

# 美国和欧盟孤儿药认定标准的比较及启示

翁婷婷\* 谢金平 闫丽羽 杨伊凡 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:比较分析美国和欧盟的孤儿药认定审批标准,为完善我国罕见病及孤儿药认定标准提供建议。方法:通过检索FDA官网、EMA官网及相关文献比较分析美国和欧盟孤儿药的认定标准。结果:美国和欧盟对于孤儿药认定均存在流行病学标准、预期成本—收益标准、精准医学标准以及同种药物的临床优势要求。但是欧盟在孤儿药资格认定标准的方面相较于美国还有疾病附加危重程度标准和显著收益这两条标准。美国和欧盟在实操层面上对精准医学下孤儿亚组的评估态度也较不同。此外,美国和欧盟孤儿药认定制度除其积极意义之外,还存在疾病细分致孤儿药政策滥用、市场独占致高价孤儿药垄断市场等负面影响。结论:建议我国罕见病及孤儿药认定标准可借鉴美国和欧盟的孤儿药认定经验,从流行病学、预期成本—收益、附加危重程度及精准医学这四个标准展开。

**【关键词】**罕见病;孤儿药认定;孤儿药审批

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2023.01.010

## Comparison of orphan drug identification standards in America and European Union and its enlightenment

WENG Ting-ting, XIE Jin-ping, YAN Li-yu, YANG Yi-fan, SHAO Rong

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

**【Abstract】** Objective: To compare and analyze the orphan drug identification and approval standards in the United States (US) and the European Union (EU), so as to provide suggestions for improving the identification standards for rare diseases and orphan drugs in China. Methods: By searching the official websites of FDA, EMA and related literature, the identification standards for orphan drugs in the EU and the US were compared and analyzed. Results: Both the EU and the US include epidemiological criteria, expected cost-benefit criteria, precision medicine criteria, and clinical advantage over existing drugs of the same type in their orphan drug identification standards. However, the EU has two additional criteria compared to the US, namely, the additional disease criticality criteria and the significant benefit criteria. In practice, the attitude of the EU and the US towards the assessment of orphan subgroups under precision medicine is also different. In addition, the orphan drug identification systems in the EU and the US, in addition to their positive significance, also has negative impacts like causing disease over-categorization leading to orphan drug policy abuse, and market exclusivity leading to market monopoly of high-priced orphan drugs. Conclusion: It is suggested that China refer to the experience of the EU and the US in orphan drug identification to design its own identification standards for rare diseases and orphan drugs, which may be expanded from the following four criteria: epidemiology, expected cost-benefit, additional criticality and precision medicine.

**【Key words】** Rare disease; Orphan drug identification; Orphan drug approval

\* 作者简介:翁婷婷(1997年—),女,硕士研究生,主要研究方向为医药政策与法规。E-mail:714547797@qq.com  
通讯作者:邵蓉。E-mail:shaorong118@163.com

罕见病(Rare disease)是患病率极低的疾病的统称。孤儿药(Orphan drug),在我国又名罕见病用药,是指预防、诊断、治疗罕见病的药品。<sup>[1]</sup>近年来我国也已出台一系列孤儿药激励政策,但是目前我国并没有一个明确的罕见病/孤儿药定义。本文旨在比较分析美国和欧盟孤儿药认定标准的异同之处,为完善我国罕见病及孤儿药认定标准提供参考。

## 1 美国和欧盟孤儿药认定标准及程序要求

### 1.1 美国孤儿药认定标准及程序要求

#### 1.1.1 美国孤儿药定义

由于罕见病患者组织的推动,美国于 1983 年出台了《孤儿药法案》(Orphan Drug Act, ODA),标志着美国成为首个对孤儿药进行立法的国家,该法案中首次明确了孤儿药定义及其激励措施。后续美国对该法案进行了多次修订,并且出台了多种罕见病及孤儿药相关法案,例如《罕见病法案》《孤儿药法规》等,健全了美国的罕见病及孤儿药政策体系。目前,美国将罕见病定义为“在美国患病人数不超过 20 万的疾病,或者患病人数超过 20 万但治疗药物在美国的销售额无法补偿其研发成本的疾病”。而孤儿药则指用于预防、诊断、治疗此类疾病的药物。截至目前,美国已知的罕见病已有约 7 000 种,患病人数约为 3 000 万。<sup>[2]</sup>

