

中国罕见病药物研发政策及研发现状简析

杨哲萱^{1,2}, 李 杨^{1,2}, 丁文侠^{1,2*}

1. 天士力医药集团股份有限公司 研究院, 天津 300410

2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410

摘要: 罕见病发病率低、病情复杂、诊断难度大, 导致其治疗药物研发面临诸多困难。为满足临床迫切需求, 鼓励罕见病药物研发, 近年来国家出台一系列政策及技术指导原则。梳理了2015年至今的罕见病治疗药物研发激励政策, 通过查阅文献及公开资料, 整理2018—2023年批准上市的用于治疗第一批罕见病目录中罕见病治疗的药物信息, 分析中国罕见病药物研发现状。建议定期更新罕见病目录, 加强罕见病药物研发者权益保护, 鼓励优质罕见病药物仿制, 以推动罕见病药物研发产业创新发展、满足罕见病患者的用药需求。

关键词: 罕见病; 药物研发; 罕见病目录; 技术指导原则; 仿制药物

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)10-2076-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.003

Analysis on research and development policy and status of drug for rare diseases in China

YANG Zhexuan^{1,2}, LI Yang^{1,2}, DING Wenxia^{1,2}

1. Research Institute of Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China

Abstract: The low incidence, complexity and diagnosis difficulty of rare disease lead to the difficulties in the research and development of drugs for rare diseases. To meet the urgent clinical demands and encourage the research of drugs for rare diseases in China, Chinese government has issued a series of policies and technical guidance. The policies for the research and development of drugs for rare diseases is combed from 2015. By consulting the relevant literature and public information, drug approvals for rare diseases listed in the first catalogue from 2018 to 2023 are presented, then the research and development states of orphan drug is analyzed and summarized. It is suggested that the catalogue of rare diseases should be updated regularly, the rights and interests of drug developers for rare diseases should be protected, the high-quality imitation of drugs for rare diseases should be encouraged, so as to promote the development of the pharmaceutical industry for rare diseases and meet the drugs needs of patients with rare diseases.

Key words: rare diseases; research and development; catalogue of rare diseases; technical guidelines; generic drugs

发病率、患病率极低的一组疾病统称为罕见病,且大部分为遗传病。中国目前没有明确的罕见病定义,采用罕见病目录的形式发布,于2018年发布《第一批罕见病目录》^[1],纳入121种罕见病。2010年在上海召开了中国罕见病定义专家研讨会,对罕见病定义达成以下共识:成人患病率低于<1/50万,新生儿中发病率万分之一的遗传病可定为罕见病^[2]。因为中国的人口基数大,罕见病虽然患病率低,但是在中国依然有庞大的罕见病患者人

群,存在巨大的临床治疗需求。

通过调研中国临床试验登记平台信息,发现2013—2021年有331个临床试验,覆盖《第一批罕见病目录》中31种罕见病^[3]。在这31种罕见病中只有5种罕见病有20个以上药物临床试验,有26种罕见病对应的药物临床试验不足10个。近年来,罕见病药物的临床试验数量增长明显,但是对应适应证分布不均衡。国家陆续出台一系列政策,激励制药企业研发罕见病药物,加速罕见病药物上市,提高药

收稿日期: 2023-04-12

第一作者: 杨哲萱,女,硕士研究生,高级工程师,主要从事药品注册法规研究及化学药品注册工作。E-mail: yangzhexuan@tasly.com

*通信作者: 丁文侠,女,硕士研究生,高级工程师,主要从事药事管理及药品注册研究。E-mail: tingwx@tasly.com

物可及性。本文通过对2015年至今发布的罕见病药物研发相关政策法规的梳理,以及近5年罕见病药物批准上市情况分析,总结罕见病药物研发策略及研发现状,提出鼓励罕见病药物研发的对策建议,为我国罕见病药物研发鼓励政策的持续出台提供参考。

1 罕见病药物研发的激励政策

1.1 美国、欧盟的罕见病药物研发激励政策

罕见病药物的可及性是罕见病患者面临的最大问题,罕见病药物的研发与上市越来越受到重视,在欧美等发达地区已建设有较为完善的罕见病政策体系,通过提升审查的一致性和效率,简化流程等策略鼓励罕见病药物的研发和上市^[4]。

