药进行了界定:用于诊断或预防严重威胁生命、慢性削弱性疾病,且患病率低于万分之五;或在没有激励措施的情况下,税后收益不足以弥补研发投入的药品。此外,针对该罕见病,如已存在相应治疗药品,则新申请上市的孤儿药应证明具有更显著的临床优势。

2 欧盟孤儿药资格认定的法律基础

2.1 EC No 141/2000 法规

欧盟于 2000 年颁布了 EC No 141/2000 法规^[9],随后分别于 2009 年和 2019 年对其进行了修订。该法规首次明确了欧盟罕见病及孤儿药的定义,建立了孤儿药资格认定标准及程序,明确了欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的下设机构——孤儿药委员会(Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)开展孤儿药资格认定、为欧盟委员会(European Commission, EC)孤儿

药政策提供建议等权责范围,并制定了市场独占权、科学建议和协议协助等孤儿药优惠政策。此外,EC No 141/2000 法规还规定了通过资格认定的孤儿药需每年向 EMA 提交药品研发状态和进展,允许通过资格认定孤儿药的转让以及对欧盟中小企业的优惠政策等内容。

2.2 EC No 847/2000 法规

为进一步解释孤儿药定义及资格认定的标准,EC 于 2000 年 4 月 27 日出台了 EC No 847/2000 法规^[10],该法规在 EC No 141/2000 法规的基础上进一步解释了孤儿药的定义及资格认定的标准,特别是针对相似孤儿药的认定审批及临床优势问题。其中,相似孤儿药是指和已上市的孤儿药具有相似的活性物质,且用于相同的临床适应证的产品,主要从药物的分子结构特征、作用机制以及适应证三个角度判断;而制药企业在证明相似孤儿药的临床优势时,应当提供临床终点(或替代终点)的比较证明,对疾病诊断、护理有关协同作用的证明,或证明其产品在其目标人群中表现出更高的安全性。

3 欧盟孤儿药资格认定程序及撤回程序

除了上述法律文件外,EMA 还制定了系列指南来指导制药企业开展孤儿药资格认定。根据 EMA《孤儿药资格认定的程序性建议》^[11],制药企业可以在提交上市申请前的任何时间段内向 EMA 发起孤儿药资格认定申请,认定的标准即为上述孤儿药的定义,COMP 应当在 90 天内完成对孤儿药资格认定的审批。通过资格认定的孤儿药如获批上市将获得研发资助、费用减免(如药品上市申请费、药物警戒费用)、科学建议和协议协助、审评审批优惠(如加速审批、条件性审批、特殊性审批和 Prime 计划)以及市场独占(10 年)等系列优惠政策。^[12]从程序上来看,欧盟孤儿药资格认定主要由提交前会议阶段、申请提交阶段、验证阶段、评估并形成最终建议阶段等四个环节构成(表 1)。

3.1 提交前会议阶段(Pre-Submission Meeting)

EMA 鼓励制药企业在提交孤儿药资格认定申请之前与 EMA 召开提交前会议(Pre-Submission Meeting),并在会议前一周提交孤儿药资格认定申请(表 2)和科学文件(A-E)(表 3)。在提交前会议期间 EMA 将对以上两份文件进行质量考核,而制药企业则应当准备并向 EMA 提交会议记录,EMA 将在一周内对会议记录进行审查并在其网站公布最终修订版本。对于每

份孤儿药资格认定申请,EMA 将分别确定一名报告员 (COMP 成员)、一名 EMA 科学官员和一名 EMA 助理。

除报告员之外,COMP 还会从欧盟专家名单中指定一名或多名专家参加每项孤儿药资格认定申请。

表 1 欧盟孤儿药资格认定程序

认定程序	制药企业	孤儿药委员会
提交前会议阶段	提交孤儿药资格认定申请和科学文件(A-E); 递交提交前会议记录。	对资格认定申请和科学文件(A-E)进行质量考核; 审查会议记录并公布最终修订版本; 确定报告员、科学官员、助理和专家。
申请提交阶段	正式提交孤儿药资格认定申请和科学文件(A-E);	无
验证阶段	随时和 EMA 科学官员讨论资格认定的问题。	确认制药企业提交的数据是否完整; 发布验证补充信息通知。
评估并形成最终建议阶段	对问题清单以书面形式回应或在 COMP 会议上解释。	准备资格认定申请总结报告并开展讨论; 提出问题清单和总结报告草案; 修订总结报告并得出结论。

