

## 欧盟罕见药管理的成就与经验及其对中国的启示

林禹鸿, 吴晓明(中国药科大学国际医药商学院, 南京 210009)

**摘要:** 目的 提出我国罕见药制度的建议。方法 制度比较分析。结果 欧盟通过颁布《罕见药管理规定》以促进罕见药的研发、投产和上市, 取得了较为显著的成绩。这得益于欧盟在管理罕见药领域内采取各项行之有效的政策措施, 主要体现在夯实主要立法基础、增强制度可操作性、完善特别审批程序以及大力资助研发投入等方面。这些举措给中国未来罕见药管理政策的制定和完善提供了丰富而又宝贵的经验。结论 我国需要建立罕见药管理制度、完善特殊审批制度、促进罕见药基础研究的成果向应用领域转化。

**关键词:** 罕见药; 管理; 罕见病

中图分类号: R926

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)12-1154-05

### Achievements and Experience of EU Orphan Drug Administration and Its Implications for China

LIN Yuhong, WU Xiaoming(*China Pharmaceutical University, School of International Pharmaceutical Business, Nanjing 210009, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To put forward suggestions for orphan drug administration in China. **METHODS** System comparison was used. **RESULTS** According to issued "Orphan Drug Act" for promoting orphan drug R&D, manufacturing and marketing, European Union achieved quite significant results. It was benefited from that EU taking various effective policy measures to manage orphan drug of this field, mainly in consolidating the key legislative basis and enhancing system operability, improving special approval procedures and financial support to R&D investment, etc.. These measures would confidently benefit China of orphan drug development and improving policies management in the future by providing abundant and valuable experience. **CONCLUSION** We should better build the orphan drug management in China, complete the orphan drug approval system, promote transformation from the achievement of basic research for orphan drug to application area.

**KEY WORDS:** orphan drug; administration; rare diseases

目前世界范围内已知的罕见病约有 5 000~6 000 种, 罕见病患者数量少, 制药企业因利润少不愿研发, 即使研发也难以达到临床试验的最低人数而难以开展临床试验, 更不用说罕见药(orphan drug)的上市, 这使患者很难获得罕见药。医生由于缺乏罕见病的临床诊断信息和罕见药使用信息, 难以尽快确诊罕见病并无法给予患者使用罕见药的合理指导。为了解决上述问题, 欧盟于 1999 年 12 月 16 日颁布了《罕见药管理规定》(以下简称《规定》)<sup>[1]</sup>, 该规定实行至今已逾 10 年, 在这期间欧盟在管理罕见药领域中取得了巨大成就, 笔者试图对欧盟在此期间的管理经验进行详细剖析, 以期对中国今后罕见药的管理提供政策参考。

#### 1 欧盟罕见药管理的成就概览

《规定》自施行至 2010 年底的 10 年间, 欧

盟罕见药委员会(Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)共完成了 848 项罕见药认定, 见图 1。在认定工作中常常会出现这样的情况: 一种罕见药可以被认定用于治疗多种罕见病; 与此相反, 多种罕见药也可以被同时认定用于治疗一种罕见病。处在任何开发阶段的新药都可以认定为罕见药。这些罕见药最常见的适应症是那些患病率低于万分之一的疾病(欧盟的患者数量大概在 5 万人左右)<sup>[2]</sup>。

截至 2010 年底, 共有 59 种经过欧盟罕见药委员会认定的罕见药获得了上市授权, 见图 2。

这些获得认定的罕见药最常见的治疗领域是肿瘤, 2005—2009 年 46% 的已授权罕见药产品为抗肿瘤药物, 见图 3。从罕见药获得认定到获得上市授权的平均年限是 2.8 年。

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(JKQ2009029)