1982年,美国食品药品监督管理局(FDA)成立孤儿药开发办公室,负责罕见病药物的评估认证等工作^[5];1992年,美国国立卫生研究院成立罕见病研究办公室,为罕见病研究工作提供支持^[6]。美国《孤儿药法案》^[5]于1983年正式出台,使美国成为第一个针对罕见病立法并激励开发孤儿药的国家。《孤儿药法案》中指出医药企业在罕见病药物的定价上有很大的自主权,该类药物有7年的市场垄断期。

2000年,欧洲药品管理局(EMA)成立孤儿药委员会,负责对申报罕见病药物认定资格的评估工作。《欧盟孤儿药管理法规》于1999年颁布,为欧盟罕见病药物认定和管理提供明确的法律依据^[7]。欧盟规定罕见病药物在获得上市资格后可以享受10年的市场专营保护^[8]。

1.2 中国的罕见病药物研发激励政策

欧美的罕见病药物注册审批制度主要采用身份认定+上市审批的模式,中国虽然尚未建立罕见病药物独立审评监管标准,但2018年由国家卫生健康委员会、科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局五部委联合发布《第一批罕见病目录》。罕见病目录的发布为罕见病药物审批及用药保障提供了重要的参考依据。2015年8月,《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[9]和《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》^[10]发布后,陆续出台系列支持政策,以鼓励创新、加快罕见病药物进口和优化注册审批流程等方式,加速罕见病药物在国内上市。

1.2.1 罕见病药物研发权益保护 2018年发布的《药品试验数据保护实施办法(暂行)(征求意见稿)》^[11]中指出,将罕见病治疗药品列为数据保护对象,自该适应证首次在中国获批之日起给予6年数据保护期。2022年发布的《药品管理法实施条

例(征求意见稿)》^[12]中提出罕见病新药在不断供情况下可拥有不超过7年的市场独占权。

1.2.2 加快罕见病药物审评、审批 2019年颁布《中华人民共和国药品管理法》^[13],其中明确提出鼓励罕见病药物研制,罕见病新药纳入优先审评、审批。2020年颁布的《药品注册管理办法》^[14]中指出明确临床急需的境外已上市、境内未上市的罕见病药品,审评时限为70个工作日。2023年发布的《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)》^[15]中提出对于未纳入突破性治疗药物程序的儿童专用创新药、用于治疗罕见病的创新药,申请人需按照I类会议(30个工作日)提交沟通交流申请,经药审中心审核同意后,可按照本工作规范开展后续沟通交流及审评审批工作。

1.2.3 罕见病药物研发指导 2020年发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[16]和《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》^[17]中提出真实世界研究可用于支持已上市药物增加罕见疾病适应证。2021年,发布了《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(征求意见稿)》^[18]。其中,在罕见病药物研发过程中,鼓励应用患者报告结局(PRO),来反映药物对罕见病患者生活质量、体验的改善和其临床价值,并将PRO作为对主要终点的重要支持性数据^[19]。2022年,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)又发布了《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》(2021年第71号)^[20]和《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(试行)》(2022年第33号)^[21],进一步鼓励罕见病药物研发,从临床研究方法学角度指导申办者提高研发效率。

2 罕见病药物研发现状

2.1 美国、欧盟的罕见病药物批准情况

从FDA和EMA网站公布的年度审评报告^[22-28]中,收集2018—2022年孤儿药(用于预防、治疗、诊断罕见病的药品)批准上市信息。在近5年时间里,FDA平均每年有49个新药批准上市,其中孤儿药有26个,占比约50%;EMA平均每年有54个新药批准上市,其中孤儿药19个,占比约35%(具体数据见表1)。从美国及欧盟孤儿药批准情况可以看出,随着疾病治疗的日渐成熟,传统新药市场也日趋饱和状态,很多制药企业将研发重心转移至更有市场空间的孤儿药研发。