3.2 申请提交阶段 (Submission)

根据 EMA 发布的《孤儿药品资格认定申请格式和内容以及资格认定转移指南》^[13], 制药企业向 EMA 提交孤儿药资格认定申请的同时应当随附一份科学文件(A-E)。其中,孤儿药资格认定申请应当包含药物活性物质名称,孤儿药具体状态,孤儿药的名

称、剂量、剂型及给药途径,制药企业名称等内容(表 2);科学文件(A-E)应当包含孤儿药状态描述(A),罕见病流行病学(B),孤儿药市场回报预估(C),罕见病其他诊断、预防、治疗的方法(D),孤儿药临床研究现状描述(E)等内容(表 3)。

表 2 孤儿药资格认定申请资料

	具体内容
药物活性物质名称	药物活性物质名称应当为推荐的国际非专利名称(International Nonproprietary Name, INN)。INN 在 EMA 系统中作为受控术语注册;如果没有推荐的 INN,则应使用欧洲药典中的名称;如果该物质不在欧洲药典中,则应使用其通用名称;在没有通用名称的情况下,应给出对该物质具体科学的描述。
孤儿药具体状态	制药企业应提交疾病的详细信息,说明申请药品是否用于诊断、预防或治疗该疾病。
孤儿药的名称、剂量、剂型及给药途径	制药企业应尽可能提供申请药品的拟议名称、剂量(活性成分的定量细节)、剂型和给药途径的详细信息,但药物早期研发阶段可能无法提供上述信息。
制药企业名称	制药企业必须成立于欧盟,并在资格认定程序中提供代表制药企业与 EMA 沟通的人员。

表 3 孤儿药资格认定科学文件(A-E)

	具体内容
孤儿药状态描述(A)	详细说明申请药品应用于罕见病症的基本原理(包括药品的描述和对其作用机制的讨论),通常需要非临床或初步临床证据,并提供科学的、有医学参考依据的说明,以证明该病症的危急性和严重性。
罕见病流行病学(B)	通过已有参考文献和数据库(如 Orphanet)计算罕见病的患病人数,并说明计算方法。
孤儿药市场回报预估(C)	提交申请药品研发和上市营销中已产生或预计产生的所有费用的数据,包括但不限于临床前研究、临床研究、制剂研究、稳定性研究、文献检索、与监管机构的会议、药品供应成本、资格认定申请的准备等。
罕见病其他诊断、预防、治疗的方法(D)	阐述任何现有的诊断、预防或治疗方法的细节,并通过临床研究信息、科学文献等证明现有疗法存在的不足,或通过科学文献、比较研究等证明相对于现有疗法,申请药品具备显著临床优势。
孤儿药临床研究现状描述(E)	制药企业应简要描述欧盟境内申请药品目前的研发状况,如初步研究、药物开发的简要细节、临床前研究等;应提供申请药品关于孤儿药适应证拟开发计划的细节及其他适应证拟开发情况的信息;如果申请药品在欧盟以外地区已经通过孤儿药资格认定并获得上市批准,还需要提供申请药品的全球监管状况和销售历史摘要。

3.3 验证阶段 (Validation)

EMA 秘书处将在提交截止日期之后的 60 天内

完成申请的验证,并确认制药企业是否提供了充足的数据,以便 COMP 根据 EC No 141/2000 法规对申

请进行评估。具体审查的内容包括:是否提交了完整的资格认定资料(包括资格认定申请和科学文件);非临床模型或患者数据是否包含合理性论证;是否提供了患病率的证明方法和结论以及是否包含了证明孤儿药存在显著临床优势的数据。如果 EMA 需要额外的数据,制药企业将收到一封验证补充信息的通知(Validation Supplementary Information, VSI)。

在验证过程中,制药企业可以随时与 EMA 科学官员讨论关于资格认定的问题,如果验证的结果是无效的,制药企业可以在任何时间重新提交资格认定申请;如通过 EMA 的验证,将开始正式的评估程序。

3.4 评估并形成最终建议阶段(Evaluation and Opinion)