#### 1.1.2 美国孤儿药认定程序及资料要求

美国对于孤儿药的注册采用“孤儿药认定和上市审批”的方式(简称“两步式”)。<sup>[3]</sup>美国 1992 年 9 月出台的《孤儿药法规》(Orphan Drug Regulation)中规定企业在提交新药申请(New Drug Application, NDA)前的任何时间都可以针对其产品向美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出孤儿药身份认定申请,由 FDA 下设的孤儿药开发办公室(OOPD)审批。认定标准即为前文所述《孤儿药法案》所给出的罕见病定义。美国的孤儿药认定程序主要可分为四个阶段:(1)资料递交:申请人(企业)向 FDA 提交资格认定资料;(2)形式审查:OOPD 对申请人提交资料的完整性和准确性进行审核;(3)资料审评:对于资料完整性和准确性符合条件的申请,OOPD 将就申请资料的具体内容进行审评;(4)授权认定:对于符合条件的申请,OOPD 会以书面形式告知申请人,授权该药物的孤儿药资格认定。

孤儿药认定申请人应向 FDA 提交完整的 FDA4035 表格,即“FDA 罕见病药物资格认定申请表”,内容包括八个方面孤儿药申请声明、申请人信息及药品信息、药品适应症、具体药物结构性质描述及部分临床试验数据、重复品种孤儿药申请解释、药物上市及监管历史总结、罕见病孤儿亚组适应症申请和附有权权威参考文献的文件。在资料审评阶段,OOPD 审评人员会对申请药物的科学依据、临床优势、疾病患病人数、预期市场收益等进行审评,以确定该药物是否满足授权孤儿药的条件。药物的科学依据与临床优势是审评中的关键考量因素之一。前者主要通过临床研究、动物实验、体外实验等数据来阐述其与特定疾病的关联性。后者代表若已有同种药物已获得相同适应症的孤儿药资格,需通过头对头试验证明申请药物在有效性、安全性和患者获益等方面更具临床优势。

此外,在精准医学方面,美国认可孤儿药亚组(Orphan subset)的概念并作出了相关规定,21 CFR 316.3(b)(13)规定,孤儿亚组意味着,在非罕见病或症状的人群中,一部分使用该药是合适的,但于药物的某些属性,如毒性、作用机制或既往使用该药的临床经验,在该亚组之外使用该药是不合适的。依据 21 CFR 316.20(b)(6),申请人若在孤儿药认定中要求该药适用于某特定疾病或症状的一部分人,否则影响到超过 20 万人(即非罕见病下的“孤儿亚组”情况),须证明由于该药的作用机制、给药途径及副作用等,该疾病或症状下的其他患者不适用该药物。

### 1.2 欧盟孤儿药认定标准及资料要求

#### 1.2.1 欧盟孤儿药定义

欧盟于 1999 年 12 月通过了《孤儿药管理法规》(EC Regulation on Orphan Medicinal Products No141/200),其分别从患者人数、经济性以及药物的有效性三个角度界定了孤儿药的概念:用于诊断或预防严重威胁生命、慢性削弱性疾病,且患病人数不超过欧盟人口万分之五的药品;或没有激励措施的情况下,该药物的税后收益不足以弥补研发投入的药品。后续欧盟也出台了一系列指南健全欧盟孤儿药的政策体系,包括 2010 年的《孤儿药协议帮助的指南》以及 2011 年的《指定的孤儿药实行费用减免》等。截至目前,欧盟已知的罕见病有 5 000 ~ 8 000 种,患病人数约为 2 700 万 ~ 3 600 万,占总人口的 6% ~ 8%。<sup>[4]</sup>