2.2 中国罕见病药物批准情况

经国家药品监督管理局CDE网和丁香园

表1 近5年FDA及EMA批准孤儿药数量
Table 1 FDA and EMA drug approvals for rare diseases in recent five years

| 年份 | 新药总数/个 | | 孤儿药数量/个 | | 孤儿药占比/% | |
|------|--------|-----|---------|-----|---------|-----|
| | FDA | EMA | FDA | EMA | FDA | EMA |
| 2018 | 59 | 54 | 34 | 20 | 58 | 37 |
| 2019 | 48 | 42 | 21 | 11 | 44 | 26 |
| 2020 | 53 | 62 | 31 | 23 | 58 | 37 |
| 2021 | 50 | 70 | 26 | 24 | 52 | 34 |
| 2022 | 37 | 46 | 20 | 19 | 54 | 41 |
| 合计 | 247 | 274 | 132 | 97 | — | — |

Insight数据库查询发现,2018—2023年6月,中国批准上市的罕见病治疗药物共计44个,用于治疗23种罕见病,具体信息见表2。

2018—2023年5月批准上市用于治疗第一批罕见病目录中罕见病治疗的药物共计45种,其中生物制品新药最多,为18种(占40%);化药新药15种(占33.3%);化药仿制药12种(占26.7%)。通过批准上市药品信息可以看到,罕见病药物研发主要有药物引进、药物仿制、自主研发3条路径。

2.2.1 罕见病药物引进 2018—2023年5月批准上市用于治疗第一批罕见病目录中罕见病治疗药物,生物制品以“3.1”类注册分类为主(占66%以上),化药新药以“5.1”类分类为主(占78%以上),引进境外已上市罕见病药物已成为目前提升我国罕见病药物可及性的主要路径。境外已上市新药可以通过“临床急需”或者经国家药品监督管理局CDE评估满足安全有效且无种族差异的要求而豁免临床试验,纳入优先审评程序,进而缩短境外已上市罕见病药物在国内上市时间,有效解决“境外有药,境内无药”的困境。

醋酸艾替班特注射液,已纳入《临床急需境外新药名单》(第一批),于2020年6月提交上市许可申请。虽然醋酸艾替班特注射液尚未在中国开展临床试验,国外研究人群中亚裔受试者非常有限,但基于种族敏感性分析报告和产品特点,预期用于治疗成人和2岁以上儿童的遗传性血管性水肿(HAE)发作的有效性和安全性在中国人与欧美人之间不存在具有临床意义的显著差异。同时,结合上市后研究计划和风险管理计划,审评认为整体风险可控^[29],于2021年4月获批上市。

富马酸二甲酯肠溶胶囊基于种族敏感性分析和来自东亚(含中国人)健康受试者和多发性硬化患者的临床研究数据,预计中国人群的安全有效性

与欧美患者没有显著差异。基于多发性硬化已被纳入《第一批罕见病目录》且富马酸二甲酯肠溶胶囊于已纳入《第三批临床急需境外新药名单》,根据《药品注册管理办法》及《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》,审评认为获益大于风险^[30],于2021年4月豁免本品的中国临床试验被批准上市。

2013年2月,国务院批准设定了海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区,给予特许医疗、特许研究、特许经营、特许国际医疗交流的“4个特许”政策优惠。2020年,先行区发布了《乐城先行区药品清单》,其中包含50种罕见病治疗药品。国外已上市的、国内未批准上市的罕见病治疗药物可以在先行区使用,获得的真实世界数据可以辅助评估药品疗效和安全性,能够加速药品的审评审批,加快在国内上市。

2.2.2 罕见病药物仿制 提高罕见病药物可及性的另一重要手段是鼓励对已上市罕见病药物的仿制,罕见病仿制药在近5年也呈明显上升趋势。在2019年和2021年,国家卫生健康委联合科技部、工业和信息化部、国家药监局、国家知识产权局等部门联合发布第一批和第二批《鼓励仿制药目录》。两批目录共计有49种药物,包含罕见病药物9种,可以在临床试验、一致性评价、优先审评审批等方面获得支持。罕见病仿制药的研发可减缓患者的经济负担,让罕见病患者有药可用、用得起药。

醋酸艾替班特注射液是由夏尔制药研发,2021年4月在中国批准上市,用于治疗HAE。醋酸艾替班特注射液纳入第一批《鼓励仿制药目录》,2022年11月30日江苏豪森公司首仿醋酸艾替班特注射液批准上市;2023年4月17日成都圣诺生物制药有限公司同品种也获批上市。仿制药相继上市为罕见病患者提供更多的药品选择。

