·新药述评与论坛·

1983—2019 年美国孤儿药激励政策评价

杨景舒[1,2,3],杨殿政[1,4],杨　悦[1,2]

(1 清华大学药学院,北京 100084;2 国家药品监督管理局创新药物研究与评价重点实验室,北京 100084;
3 清华-北大生命科学联合中心,北京 100084;4 沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要] 通过统计分析 1983—2019 年美国孤儿药研发审批情况,对孤儿药政策的激励效果进行评价。查阅 FDA 官网和 ClinicalTrials.gov 数据库及相关文献,统计分析罕见病药物的临床试验资助、资格认定及审批情况。自 1983 年《孤儿药法案》实施以来,美国建立了较为系统的孤儿药研发激励制度,对药物研发和审批起到巨大推动作用。

[关键词] 罕见病;孤儿药;研发;审批;临床试验

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)21－1921－07

Incentive policy evaluation on orphan drugs in the United States during 1983—2019

YANG Jing-shu[1,2,3], YANG Dian-zheng[1,4], YANG Yue[1,2]

(1 *School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing* 100084, *China*; 2 *Key Laboratory of Innovative Drug Research and Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100084, *China*; 3 *Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Tsinghua University, Beijing* 100084, *China*; 4 *School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**] The incentive policy for orphan drugs was evaluated by statistical analysis of the R&D (research and development) and approval of orphan drugs in the United States during 1983—2019. The clinical trials funding, qualification and approval of orphan drugs were statistically analyzed by consulting the FDA official website, clinicaltrial.gov database and related literature. Since the implementation of the Orphan Drug Act in 1983, the United States has established a systematic R&D incentive system for orphan drugs up to now, which has played a huge role in promoting drug R&D and approval.

[**Key words**] rare disease; orphan drug; research and development; review and approval; clinical trials

罕见病是指在一定时期内发病率极低且患病人数较少的一类疾病,80% 为遗传性疾病,90% 为严重疾病[1],50% 患者为儿童[2],常具有严重的致残致死性、发病机制复杂、确诊和治疗困难等特点。单个罕见病患者人数稀少,而研发生产一种罕见病药物往往需要高额的前期投入,制药企业难以通过有限的销售收回预期的研发生产成本,缺乏研发动力;即使制药企业出于公众平等健康权的考虑从事罕见病药物研发,也因难以招募到足够数量的受试者,无法正常开展罕见病药物临床试验。但罕见病种类多达 7 000 种,罕见病患者总数非常庞大,迫切的用药需求与有限的药物供给形成巨大反差。罕见病药物又称为“孤儿药”(orphan drug),包括药物、疫苗及诊断试剂,用于预防、诊断或治疗罕见病。美国于 1983 年颁布《孤儿药法案》(Orphan Drug Act, ODA)[3],逐步建立鼓励罕见病药物研发的长效机制。ODA 实

[作者简介] 杨景舒,女,博士后,主要从事监管科学与药品法律政策研究。E-mail:yjs199307@163.com。

[通讯作者] 杨悦,女,研究员,博士生导师,主要从事监管科学与药品法律政策研究。E-mail:yyue315@vip.126.com。

施 37 年以来,美国罕见病药物研发和审批取得突破性进展。本文主要通过对美国罕见病药物临床试验、资格认定和审批情况进行统计分析,评价 ODA 实施绩效。

1 美国罕见病及孤儿药政策

1.1 法律基础 在国家罕见病组织(National Organization for Rare Disorders,NORD)的推动下,美国国会于 1983 年通过 ODA[4],首次建立罕见病药物管理制度鼓励并监管孤儿药研发上市,逐步完善孤儿药资格认定程序,并从提供孤儿药研究建议、税收抵免、费用减免和市场独占期保护等方面激励企业研发积极性。经过 5 次重大修订,FDA 逐步建立并完善以“孤儿药认定”为基础、以“政策激励”为红利的罕见病药物研发鼓励体系,分担企业在研发、注册、上市过程中的经济风险,以促进罕见病药物的研发。2002 年出台《罕见病法案》(Rare Disease Act,RDA)为罕见病研究提供法律保护。