### 1.2.2 欧盟孤儿药认定程序及资料要求

欧盟对于孤儿药的注册同样采用两步式。其中,孤儿药的认定申请评审工作由孤儿药品委员会(Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)负责。《孤儿药管理法规》中规定制药企业可以在上市申请前的任何时间段内向欧洲药品管理局(European Medicines Agency, 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,并且 COMP 应在 90 天内完成对孤儿药资格认定的审批。欧盟的孤儿药认定程序主要可分为四个阶段:(1)提交前会议阶段:EMA 要求申请人在提交孤儿药资格认定申请之前和 EMA 召开提交前会议(Pre-Submission Meeting);(2)资格认定申请提交阶段:申请人向 EMA 提交孤儿药资格认定申请资料和科学文件

(A-E);(3)验证程序:EMA 将对资料的完整性和准确性进行验证;(4)评估和最终建议:EMA 验证完资料后,将资料提交给 COMP,COMP 将就申请资料的具体内容进行审评并给出建议,最终由欧盟委员会根据 COMP 的建议决定是否通过该药物的孤儿药资格认定申请。

欧盟的孤儿药认定申请资料分为申请资料和科学文件两种,前者包括药物活性物质名称、孤儿药适应症详情、孤儿药的名称、剂量、剂型及给药途径和制药厂商名称;后者包括孤儿药状态描述、罕见病流行病学、孤儿药市场回报预估、罕见病其他诊断、预防、治疗的方法和孤儿药临床研究现状描述(表 2)。在资料评估阶段,科学文件中包括的五部分内容是关键考量因素。

表 2 欧盟孤儿药资格认定科学文件资料

科学文件	具体内容
孤儿药状态描述	该药品的作用机制等;该病症有生命危险或严重衰弱或严重和慢性性质的证明。
罕见病流行病学	计算罕见病的患病人数(即证明患病人数不超过欧盟的万分之五),并说明计算方法;说明该疾病在欧盟内各国家的流行病学。
孤儿药市场回报预估	提交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。
罕见病其他诊断、预防、治疗的方法	任何现有的诊断、预防或治疗方法的细节。
孤儿药临床研究现状描述	描述欧盟内该药品的目前发展状况,如初步研究、临床前研究、上市许可文件的最终准备等;如果该药品在其他地区已经通过孤儿药资格认定并上市批准,则还需要提供该药品的全球监管状况和销售历史摘要。

欧盟基于精准医学标准同样认可申请人将孤儿亚组作为孤儿药适应症,并做出了相关规定,欧盟指南 ENTR/6283/00 Rev<sup>[5]</sup>也提出了三条规则:(1)该亚组患者须表现出明显、独特的可评估特征;(2)上述特征须与疾病有合理的联系;(3)上述特征对药品发挥作用必不可少,特别是该亚组相关的遗传亚型/谱和/或病理生理学特征应与药品的诊断、预防、治疗作用密切相关,缺失该特征会导致药品对其他亚组患者无效,即“排除其他亚组影响”。“与疾病的合理联系”可以限制亚组的类别,使亚组不涉及与疾病不相关的特征,从而限制永无止境的潜在亚组;“排除其他亚组影响”则涉及到对药品药效学的严格评估,确保该药在其他亚组不会产生任何有利的药效学作用。

## 2 认定标准比较

结合美国和欧盟对孤儿药的定义及认定时需提交的有关材料,总结分析美国和欧盟对于孤儿药认定标准(表 3)。结果发现,美国和欧盟对于孤儿药认

定均存在流行病学标准、预期成本—收益标准、精准医学标准以及同种药物(临床优势)的临床优势要求。但是欧盟在孤儿药资格认定标准的方面相较于美国还有疾病附加危重程度标准和显著收益这两条。此外,通过相关文献研究及数据发现,美国和欧盟在实操层面上对精准医学下孤儿亚组的评估态度也不同。