2.2.3 罕见病药物的自主研发 中国自主研发的治疗罕见病的创新药较少,2018—2023年5月批准上市用于治疗第一批罕见病目录中的治疗药物只有2个为1类创新药,且均为国际制药公司以国际多中心临床试验设计申请获批。由于发病率低、病情复杂、诊断难度大,罕见病药物研发的难度主要集中于临床研究。为进一步提高临床研究效率,国家药品监督管理局CDE发布了一系列罕见病药物临床研究的技术指导原则,明确了罕见病药物研发在确保科学的基础上,更应结合罕见病自身特点,采用更为灵活的临床设计^[19]。

2021年6月,利司扑兰口服溶液按照化学药品1类在中国获批上市,用于治疗2个月龄及以上的脊

表2 2018—2023年批准上市的罕见病治疗药物

Table 2 Drug approvals for rare diseases from 2018 to 2023

| 药物名称 | 罕见病名称 | 药品类型 | 批准时间/年 | 注册分类 | 企业名称 |
|---------|--------------|---------|--------|------|-------------------|
| 依库珠单抗 | 非典型溶血性尿毒症 | 生物制品新药 | 2018 | 3.1 | 阿斯利康 |
| 司妥昔单抗 | Castleman病 | 生物制品新药 | 2021 | 3.1 | EUSA制药 |
| 苯丁酸钠 | 瓜氨酸血症 | 化学药品仿制药 | 2021 | 3 | 兆科药业 |
| 阿加糖酶β | 法布雷病 | 生物制品新药 | 2019 | 3.1 | 赛诺菲 |
| 阿加糖酶α | 法布雷病 | 生物制品新药 | 2020 | 3.1 | 武田制药 |
| 维拉苷酶α | 戈谢病 | 生物制品新药 | 2021 | 3.1 | 武田制药 |
| 依鲁司他 | 戈谢病 | 化学药品仿制药 | 2022 | — | 北京凯莱天成 |
| 艾诺凝血素α | 血友病 | 生物制品新药 | 2021 | — | 赛诺菲 |
| 艾美赛珠单抗 | 血友病 | 生物制品新药 | 2018 | 3.1 | 罗氏制药 |
| 拉那利尤单抗 | 遗传性血管性水肿 | 生物制品新药 | 2020 | — | 武田制药 |
| 醋酸艾替班特 | 遗传性血管性水肿 | 化学药品新药 | 2021 | 5.1 | 武田制药 |
| 醋酸艾替班特 | 遗传性血管性水肿 | 化学药品仿制药 | 2022 | 3 | 恒瑞医药 |
| 醋酸艾替班特 | 遗传性血管性水肿 | 化学药品仿制药 | 2023 | 3 | 成都圣诺生物制药 |
| 葡萄糖酸镁 | 遗传性低镁血症 | 化学药品仿制药 | 2020 | — | 北京嘉林 |
| 依洛尤单抗 | 纯合子家族性高胆固醇血症 | 生物制品新药 | 2018 | — | 安进 |
| 丁苯那嗪 | 亨廷顿舞蹈症 | 化学药品新药 | 2021 | 5.1 | 博士伦健康 |
| 丁苯那嗪 | 亨廷顿舞蹈症 | 化学药品仿制药 | 2023 | 5.2 | 印度太阳 |
| 氘丁苯那嗪 | 亨廷顿舞蹈症 | 化学药品新药 | 2020 | 5.1 | 梯瓦制药 |
| 布罗索尤单抗 | 低磷性佝偻病 | 生物制品新药 | 2021 | 3.1 | 协和麒麟 |
| 氯苯唑酸 | 特发性心肌病 | 化学药品新药 | 2020 | 5.1 | 辉瑞 |
| 司来帕格 | 肺动脉高压 | 化学药品新药 | 2018 | 5.1 | 强生 |
| 尼达尼布 | 特发性肺纤维化 | 化学药品新药 | 2020 | 5.1 | 勃林格 |
| 尼达尼布 | 特发性肺纤维化 | 化学药品仿制药 | 2021 | 4 | 石药集团 |
| 尼达尼布 | 特发性肺纤维化 | 化学药品仿制药 | 2023 | 4 | 科伦药业 |
| 拉罗尼酶 | 黏多糖贮积症 | 生物制品新药 | 2020 | 7 | 赛诺菲 |
| 依洛硫酸酯酶α | 黏多糖贮积症 | 生物制品新药 | 2019 | — | 拜耳林制药 |
| 艾度硫酸酯酶β | 黏多糖贮积症 | 生物制品新药 | 2020 | 7 | 绿十字 |
| 富马酸二甲酯 | 多发性硬化 | 化学药品新药 | 2021 | 5.1 | 勃健 |
| 奥法妥木单抗 | 多发性硬化 | 生物制品新药 | 2021 | 3.1 | 诺华 |
| 芬戈莫德 | 多发性硬化 | 化学药品新药 | 2019 | 5.1 | 诺华 |
| 特立氟胺 | 多发性硬化 | 化学药品新药 | 2018 | 原3.1 | 赛诺菲 |
| 特立氟胺 | 多发性硬化 | 化学药品仿制药 | 2021 | 4 | 南京海纳 |
| 西尼莫德 | 多发性硬化 | 化学药品新药 | 2020 | 1 | 诺华制药 |
| 萨特丽珠单抗 | 视神经脊髓炎 | 生物制品新药 | 2021 | — | 罗氏制药 |
| 伊奈利珠单抗 | 视神经脊髓炎 | 生物制品新药 | 2022 | 3.1 | 地平线制药 |
| 苯丁酸钠 | 鸟氨酸乙酰基转移酶缺乏症 | 化学药品仿制药 | 2021 | 3 | 兆科药业 |
| 罗替高汀 | 鸟氨酸乙酰基转移酶缺乏症 | 化学药品新药 | 2018 | 5.1 | 优时比 |
| 依库珠单抗 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿 | 生物制品新药 | 2018 | 3.1 | 阿斯利康 |
| 达雷妥尤单抗 | 原发性轻链型淀粉样变 | 生物制品新药 | 2019 | 3.1 | 强生 |
| 盐酸美法仑 | 视网膜母细胞瘤 | 化学药品仿制药 | 2022 | 4 | 西安力邦 |
| 利司扑兰 | 脊髓性肌萎缩症 | 化学药品新药 | 2021 | 1 | 罗氏制药 |
| 诺西那生钠 | 脊髓性肌萎缩症 | 化学药品新药 | 2019 | 5.1 | 渤健制药 |
| 尼替西农 | 原发性酪氨酸血症 | 化学药品仿制药 | 2021 | 5.2 | Mendeli KABS Inc. |
| 尼替西农 | 原发性酪氨酸血症 | 化学药品新药 | 2023 | 5.1 | 苏庇医药 |