在开展评估程序的阶段,为了获得罕见病的疾病状态、孤儿药治疗的有效性以及研发状态等信息,EMA 科学官员可能和 COMP 成员、参与评估的专家频繁地联系。此外,EMA 科学官员还和 COMP 报告员一同准备关于申请的总结报告,包括制药企业在申请中提交的数据、EMA 对孤儿药资格认定关键内容的审查及结论等内容,该报告将征求 COMP 其他成员和专家的意见并开展讨论。

在 COMP 对孤儿药资格认定申请进行首次讨论后,将在 COMP 会议后 3 个工作日内向制药企业提出建议并提供问题清单和总结报告草案,制药企业有两次回应的机会,一是以书面的形式回应,二是在下一次 COMP 会议时进行口头解释,EMA 将结合 COMP 内部的讨论和得出的结论修订总结报告。如制药企业对 COMP 的决定有异议,可以在收到通知后的 90 天内向 COMP 提出上诉并提供详细理由。

最终 EMA 将 COMP 针对孤儿药资格认定申请得出的最终建议提交给 EC,EC 应当在收到最终建议的 30 天内决定是否通过孤儿药资格认定申请,通过认定申请的孤儿药应当登记在《欧盟孤儿药登记册》(Community Register of Orphan Medicinal Products)中^[14],制药企业应每年向 EMA 提交孤儿药研发情况的报告;未通过的申请应当通知其相关制药企业、EMA 以及欧盟每个成员国的相关机构。

3.5 欧盟孤儿药资格认定的撤销程序

在欧盟,孤儿药资格认定的撤销有三种情况,一是制药企业主动撤销其申请;二是在获得上市批准前,该药品不再符合孤儿药的认定标准时,由 EMA 撤销孤儿药的资格认定;三是当孤儿药的市场独占期结束时(10 年,儿科孤儿药是 12 年)。在孤儿药资

格认定撤销的同时,该药品也应当从《欧盟孤儿药登记册》中移除。

4 欧盟孤儿药资格认定情况分析

在孤儿药资格认定及授权上市数量方面,据 EMA 官方数据统计,欧盟孤儿药资格认定申请数量及通过认定的数量逐年增长,整体呈上升趋势。具体来看,欧盟自 2000 年颁布了 EC No 141/2000 法规以来,COMP 共受理了 3 678 件孤儿药资格认定申请,COMP 给予了其中的 2 399 件积极意见,1 047 件已撤销,2 379 件由 EC 认定;自 2000 年以来,共有 190 件孤儿药上市申请获得授权批准,但和孤儿药资格认定数量并无明显正相关。究其原因,Viviana Giannuzzi 等人认为通过资格认定的孤儿药无法成功上市主要和药品的安全性和有效性有关,表现为多数孤儿药尚未启动研发即被制药企业主动放弃,其余部分在后续研发过程中未能达到欧盟上市要求。^[15]

在治疗领域方面,通过资格认定的孤儿药的适应证多集中在肿瘤疾病领域,占比高达 32%;其次是肌肉骨骼和神经系统疾病、消化道和代谢疾病,占比分别为 15% 和 13%;此外,还有部分涉及血液和造血器官、呼吸系统、心血管系统等治疗领域。

在用药人群方面,58% 的孤儿药可同时适用于成年人和儿童,30% 的仅适用于成年人,只有 12% 通过认定仅适用于儿童。但事实上,已知 75% 的罕见病会影响儿童,其中约有 30% 的患儿在五岁前死亡^[16-17],虽然欧盟已采取多项措施(如延长市场独占期、成立儿科委员会等)以促进儿科孤儿药研发,但由于法律的限制、伦理学的约束、药物耐受性和处方剂量风险的不确定性以及投资回报率低等原因导致儿科孤儿药临床试验乃至研发都面临巨大的挑战^[18]。

在流行病学方面,通过资格认定的孤儿药所治疗的罕见病的患病率多集中在万分之三以内,其中小于万分之一的占 40%,介于万分之一到万分之三之间的占 48%,大于万分之三的仅占 12%;通过授权上市的孤儿药所治疗的罕见病的患病率大多集中在万分之二以内,占比高达 70%。