表 3 美国和欧盟孤儿药认定标准比较

	美国	欧盟
流行病学标准	不超过 20 万人 (8.5/10000)	不超过 21.5 万人 (5/10000)
预期成本—收益标准	存在	存在
循证医学或精准医学标准	存在	存在
附加危重程度标准	不存在	存在
同种药物(相似药物)的临床优势	存在	存在
显著收益	不存在	存在

注:流行病学患病人数与患病率的转换中的的人口数均使用美欧各自出台的孤儿药政策年份的人口数,即计算美国患病率时使用的是 1983 年的美国人口数(2.34 亿),计算欧盟患病人数时使用的是 1999 年的欧盟人口数(4.29 亿)。<sup>[6]</sup>

## 2.1 欧盟附加危重程度标准

从美国和欧盟的孤儿药认定标准来看,欧盟有附加危重程度的要求,而美国只要满足适应症的患病人数不超过 20 万或药物在美国的销售额无法补偿其研发成本两个之一即可。本研究认为美国和欧盟孤儿药认定数量差距较大的原因是部分孤儿适应症很难达到欧盟孤儿药的附加危重程度要求(即严重威胁生命、慢性削弱性疾病)。例如,美国 2018 年 7 月 13 日批准上市的孤儿药 TPOXX,其适应症为天花,而天花由于疫苗的广泛接种,目前已被基本消灭,也就不属于严重威胁生命或慢性削弱性疾病。

## 2.2 欧盟显著收益 (Significant Benefit, SB)

欧盟和美国孤儿药认定标准另一明显差异是欧盟对于孤儿药认定还有显著优势收益的要求。根据欧盟指南 ENTR/6283/00 Rev5<sup>[5]</sup>,孤儿药申请人应参考文献或其他相关信息,审查欧盟现有的预防、治疗或诊断该适应症的方法,如不存在此类方法,应说明不存在;若已存在相关方法(包括但不限于手术、饮食、药物治疗等),则应选择阐述现有方法令人不满意的理由或拟申请药品的显著收益(其中一项),如果该药拟申请的罕见病适应症存在已上市的药品,则视为“令人满意的方法”(satisfactory methods),需要证明现申请药品的显著收益。

欧盟对于显著收益的要求主要分两个方面:(1)临床相关优势;(2)对患者护理的重大贡献(Major contribution to patient care, MCPC 或 MC to PC)。前者表现为提高药物的有效性与安全性,如与其他令人满意的药物组合使用、在某人群中有效性更高、有更好的临床效果或降低不良反应等;后者包括令患者方便使用(改变剂型、给药间隔、提高患者依从性等)与提高药物可及性(改善供应短缺等)。

欧盟肿瘤孤儿药的数量与结构在一定程度上反映了“显著收益”要求的影响。<sup>[7]</sup>2016—2020 年,美国共批准上市了 180 个孤儿药<sup>[8]</sup>,其中包括 57 (31.57%)个抗肿瘤药;而欧盟共批准上市了 71 个孤儿药<sup>[9]</sup>,其中包括 21 (29.58%)个抗肿瘤药,可见美国和欧盟抗肿瘤药在其孤儿药的占比相差不多,但结构较为不同。在美国,肿瘤孤儿药种实体瘤与非实体瘤的比例相近,但是欧盟约 80.95%的肿瘤孤儿药适应症为非实体瘤。而造成这种结果的主要原因是实体瘤的治疗手段包括手术、放化疗、免疫治疗以及靶向治疗等,并且中早期实体瘤以手术治疗为主,而显著收益要求若申请适应症已存在相关方法,要证明药物具有临床相关优势或者患者护理重大贡