髓性肌萎缩症患者。在临床早期研发阶段申请人与监管部门积极进行沟通交流,采用国际多中心试验设计,尽可能纳入中国患者参加研究,在相同的实验设计和实施体系下获得中国患者包括药动学(PK)、药效学(PD)、有效性和安全性在内的全链条试验数据^[31]。以国外临床数据为基础,通过国际多中心临床方式或比较分析中国患者人群与全球总体人群在剂量-暴露-效应关系、有效性和安全性等方面的差异,权衡药品用于中国患者的临床获益或风险,进而获批上市。

3 建议和展望

目前,我国罕见病药物研发现状与美国、欧盟等发达国家与地区还存在一定的差距,批准上市的罕见病药物数量低于美国、欧盟的平均水平。如何推动罕见病药物的研发,提高罕见病药物的可及性,也越来越受到国家和行业的关注。为更好地鼓励罕见病药物研发,促进行业发展,提出3点建议。

首先,建议定期更新罕见病目录。罕见病目录目前只有2018年发布的第1批,随着诊疗技术的不断革新,对罕见病的认知也在不断提升,及时将新发现的罕见疾病补充更新至目录中,能够指导医务人员早发现、早治疗,指导科研人员研发诊断制剂和治疗药物。

其次,建议加强罕见病药物研发者权益保护。专利制度和数据保护制度能有效保护创新研发者的知识产权,建议参照欧盟等地区的做法,可以将罕见病药物数据保护时间延长为10年。同时,给予罕见病药物创新研发者自主定价权,充分发挥市场在资源配置中的作用,稳定创新研发企业的市场预期,提升企业对罕见病药物研发的积极性,推动中国制药企业的创新发展。同时,建议鼓励中小型创新企业开展罕见病治疗药物的研发,对罕见病研发项目给予相关的资助。

最后,建议鼓励优质罕见病药物仿制。国家卫健委联合其他部委发布了鼓励仿制药目录,但是没有具体的实施细则出台。在做好仿制药质量和疗效一致性评价的基础上,鼓励支持高质量罕见病药物研发和使用,为罕见病患者带来更多可及的治疗选择。

近些年,随着传统疾病治疗的日渐成熟和市场饱和度增强,许多研发企业已经将研发中心转向存在巨大临床需求的罕见病药物及儿童用药物^[32]。美国、日本和欧盟等国家和地区的医药企业均在促进罕见病发展过程中实现了产业升级,提升了其在

全球生物医药市场中的竞争力^[33]。持续建立健全罕见病药物保障政策,鼓励企业研发高质量罕见病药物,提升罕见病新药在中国研发速度,不仅可以满足罕见病患者用药需求,更为中国医药创新研发提供新机遇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. (2018-06-08)[2023-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on the first official list of rare diseases [EB/OL]. (2018-06-08)[2023-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [2] 马端, 李定国, 张学, 等. 中国罕见病防治的机遇与挑战 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.
Ma R, Li D G, Zhang X, et al. Opportunities and challenges of rare disease control in China [J]. Chin J Evid-Based Pediatr, 2011, 6(2): 81-82.
- [3] Xiang Z L, Jiang W G, Yan B, et al. Current status and trend of clinical development of orphan drugs in China [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17: 294.
- [4] 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.
Yang T, Zhang H. Overseas incentive system and inspiration to the research and development of drugs for rare diseases [J]. China Pharmacist, 2020, 23(8): 1612-1614.
- [5] FDA. Orphan Drug Act [EB/OL]. (2013-07-18)[2023-07-10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/selected-amendments-fdc-act>.
- [6] Sharma A, Jacob A, Tandon M, et al. Orphan drug: development trends and strategies [J]. Pharm Bioallied Sci, 2010, 2(4): 290-299
- [7] 徐杰新, 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.
Xu J X, Zhu L, Huang H. An overview of international incentive policies on orphan drug research and development and its inspiration to China [J]. J Int Pharm Res, 2017, 44(2): 112-116.
- [8] 贺云龙, 田侃. 欧美经验对我国孤儿药研发的借鉴意义刍议 [J]. 中国药业, 2014, 23(24): 6-8.
He Y L, Tian K. Opinion on the reference significance of European and American experience to the development of orphan drug in China [J]. China Pharm, 2014, 23(24): 6-8.

- [9] 国务院. 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. (2015-08-18)[2023-07-10]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
The State Council. State Council's opinions on reforming the examination and approval system for drug and medical devices. [EB/OL]. (2015-08-18) [2023-07-10]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [10] 中共中央办公厅. 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 [EB/OL]. (2017-10-08)[2023-07-10]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