作者简介: 林禹鸿, 女, 博士生 Tel: (0571)87258522 E-mail: njlinyuhong@163.com

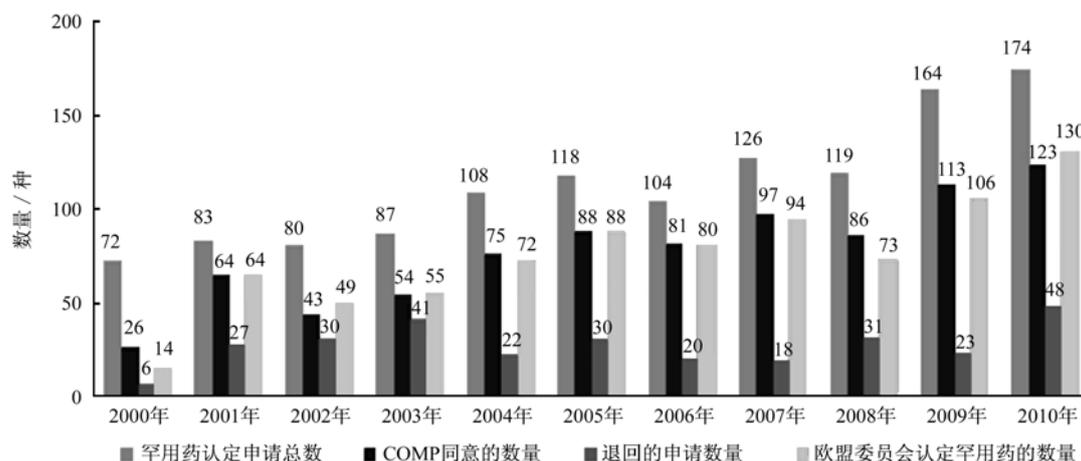


图1 欧盟2000—2010年申请罕见药认定情况汇总表

Fig 1 Numbers of designated for orphan drug in European Union from year 2000 to 2010

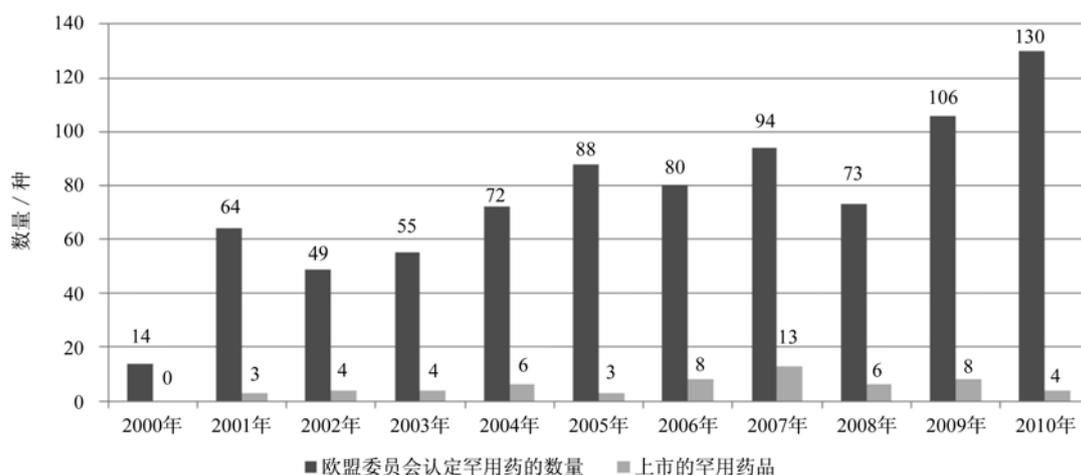


图2 欧盟2000—2010年罕见药认定和上市情况汇总表

Fig 2 Numbers of designated and acquire market authorisation for orphan drug in European Union from year 2000 to 2010

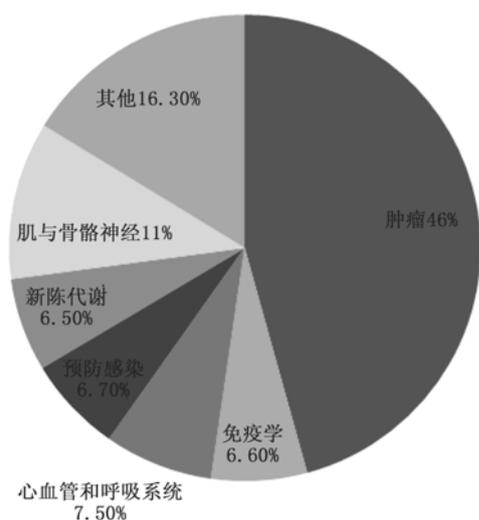


图3 2005—2009年上市的罕见药适用类型

Fig 3 Types of approved orphan drug from year 2005 to 2009

## 2 欧盟罕见药管理的经验梳理

### 2.1 制定系列欧盟框架计划，以夯实罕见药立法的基础<sup>[3]</sup>

《规定》的出台，得益于欧盟很早就关注罕见病的研究。自1994年开始的《第四框架计划(1994—1998)》(The fourth Framework Programme)和1998年开始的《第五框架计划(1998—2002)》，就注重对罕见药领域的研究，并促进罕见病研究向罕见药研发的转化。如《第四框架计划》对欧盟罕见病和罕见药领域的行动步骤进行了研究分析，认为当前罕见病和罕见药问题所遭遇的困境包括信息、研究、罕见药研发3个方面，围绕上述困难提出了相应的解决方案。一是建立罕见病患者登记处(包含诊断、临床和生物数据)、临床试验登记处、可获得罕见药的登记处，以帮助患者和医生获得罕见药相关医学和药学等信息和促进