1.2 孤儿药界定标准及认定程序 美国对罕见病或孤儿药的界定基于以下 4 个标准:流行病学标准[5]、循证医学和精准医学标准[6]、经济学标准以及附加疾病危重程度标准。从流行病学角度,根据美国 FDA 2013 年发布的《Orphan Drug Regulations》,罕见病药物是指在美国影响人数少于 200 000 或影响人数多于 200 000,且没有合理预期表明在美国的销售收入大于研发成本的所有疾病的药品[7]。随着精准医学的发展,根据病因和发病机制可对疾病精准分类和治疗,依据罕见病界定标准将其特定亚型认定为罕见病。以非小细胞肺癌(NSCLC)为例,21 世纪之前,医师根据组织病理,将 NSCLC 分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌,但这些分类对病情判断、治疗手段选择、疗效评估及预后等意义不大。利用基因检测对 NSCLC 精准分类,进行有针对性的药物研发,截至 2018 年 12 月,美国针对 NSCLC 批准的孤儿药有 16 个,适应证主要包括对现有治疗药物不耐受或发生特定位点基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC 等。同时,申请人可以就先前未批准的药物或者对已上市药品的新适应证在药品上市申请前的任何阶段申请孤儿药认定;对于同一适应证,申请人证明其申请的药物在临床疗效上优于已批准的药品即可提交孤儿药认定申请。经由孤儿药研发办公室(Office of Orphan Products Development,OOPD)决定授予孤儿药资格认定的,即可享有相应的激励措施。

1.3 孤儿药研发激励措施 经 FDA 认定的孤儿药可获得以下激励措施:① 税收抵免:孤儿药临床试验费用的 50% 可以作为税收抵免,并可向前延伸 3 年,向后延伸 15 年,总税收减免可达临床研究总费用的 70%[8]。② 提供临床试验和罕见病自然史研究资助:新药申请费用豁免,且提供资金资助临床试验。自从 1983 年以来,FDA 研究资助已经超过 3.5 亿美元[9],为 600 多项临床研究提供支持,有 50 多个新产品获批准上市。OOPD 于 2016 年启动了罕见病自然史研究资助计划[10],旨在通过鼓励开展识别罕见病自然史、识别基因型和表型人群进行临床结果指标(clinical outcome measures)、生物标志物或伴随诊断(companion diagnostics)的研究,支持临床试验并促进罕见病医疗产品的开发。自启动以来,OOPD 承诺提供总计 1 390 万美元,与美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)和国家推进转化科学中心(National Center for Advancing Translational Sciences,NCATS)建立合作关系[11]。③ 获得 FDA 的研究建议:提供药物非临床和临床研究书面建议,ODA 鼓励药企设计临床研究方案,并允许需要该药治疗或无替代治疗的罕见病患者加入该临床研究。④ 市场独占期保护:孤儿药批准上市后,即获得 7 年的市场独占期保护。市场独占期间,FDA 不再批准相同适应证的其他药物上市。如果期间出现以下情况:该药物撤市;该药物市场供应不足;该药物持有人授权允许;新申请药物相比该药物具有临床优势,则期间可以批准其他相同适应证的药物上市。

2 美国孤儿药研发情况

2.1 孤儿药认定及批准上市数量 1983—2019 年,FDA 共计认定了 5 223 个孤儿药,年均认定 141 个。随着政策不断完善,越来越多的制药企业投入孤儿药研发中,每年认定孤儿药数量呈现较为明显的上升趋势(见图 1),其中以 2017 年认定数量最多为 479 个,2015—2019 年认定数量均高于往年,平均每年认定 370 个。ODA 颁布之前的 10 年间(1973—1982 年),只有不到 10 种孤儿药在美国获批上市[12]。自 1983 年 ODA 颁布后,制药企业受到政策激励,越来越多的企业投入孤儿药研发,FDA 批准的孤儿药呈现逐年递增趋势。截至 2019 年,FDA 共批准了 843 个孤儿药,平均每年批准 23 个,其中 2018 年批准数量高达 94 个,2015—2019 年平均批准数量为 68 个。