The General Office of the Central Committee of the Communist Party of China. Opinions on deepening the reform of the examination and approval system and encouraging the innovation of pharmaceutical medical devices [EB/OL]. (2017-10-08)[2023-07-10]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [11] 国家药品监督管理局. 药品试验数据保护实施办法(暂行)(征求意见稿) [EB/OL]. (2018-04-26)[2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20180426171801468.html>.
National Medical Products Administration. Implementation measures for the protection of pharmaceutical test data (interim) (draft requirements for public comments) [EB/OL]. (2018-04-26) [2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20180426171801468.html>
- [12] 国家药品监督管理局. 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) [EB/OL]. (2022-05-09) [2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
National Medical Products Administration. Regulations on the implementation of the drug administration law of the People's Republic of China (draft requirements for public comments). [EB/OL]. (2022-05-09) [2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [13] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-27)[2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
National Medical Products Administration. Drug Administration Law of the People's Republic of China [EB/OL]. (2019-08-27)[2023-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [14] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22)[2023-07-10]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
State Administration for Market Regulation. Provisions for drug registration [EB/OL]. (2020-01-22)[2023-07-10] https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行) [EB/OL]. (2023-03-31) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ace377c025ad4f2bbf94790673b2646e>.
Center For Drug Evaluation. Practice for CDE to speed up the review of new drug application (Interim) [EB/OL]. (2023-03-31)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ace377c025ad4f2bbf94790673b2646e>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-01-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
Center For Drug Evaluation. Guidelines for real-world evidence to support drug development and review (Interim) [EB/OL]. (2020-01-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-08-31)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b>.
Center For Drug Evaluation. Guidelines for real-world research to support drug development and evaluation in children(Interim) [EB/OL]. (2020-08-31) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-09-03)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.
Center For Drug Evaluation. Guidelines for the application of patient-reported outcome in drug clinical research(draft requirements for public comments) [EB/OL]. (2020-09-03)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.
- [19] 唐凌, 张杰, 赵伯媛, 等. 罕见病药物临床研发的审评考虑 [J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 78-83.
Tang L, Zhang J, Zhao B Y, et al. Appraisal concerns for the clinical research and development of drugs for rare diseases [J]. J Rare Dis, 2022, 1(1): 78-83.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临