罕见病的研究；二是为促进罕用药的研发建立罕见病信息中心、临床研究中心、欧洲罕见病学校，提高医务工作者、患者及其家庭、对罕见病感兴趣者对罕用药的认知程度，为罕用药的临床试验提供可靠的数据来源，培训更多掌握罕见病知识的医务工作者。再如《第五框架计划》将罕见病行动作为此时期公共健康领域的行动之一，这是欧盟第一次将罕见病纳入公共健康领域，采用欧盟层面上的共同行动应对罕见病。

## 2.2 围绕核心制度发布指南，以增强制度实施的可操作性

《规定》是欧盟针对罕用药颁布的首部法律规定，其法律效力也最高，第3条以罕见病为基础对罕用药进行了明确定义，第6条至第9条规定了罕用药的激励政策：①欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)对企业(特别是中小型企业而言)研发罕用药提供免费的协议帮助；②赋予罕用药研发或者投产主体以一项市场排他权；③要求欧盟各成员国制定罕见病的激励政策，包括促进罕用药或者可能被认定为罕用药的药品之研发和投产方面的政策。

为了《规定》得以更好地实施，欧盟颁布了一系列指南。比如，欧盟委员会发布的《认定药品为罕用药的标准和对“相似药品”及“临床优越性”的规定》<sup>[4]</sup>和欧洲药品管理局发布的《罕用药登记需要提供的医学合理性和重要临床收益假设的支持性信息资料指南草案》<sup>[5]</sup>，对罕用药认定中的“相似药品”、“临床优越性”、“重要临床收益”等概念作了具体界定。再如2008年欧盟委员会颁布的C(2008)4051号决定<sup>[6]</sup>和C(2008)4077号决定<sup>[7]</sup>，对市场排他权的适用、市场排他权期限减少的具体要求和程序做了规定。2010年欧洲药品管理局发布的《罕用药协议帮助的指南》<sup>[8]</sup>以及2011年欧洲药品管理局发布的《指定的孤儿药实行费用减免》<sup>[9]</sup>，对罕用药在协议帮助、注册等过程中费用减免的情况做了详细说明。上述由欧盟委员会和欧洲药品管理局发布制定的各种规范性文件，完善了欧盟罕用药管理的框架。

## 2.3 出台特别注册审批政策，以加速罕用药上市投产

### 2.3.1 条件性批准

如果某药品被论证系可用于治疗严重虚弱疾病或危及生命疾病的药品，或者系可在紧急情况中使用的药品；则该罕用药可以

适用“条件性批准”上市。条件性批准程序的启动，可由申请人提出或由人用药品委员会建议给予有条件的上市许可。申请人如拟通过条件性批准程序，须遵循3步论证：①提供科学证据，特别是通过治疗性试验提交与临床疗效相关的有说服力之材料，以证明申请上市的药品具有积极的风险收益平衡；②证明该药品可以满足尚未得到满足的医疗需求——首先应当通过特定案例或定量的医学或流行病学数据，以证明目前没有满意的治疗方法来完成此类疾病的预防、诊断和治疗，紧接着再证明该药品具有满足未被满足的医疗需求之特点；③用客观和量化的流行病学信息证明该药品的即时供应给公共健康带来的利益大于风险。

条件性批准上市的有效期为1年，在获得批准后申请人仍应对药品的安全性和质量进行试验和监测。申请人可在失效期前至少6个月内申请更新，提交批准后的研究数据和中期报告，以证明药品具有积极的风险收益平衡，人用药品委员会将在90d内完成审查。

### 2.3.2 特殊情况的审批

如果申请人因为疾病罕见、现有技术的局限性和道德上的约束，不能提供常规授权所需要的、用以证明该药品安全性和有效性的全面数据，申请者可申请“特殊情况的审批”以获得药品上市，特殊情况的审批注重评价药品的安全性，获得批准后，申请者每年需向人用药品委员会递交风险/收益报告。截止到2010年12月，欧盟38%的药品是通过特殊情况的审批程序上市的，而只有5%是通过条件性批准上市的。

欧盟条件性审批和特殊情况的审批是专门适用于罕用药审批的，即已获得罕用药资格的产品在进行药品上市注册审评时可以适用，由此可看出，欧盟罕用药特殊注册审评方式是先经过罕用药资格认证的前置程序，然后适用特殊注册审评制度。