献,这就极大限制了欧盟对于适应症为中早期实体瘤的孤儿药申请。

## 2.3 孤儿亚组

精准医学的发展以分子诊断代替了疾病诊断,也就打破了传统对疾病类的划分,而是依据患者独特的基因变异等因素进行重新分类<sup>[10]</sup>,因此也就出现了“疾病亚组”的概念。

美国和欧盟均认可疾病亚组作为孤儿药适应症进行认定申请,也均对疾病亚组做出了一定要求。从美国和欧盟的法规层面来看,其对于孤儿亚组在认定标准上有类似的要求。但是在实操层面,美国和欧盟对于生物标志物定义的孤儿亚组有截然不同的态度。相比美国,同样在欧盟上市的适应症为生物标志物定义的肿瘤亚组的药品中,只有 25% 左右通过了 EMA 的孤儿药资格认定。<sup>[7]</sup>例如,2011 年,基于“排除其他亚组影响”要求,EMA 未通过一治疗“ALK 阳性非小细胞肺癌”药物的孤儿药资格认定,因为该药同时是另一受体的抑制剂,会作用于未携带 ALK 突变等亚组的患者,即疾病亚组设置不合理。

## 3 孤儿药认定制度对医药行业的影响

自美国和欧盟均出台孤儿药认定标准后,使通过认定的孤儿药能够获得相应的激励政策,极大激发了医药企业对于孤儿药的研发生产激情,但也同样产生了类似的负面效应。

### 3.1 疾病细分导致孤儿药政策滥用

美国和欧盟的孤儿药认定制度是为了给罕见病药物赋予特殊地位而设计的,但在目前的实践中存在滥用这一制度来人为地制造孤儿药物或罕见疾病的现象。尤其在当前“靶向治疗”愈发兴起的情况下,疾病被分成不同的亚型,每个亚型都有各自的特点,也就导致越来越多的药品通过疾病细分的方式获得孤儿药资格认定。而过度的设置亚型可能导致人为地将非罕见疾病分为多个亚型,以便将其列为罕见疾病。因此,Rhee T G 等人<sup>[11]</sup>对以疾病分型获得孤儿药身份的资格认定方式提出了质疑:“孤儿药研发激励政策究竟是针对真正罕见的疾病还是仅针对罕见人群中比较常见的疾病?”,并指出罕见病或孤儿药的定义应当集中在被制药公司忽略的疾病上,实现精准医疗,而不是简单的根据患病人数定义罕见病和孤儿药。

### 3.2 市场独占使高价孤儿药垄断市场

孤儿药认定标准及激励政策的初衷是为了促进

研发部分成本—收益无法相抵的孤儿药,但目前该制度存在被滥用的情况,即许多根据《孤儿药法案》批准的高价药物曾都是通过同情性使用或以更低的价格用于其他适应症,而孤儿药定价过高的情况与市场独占制度有着不可分割的联系。<sup>[12-13]</sup>这在一定程度上阻碍了罕见病患者的用药可及性,并且促使了罕见病患者长期使用高价药品这种不公平现象的出现。可见,通过孤儿药认定获取市场独占制度等激励政策在促进药品创新等方面上可以带来积极的结果,但也有其不利影响。而对于此不利影响,Elaine Picavet 等人的研究<sup>[14]</sup>建议对高价盈利性孤儿药,可以适当缩减其市场独占期,并且同意在缺乏供应保障或者其他药物更具临床优势的情况下,可以挑战原高价孤儿药的市场独占期,进一步优化罕见病患者的用药可及性。

## 4 对我国的启示

我国首次对罕见病进行定义是在 2018 年 5 月,即中国国家卫生健康委员会等五部委联合发布《第一批罕见病目录》。《罕见病目录》管理的优势即有利于发挥精准遴选、精准保障的作用,缺点即目录遴选的主观性强,可能遗漏某些急需关注的罕见疾病,同时目录的遴选工作往往具有一定的滞后性。参考美欧孤儿药政策体系的建设,建议应当尽快制定我国罕见病的定义,并做好罕见病定义和罕见病目录之间的衔接,理论上罕见病目录应当符合罕见病定义的标准;其次应当明确罕见病用药的认定标准,并以此作为企业享受研发、生产及上市后激励政策的依据。