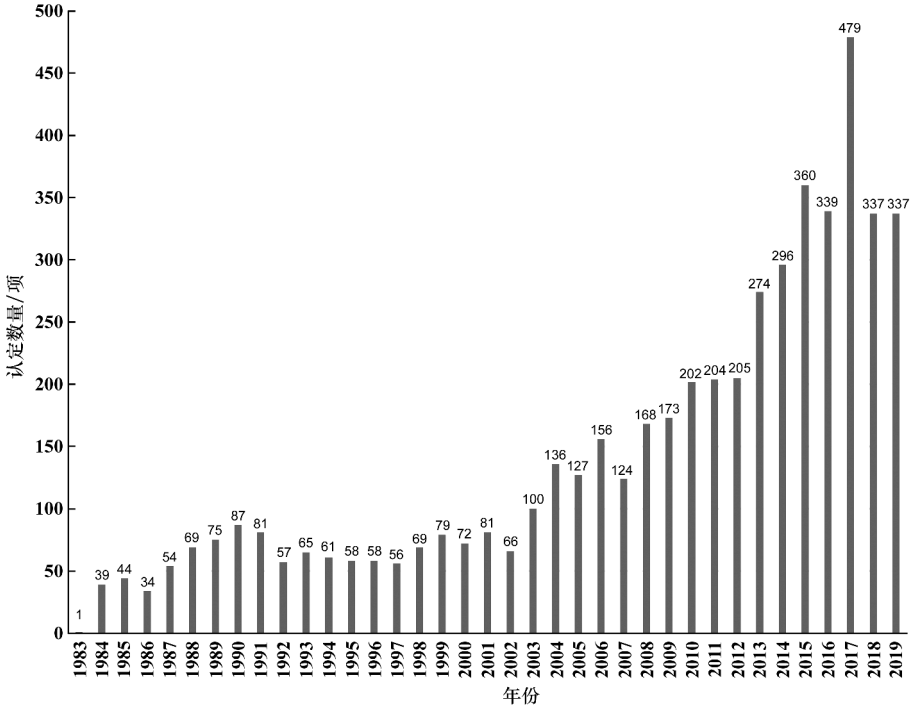


图 1 1983—2019 年 FDA 孤儿药认定情况

2.2 孤儿药临床试验获得资助与获批上市情况

在 FDA 每个财政年度大约 1 500 万美元的孤儿药及医疗器械临床试验资助中，约有 1 000 万美元用于资助延续的临床试验，约 500 万美元用于资助新的临床试验，旨在支持少有或者没有合适药品及治疗方案的罕见疾病临床试验，以支持孤儿药的临床开发。申请资助的药品或生物制品不必获得孤儿药资格认定，但其在美国适用的人数需少于 200 000，同时需具有有效的研究性新药申请（IND）。1983—2019 年，OOPD 共资助了 652 项孤儿药临床试验（图 2），其中有 582 项已终止或结束，70 项临床试验正在进行中，平均每年新增资助项目约 18 项。有 70 个孤儿药结束临床试验并且已获 FDA 的批准上市（见图 2）。近年来，临床试验成本的快速增长抑制了新的 OOPD 资助数量的增加，尤其是 2017—2019 年每年新增加的临床试验资助数均低于历年平均水平。