### 2.3.3 加速评审程序<sup>[10]</sup>

欧盟的加快评审程序主要是针对预计将(尤其是从治疗创新角度而言)具有重大公共卫生效益的医药产品。如果罕用药符合上述要求，可以申请适用加速审评程序。

加速评审程序要求申请人提供证据证明，预期该医药产品具有重大公共卫生效益。尤其是要证明：①该产品引入了新的治疗方法或改进了现有治疗方法，从而在相当大的程度上维持或改进

公共健康尚未满足的需求；②在引入该医药产品之前，尚未满足的现有预防、诊断或治疗方法需求情况；③该医药产品将对医疗实践带来何种程度的重大影响，其如何满足巨大的未满足需求；④支持该医药产品具有重大公共卫生效益结论的现有主要证据，即临床试验数据以及关键结果等。

**2.3.4 巨额资助相关科学研究，以向罕见药开发提供原动力** 欧盟非常注重对罕见药的基础研究以及对相关研究成果的转化，欧盟委员会《第五框架计划》共支持了 47 项罕见病和罕见药研究共计 6 400 万欧元。《第六框架计划(2002—2006)》共支持 59 项研究共计 2.3 亿欧元。《第七框架计划(2007—2013)》共支持 27 个研究计划，共计 10.8 亿欧元。还有欧盟公共健康行动计划如 1999—2003 年公共健康行动、2003—2008 年公共健康计划、2008—2013 年公共健康计划也将罕见病和罕见药的研究纳入其范围，均有资金资助。

### 3 欧盟罕见药管理实践对中国的启示

#### 3.1 相关制度有待建立和规范

欧盟自 1999 年颁布《规定》以后，陆续围绕《规定》中罕见药的概念和激励措施中涉及的概念和相应程序，制定了系列指南和规范，整个罕见药管理的制度框架较为完善。中国目前还没有对罕见病的单独立法，但是已经引起了各界充分重视，从 2006 年开始陆续有全国人大代表孙兆奇、安徽省人大代表何思忠、陈怡等建议关注罕见病，呼吁有关罕见病、罕见药政策与法律的出台。具体看来，一方面中国并不缺乏涉及到罕见药的立法规定，如 1999 年《新药审批办法》就有“对罕见病等有治疗作用的新药，应加快审评进度”之规定，此办法几乎与欧盟《规定》颁布的时间是同步的；但是另一方面，中国缺乏涉及界定罕见药相关概念和程序等方面的具体规定，以上市审批程序为例，虽然 2007 年国家食品药品监督管理局颁布的《药品注册管理办法》、2009 年《药品注册特殊审批程序实施办法》规定了特殊审批程序，但从激励罕见药研发、加快审批的角度看，目前的规定尚待完善。

#### 3.2 特殊审批程序有待改善

欧盟和中国均对罕见药的上市审批规定了特殊程序，但具体规定还是存在较大的差异，比较之下中国存在若干改善的空间。一是在罕见药上市审批程序的种类上，欧盟具有可选择性的特点。

欧盟适用于罕见药上市审批的政策有条件性上市批准程序、特殊情况下上市审批程序以及加速审批程序 3 种，而中国仅有《新药注册特殊审批管理规定》中的一种程序。二是欧盟罕见药资格认证程序是特殊注册审评制度的前置程序，虽然我国在《新药注册特殊审批管理规定》中规定罕见药可以采用特殊审批程序，但是对罕见药的认定这一前置程序没有规定。三是在药品审批理念上，欧盟更加灵活。罕见药的患者通常难以按照正常的注册要求提供证据，欧盟在条件性审批主要需证明申请上市的药品具有积极的风险收益平衡、特殊情况的审批注重评价药品的安全性，并向申请者苛加了每年需向人用药品委员会递交风险/收益报告的义务；相比之下，中国《新药注册特殊审批管理规定》对特殊审批的技术标准和要点没有明确，尤其是没有向罕见药研究者提供足够清晰的上市终点指标<sup>[11]</sup>。四是药品审批机构尽早与申请人沟通，欧盟允许申请者在正式向欧洲药品监督管理局递交罕见药认定申请前就与欧盟罕见药委员会成员或欧洲药品监督管理局成员联系，获得科学建议和帮助；中国《新药注册特殊审批管理规定》规定罕见药的申请者，在完成某一阶段临床试验及总结评估后，可就试验中的一些重大安全性问题、临床试验方案以及阶段性临床试验结果提出沟通交流申请。