### 4.1 明确流行病学标准

根据美国和欧盟的经验,流行病学可以直接反映罕见病及孤儿药的罕见程度,其指标主要包括患病人数和患/发病率。“发病”表示疾病的发生情况,能够更准确地表现疾病的流行病学情况。但在测算难度与成本方面,测算发病率需要在同样的控制条件下对同一人群展开中长期随访,患病率、患病人数在测算过程中则只考虑现存患者数,不需连续跟踪、监测、随访,其测算成本与难度低于发病率。根据我国的经济水平,采用患病人数、患病率作为罕见病流行病学指标更为合理。此外,有研究也指出可采用新生儿发病率作为罕见病界定的标准之一。<sup>[15]</sup>在国际上,选择新生儿发病率作为罕见病用药界定的流行病学标准鲜有先例,但在中国,医疗机构、户籍制度与人口普查等都可以为新生儿发病率的测算提供便利。采用新生儿发病率标准,较易估算遗传

性罕见病的新增患者数量,方便进行患者登记与管理,也有利于开展罕见病的一级预防,符合我国的预防出生缺陷疾病的重要国策。

### 4.2 预期成本—收益标准

美国和欧盟对于孤儿药认定标准均存在预期成本—收益要求。该要求意味着即使疾病的患病人数或患/发病率已经超出了流行病学标准,但是若研发成本高于销售收入的药品仍可以获得政策激励。实际上,该标准与流行病学标准的意义相同,都是因患者人数过少导致的市场较小情形打击企业的研发积极性。若设置预期成本—收益标准,可以达到研发激励的效果。近年,我国罕见病廉价药物短缺事件(如治疗肝豆状核变性的青霉素和治疗重症肌无力的溴吡斯的明等)引起广泛关注,而预期成本—收益标准不仅能起到与流行病学标准相辅的作用,也可以在一定程度上解决生产企业因收益无法弥补生产成本不愿生产低价药的问题。或能从这一经济角度考虑,在孤儿药认定范围内纳入不能在全国市场收回研发、乃至生产成本,在中国市场易短缺的低价“老药”,给予一定激励政策。

### 4.3 附加危重程度标准

若仅从流行病学等维度进行界定,可能会将不足以对患者生命构成威胁,或不会严重影响患者生活质量的疾病纳入孤儿药适应症的范畴。附加危重程度标准,可以提高对严重的、危及生命的罕见病患者生命健康权的特殊、有限保障,进一步提高稀缺医疗卫生资源的配置效率。鉴于我国目前社会经济和医疗发展水平以及社会保障水平,罕见病及孤儿药认定标准中应当附加危重程度标准,对罕见病及孤儿药进一步限定。并且建议建立分级指标体系,赋予疾病不同的类型和级别,量化其对患者生命质量等影响。设置危重标准,高于该标准,才有可能被认定为罕见病,将有限的公共卫生资源发挥出最大的社会效益。

### 4.4 精准医学标准

我国目前采用目录的方式认定罕见病,并且第一批目录以单个疾病名称罗列,从某种意义上我国认可该罕见病下的所有疾病亚组。因此,结合美国和欧盟对于孤儿亚组的相关要求,建议我国对于精准医学标准,制定明确的疾病亚组分类依据,主要可从疾病的发病机制、病程、预后、对治疗的抵抗力等方面考虑。同时,我国应明确孤儿亚组分类标准及要求,审慎对待非罕见病下的,尤其是以生物标志物定义的罕见亚组。