- 床研发技术指导原则 [EB/OL]. (2022-01-06)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>.
- Center For Drug Evaluation. Technical guidelines for clinical research and development of drugs for rare diseases [EB/OL]. (2022-01-06) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-01-06) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/058e0d665b785e79b7f4f24dc1dc970c>.
- Center For Drug Evaluation. Statistical guidelines for clinical research of drugs for rare diseases (interim) [EB/OL]. (2022-01-06)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/058e0d665b785e79b7f4f24dc1dc970c>.
- [22] FDA. Novel Drug Approvals for 2018 [EB/OL]. (2019-11-15) [2023-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>.
- [23] FDA. Novel Drug Approvals for 2019 [EB/OL]. (2020-01-14) [2023-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>.
- [24] FDA. Novel Drug Approvals for 2020 [EB/OL]. (2021-01-13) [2023-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>.
- [25] FDA. Novel Drug Approvals for 2021 [EB/OL]. (2022-05-13) [2023-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>.
- [26] FDA. Novel Drug Approvals for 2022 [EB/OL]. (2023-01-10) [2023-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>.
- [27] EMA. Monthly statistics report: December 2022 Medicinal products for human use (cumulative figures for the year to date) [EB/OL]. (2023-01-17) [2023-07-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2022_en.pdf.
- [28] EMA. Monthly statistics report: December 2021 Medicinal products for human use (cumulative figures for the year to date) [EB/OL]. (2022-01-10) [2023-07-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2021_en.pdf.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 醋酸艾替班特注射液申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2022-06-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=5779d5ddf54e43776795eac28ae0f860>.
- Center For Drug Evaluation. Technical review of new drug application of Icatibant Acetate Injection [EB/OL]. (2022-06-07)[2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=5779d5ddf54e43776795eac28ae0f860>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 富马酸二甲酯肠溶胶囊申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2022-06-06) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=e5daf280fde79e74614379e5fdaf819>.
- Center For Drug Evaluation. Technical review of new drug application of Dimethyl Fumarate Enteric Capsules [EB/OL]. (2022-06-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=5779d5ddf54e43776795eac28ae0f860>.
- [31] 陈霞, 刘丽华, 王涛. 从利司扑兰浅谈我国罕见病药物的审评审批 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(8): 883-888.
- Chen X, Liu L H, Wang T. Regulatory evaluation of drugs for the treatment of rare disease by taking Risdiplam as an example [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(8): 883-888.
- [32] 陈玲, 赵天笑, 邹栩, 等. 2014年美国FDA批准上市新药回顾及重点药物分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(4): 361-370.
- Chen L, Zhao T X, Zou X, et al. Comments on the new drugs approved by FDA in 2014 [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(4): 361-370.
- [33] 朱坤. 罕见病保障机制: 部分国家与地区的经验与启示 [J]. 南京医科大学学报: 社会科学版, 2022, 2(1): 1-5.
- Zhu K. Medical security mechanism for rare diseases: experience and implication from some countries and regions [J]. J Nanjing Med Univ: Social Sci, 2022, 2(1): 1-5.

[责任编辑 李红珠]