#### 3.3 研发投入与转化有待加强

对罕见药投入之具体信息，中国缺乏权威的发布机构。有人不完全统计称中国目前对罕见药研究投入主要来自国家投入，从国家自然科学基金、863 计划、973 计划和科学部的科技型中小企业技术创新基金项目，罕见药研发的相关投入约在 1 亿元人民币左右<sup>[12]</sup>。尽管中国在罕见药研发上也取得了突破性的进展，如已研制成功  $\alpha 1b$  干扰素、重组人生长激素、重组人促红细胞生长素、冻干人凝血因子 VIII 等罕见药品，但相比欧盟的研发投入，中国的投入是“杯水车薪”。

中国现行的技术转移相关法规主要包括《促进科技成果转化法》、《关于大力发展科技中介机构的意见》、《关于国家科研项目研究成果知识产权管理的若干规定》、《国家技术转移促进行动方案》等规章制度和行动方案，但均存在立法层级不高、可操作性不强、促进罕见药研发的针对性不强，因此应加大罕见药研发的力度，

健全促进技术转移的法律法规，促进将基础研究的成果向应用领域转化，让更多的百姓享受技术创新的成果。

## REFERENCES

- [1] European Communities. Regulation EC. No 141/2000 of The European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Z]. 2000-01-22.
- [2] Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(5): 341-349.
- [3] LIN Y H, WU X M. The disclosure on EU policies and measures of rare diseases and its implications for China [J]. *Zhejiang Soc Sci(浙江社会科学)*, 2011(10): 119-160.
- [4] European Commission. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provision 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" [Z]. 2000-04-27.
- [5] European Medicines Agency. EMEA/COMP/15893/2009 Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation [Z]. 2009-12-16.
- [6] Commission of the European Communities. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000: Review of the period of market exclusivity if orphan medicinal products [Z]. 2008-09-19.
- [7] Commission of the European Communities. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorized orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity [Z]. 2008-09-19.
- [8] European Medicines Agency. European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance, EMEA-H-4260-01-Rev [Z]. 2010-05-21.
- [9] European Medicines Agency. Fee reductions for designated orphan medicinal products [Z]. 2009-02-04.
- [10] Zhang K J. Interpretation and reflection on fast tract review in drug registration in developed countries [J]. *China Prescr Drug(中国处方药)*, 2009, 84(9): 66-68.
- [11] WANG H X, WANG Q L, HU X M. The impact of special drug approval procedures to new drug development in China [J]. *China Prescr Drug(中国处方药)*, 2009, 84(3): 44-45.
- [12] GONG S W. Study of management strategies of improving access to orphan drugs in china [D]. Huazhong University: 2008.

收稿日期: 2012-03-20

## 2012 年本刊论文下载排行(以“中国学术期刊网络出版总库”统计)

| 排序 | 标题                               | 作者               | 期号       | 下载频次 |
|----|----------------------------------|------------------|----------|------|
| 1  | 抗多药耐药紫杉烷类抗肿瘤药物研究进展               | 于跃, 王军飞, 王长云, 等  | 2012年第1期 | 247  |
| 2  | 不同产地人参中的总糖、还原糖和可溶性多糖含量的比较研究      | 白雪媛, 赵雨, 刘海龙, 等  | 2012年第1期 | 183  |
| 3  | 牛磺酸的合成新工艺                        | 何晓强, 杨成雄, 李安梅    | 2012年第1期 | 137  |
| 4  | EGFR 基因突变与肿瘤靶向治疗                 | 薛丽, 白玉杰          | 2012年第4期 | 126  |
| 5  | 盐酸小檗碱的溶解度及油水分配系数与大鼠在体肠吸收之间的相关性研究 | 黄嗣航, 龙晓英, 袁飞, 等  | 2012年第3期 | 97   |
| 6  | PDCA 循环在医院处方持续质量改进中的应用           | 郑造乾, 黄萍, 袁雍, 等   | 2012年第1期 | 96   |
| 7  | 岷当归挥发油提取方法及其化学成分研究               | 樊秦, 李应东, 赵磊, 等   | 2012年第4期 | 95   |
| 8  | 黏膜给药系统的研究进展                      | 章德军, 李玉清, 马珂, 等  | 2012年第3期 | 94   |
| 9  | HPLC-ESI/MS 分析5-羟基黄酮在大鼠体内的代谢产物   | 韦英杰, 姜金生, 谭晓斌, 等 | 2012年第1期 | 85   |
| 10 | 盐酸氨溴索的合成                         | 余茜, 李树军, 黄汉忠, 等  | 2012年第3期 | 84   |