5 对我国罕见病及孤儿药管理的启示和建议

5.1 明确罕见病及孤儿药的定义

我国 1999 年版的《药品注册管理办法》中就提及罕见病和罕见病新药;2010 年 5 月,在中华医学

会医学遗传学分会举办的我国罕见病定义专家研讨会上提出将患病率小于五十万分之一或新生儿发病率小于万分之一的疾病认定为罕见病^[19]；2021年9月,《中国罕见病定义研究报告2021》发布,并提出了我国罕见病的最新定义,即将新生儿发病率小于万分之一、患病率小于万分之一、患病人数小于14万的疾病列入罕见病。但截至目前,我国尚未对罕见病及孤儿药进行官方定义,也未对罕见病及孤儿药进行相关立法,罕见病患者用药难以得到保障。

在世界范围内,美国、欧盟、日本等国家和地区均从立法的角度明确了罕见病和孤儿药的定义,如美国 ODA^[20]从流行病学、经济性的角度将罕见病界定为“患病人数少于20万的疾病,或患病人数大于20万但药品上市收入低于研发投资的疾病”;欧盟 EC No 141/2000 法规^[9]从流行病学、有效性、经济性的角度将罕见病定义为“患病人数少于万分之五,严重危及生命,上市收入低于研发投资的疾病”,除此之外,日本、新加坡、韩国等国家也制定了罕见病和孤儿药的相关定义。

尽管我国和欧盟国家在政治体制、经济水平以及文化等方面均存在差异,欧盟孤儿药资格认定机制对我国仍有一定借鉴意义。孤儿药的定义界定是资格认定机制的基础,因此结合对欧盟及其他国家孤儿药定义的研究,建议我国在法律层面,从流行病学(患病人数或患病比例)、有效性(包括临床优势比较)、经济性等角度多方面考量,结合实际国情,因地制宜地明确罕见病及孤儿药的定义,为后续系列孤儿药研发激励措施的制定夯实基础,使我国罕见病患者诊疗保障有法可依。

5.2 建立孤儿药资格认定机制

近年来,我国对罕见病患者用药保障予以高度重视,有关部委也制定并出台诸多政策措施以促进孤儿药研发,保障孤儿药的可及性,如2018年5月,国家卫健委等五部门联合发布了《第一批罕见病目录》,首次以目录的形式界定罕见病;此后至2020年11月,国家药品监督管理局药品审评中心先后发布了三批《临床急需境外新药名单》,其中涵盖40种境外罕见病新药。^[21]这些政策措施为制药企业、药品研发机构参与孤儿药的研发创新指明了方向,在一定程度上提高了我国罕见病患者用药可及性。但与此同时,对罕见病实施目录管理还存在种类有限、决策

过程复杂、纳入标准难统一等问题。^[22]孤儿药资格认定机制不仅可以和现行罕见病目录管理方式互为补充,又是后续孤儿药研发激励措施和其他保障政策的准入门槛。

部分国家通过立法以建立孤儿药资格认定制度,并设置专门的孤儿药资格认定部门,如美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)下设的孤儿药开发办公室(Office of Orphan Products Development, OOPD)和EMA下设的COMP。从欧盟孤儿药资格认定等系列政策措施的实施情况来看,资格认定及配套激励政策不仅提升了制药企业的研发动力,为后续研发提供了科学建议,还在一定程度上促进孤儿药上市,提高了罕见病患者的用药可及性。

建议我国在界定罕见病及孤儿药定义的基础上建立孤儿药资格认定机制,包括设置孤儿药资格认定部门和程序,明确资格认定的标准和证据资料,制定相关指南(如制药企业需提供的证据、资格认定流程)以供制药企业参考等措施。此外,建议对通过资格认定的孤儿药也以目录的形式管理,实现对罕见病及孤儿药目录的动态调整。

5.3 建立罕见病及孤儿药相关数据库

孤儿药研发往往面临患病人数少、临床试验开展困难、研发难度大的困境^[23],建立全面、完善的罕见病和孤儿药相关数据库可以通过整合各界信息,实现罕见病患者及患者组织的登记、罕见病研究项目和临床试验的统计、罕见病专业知识的普及以及有关罕见病和孤儿药专家观点的收集等多项功能,有利于精准统计我国罕见病流行病学数据、招募临床试验受试者,从而为孤儿药临床试验的顺利开展做好铺垫,减轻孤儿药研发阻力。Orphanet 数据库^[24]是由 EC、法国国家健康与医学研究院(the French National Institute of Health and Medical Research, Inserm)等资助,旨在收集稀缺的罕见病知识,以提高对罕见病患者诊断、护理和治疗水平的罕见病及孤儿药相关信息数据库,该数据库涵盖罕见病及孤儿药知识科普、临床试验、研究项目、患者组织以及专家和专业机构信息的汇总。在 EC 的大力支持和资助下,Orphanet 数据库已逐渐发展成由41个国家组成的、多方利益相关的全球化网络,为欧盟乃至世界各国罕见病诊疗、药品研发增添助力。因此,建议我国整合罕见病目录管理、罕见病患者登记等