#### 4.5 临床优势及显著收益

美国和欧盟均要求“若已有同种(相似)药物已获得相同适应症的孤儿药资格,申请人则需证明其申请药物更具临床优势才可获得孤儿药资格”,一方面保护了原研企业的市场独占期,另一面也可激励其他企业的研发积极性。目前我国对于孤儿药同种药物的相关规定仅在国家药品监督管理局(以下简称“国家局”)2022年5月颁布的《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》中有相关表述,其第29条规定“对批准上市的罕见病新药,在药品上市许可持有人承诺保障药品供应情况下,给予最长不超过7年的市场独占期,期间不再批准相同品种上市”。但我国目前未对相同品种有明确的界定,不利于该项措施的落地。建议我国可参考美国和欧盟的界定方式,主要可从分子结构特征、作用机制以及适应症等方面对同种品种进行官方界定。

而对于欧盟对孤儿药作出的显著收益的严格要求,由于目前我国罕见病药品可及性相较于美国和欧盟略显不足,以《第一批罕见病目录》为统计依据,国内上市药品仅占全球上市药品的58.9%。<sup>[16]</sup>由此可见,在我国目前罕见病生态环境下要求申请人证明罕见病药品在现有的预防、治疗或诊断该适应症的方法具有临床相关优势或对患者有重大贡献会进一步影响我国的罕见病药品可及性。因此,从短期来看,不建议在我国的孤儿药认定标准中增加类似规定。

**作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。**

#### 参 考 文 献

[1] 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.

[2] Global Genes. RARE Disease Facts [EB/OL]. [2022-08-04]. <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>

[3] 毛元圣, 高翼, 杜涛. 各国孤儿药政策对比分析[J]. 药学进展, 2016, 40(6): 429-436.

[4] 李轩, 都晓春, 宗欣. 2000—2015年欧盟孤儿药认定及上市情况分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2761-2765.

[5] European Commission. 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]. [2022-08-04]. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-12/2021-07\\_guideline\\_rev5\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-12/2021-07_guideline_rev5_en.pdf)

[6] 聚汇数据. 美国人口 [EB/OL]. [2022-08-04]. <https://population.gotuhui.com/pdata-3410>

[7] Vokinger K N, Kesselheim A S. Application of orphan drug designation to cancer treatments (2008—2017): a comprehensive and comparative analysis of the USA and EU [J]. *BMJ Open*, 2019; 9(10): e028634.

[8] U. S. Food and Drug Administration. NDA and BLA Calendar Year Approvals [EB/OL]. (2022-05-03) [2022-08-04]. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/nda-and-bla-calendar-year-approvals>

[9] Orphanet. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe [EB/OL]. [2022-08-04]. [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)

[10] 陈泓邑. 精准医学对疾病自然类理论的挑战——基于科学实践哲学的分析[J]. 科学技术哲学研究, 2021, 38(6): 122-128.

[11] Rhee T G. Policymaking for Orphan Drugs and Its Challenges [J]. *AMA J Ethics*, 2015, 17(8): 776-779.

[12] Murphy S M, Puwanant A, Griggs R C. Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies (CINCH) and Inherited Neuropathies Consortium (INC) Consortia of the Rare Disease Clinical Research Network. Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4): 481-90.

[13] Burns T M, Crowell J L, Smith A G. A crisis in US drug pricing: Consequences for patients with neuromuscular diseases, physicians and society, part 1 [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 62(5): 567-572.

[14] Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Evaluating and improving orphan drug regulations in Europe: a Delphi policy study [J]. *Health Policy*, 2012, 108(1): 1-9.

[15] 李定国, 王琳, 许小幸. 从临床流行病学角度思考中国罕见病定义修订[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(8): 561-564.

[16] 徐陆欣怡, 王妮, 尹适成, 等. 我国罕见病药品的可及性及采购使用现状研究 [J]. 中国卫生政策研究, 2022, 15(2): 60-64.

[收稿日期:2022-08-11 修回日期:2022-12-20]

(编辑 薛云)