政策措施,建立符合国情的罕见病及孤儿药相关数据库,并做好与国际罕见病数据库的衔接,形成全球罕见病诊疗、药品保障共同体。

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 王雪,刘丽华,张绮,等. 浅析美国罕见病治疗药物激励政策发展及对我国的启示[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12): 1768-1772.
- [2] 徐新杰,朱玲,黄辉. 国际孤儿药研发激励政策概述及其对中国的启示[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 112-116.
- [3] 张奇林,宋心璐. 美国罕用药市场的激励机制及其启示[J]. 中国卫生政策研究, 2016, 9(2): 36-44.
- [4] 陈森,冯文化. 国内外孤儿药研发现状[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(7): 764-768.
- [5] 张晓星,周婷婷,潘杰. 国内外罕见病用药保障模式的评述[J]. 中国卫生政策研究, 2020, 13(11): 18-23.
- [6] 王敏,范平安,王志远,等. 美国孤儿药资格认定及批准上市情况分析[J]. 中国药事, 2021, 35(12): 1406-1413
- [7] 杨涛,张昊. 国外罕见病药物研发激励制度及启示[J]. 中国药师, 2020, 23(8): 1612-1614, 1647.
- [8] 周维军,高阳,王森,等. 2010—2019 年国外孤儿药研发概况简析[J]. 临床医药实践, 2021, 30(10): 770-773.
- [9] EU. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [EB/OL]. (2019-07-26) [2022-03-21]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>
- [10] EU. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority' [EB/OL]. (2018-06-19) [2022-03-21]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32000R0847>
- [11] EMA. Procedural advice for orphan medicinal product designation [EB/OL]. (2021-09-27) [2022-03-21]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-orphan-medicinal-product-designation-guidance-sponsors_en.pdf
- [12] Nicolodi C. Orphan Drug Designation in Europe-Procedural Guidance and Challenges[J]. International Journal of Drug Regulatory Affairs, 2019(7): 1-7.
- [13] EMA. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another [EB/OL]. (2021-08-30) [2022-03-21]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-12/2021-07_guideline_rev5_en.pdf
- [14] EU. Community Register of Orphan Medicinal Products [EB/OL]. [2022-03-18]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=n
- [15] Giannuzzi V, Landi A, Bosone E, et al. Failures to further developing orphan medicinal products after designation granted in Europe; an analysis of marketing authorisation failures and abandoned drugs [J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e017358
- [16] Bolislis W R, Corriol-Rohou S, Hill-Venning C, et al. Orphan Medicines for Pediatric Use; A Focus on the European Union [J]. Clin Ther, 2019, 41(12): 2630-2642
- [17] EFPIA. Orphan drugs & paediatric medicines; how to deliver for children with rare diseases [EB/OL]. (2020-11-09) [2022-03-21]. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/orphan-drugs-paediatric-medicines-how-to-deliver-for-children-with-rare-diseases/>
- [18] Tsukamoto K, Carroll K A, Onishi T, et al. Improvement of Pediatric Drug Development; Regulatory and Practical Frameworks [J]. Clin Ther, 2016, 38(3): 574-581.
- [19] 王茜,陈永法. 欧盟罕用药政策的分析及其对我国的启示[J]. 中国医院管理, 2015, 35(4): 78-80.
- [20] FDA. Orphan Drug Act; Relevant Excerpts [EB/OL]. (2018-03-09) [2022-03-21]. <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>
- [21] 王雪,赵聪,许淑红,等. 我国罕见病用药可及性现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 1026-1032.
- [22] CORD. 国家首批罕见病目录影响力评估报告 [EB/OL]. (2022-02-28) [2022-03-21]. <http://www.cord.org.cn/news/850.html>
- [23] 李壮琪,许文秀,杨殿政,等. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1422-1430.
- [24] Orphanet [EB/OL]. [2022-03-21]. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

[收稿日期:2022-03-29 修回日期:2022-06-09]

(编辑 赵晓娟)