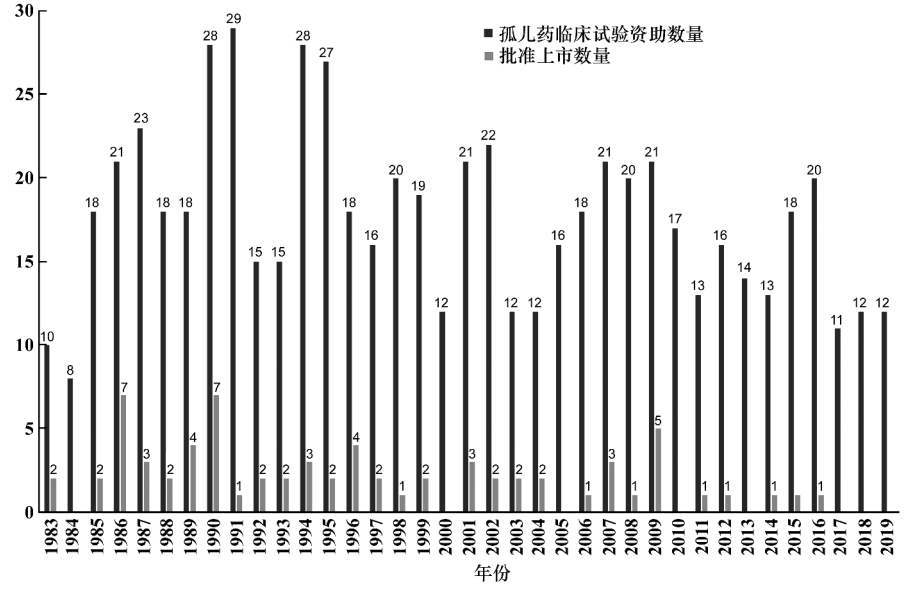


图 2 1983—2019 年 OOPD 资助的孤儿药临床试验及批准上市情况

2.3 获批孤儿药治疗领域和治疗对象 按照 WHO 对药品解剖学治疗学及化学分类系统(anatomical therapeutic chemical,ATC)分类,FDA 批准的孤儿药可划分为 14 个治疗领域(见表 1),其中抗肿瘤和免疫机能调节用药共 319 个,占总数的 37.84%,其次是血液和造血器官用药、消化系统及代谢用药等。而在抗肿瘤免疫机能调节药中,多数为抗肿瘤药(304 个,95.3%),其中白血病治疗药品最多(74 个,23.2%),治疗淋巴瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、卵巢癌和肺癌的药品的批准数量也位居前列。1987 年,FDA 批准首个抗肿瘤和免疫调节用孤儿药,随后批准数呈现逐年上升趋势,其中有 7 年该类别孤儿药批准数超过当年孤儿药批准总数的 50%(1988,1995,2008,2011,2016,2017,2018 年),而单就 2018 年即达到 48 个,占 2018 年孤儿药批准数的 51.1%。

表 1 1983—2019 年 FDA 批准孤儿药治疗领域分类

治疗领域	数量	占比/%
抗肿瘤药和免疫机能调节药	319	37.8
血液和造血器官	124	14.7
消化道及代谢	102	12.1
神经系统	68	8.1
系统用抗感染药	50	5.9
非性激素和胰岛素类的激素类系统用药	39	4.6
呼吸系统	34	4.0
肌肉-骨骼系统	28	3.3
感觉器官	18	2.1
杂类	18	2.1
抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药	15	1.8
生殖泌尿系统和性激素	14	1.7
心血管系统用药	8	0.9
皮肤病用药	6	0.7
总计	843	100.0

根据治疗对象,批准药品分成人和儿童共用药 601 个,约占 71.3%;仅成人用药 164 个,约占 19.5%;仅儿童用药 78 个,约占 9.3%(见图 3)。获批的成人儿童共用药不一定有儿科患者参与批准所依据的临床试验,以 pembrolizumab 为例,该药物 2017 年被批准治疗难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的成人和儿童患者,或经过 3 次或更多次先前的治疗后复发的患者,该药此前已被批准治疗转移性 NSCLC、不能切除或转移性黑色素瘤以及复发或转移性头颈部鳞状细胞癌。有 210 例成人患者参加临床试验,无儿科患者,结果表明 pembrolizumab 治疗大部分复发或耐药的 cHL 有效,由于治疗儿童 cHL 患者的数据有限,有效性基于成人试验数据外推,安全性主要基于另一项 40 例 PD-L1 阳性的进展期黑色素瘤、复发或难治性实体瘤或淋巴瘤儿童患者的混合研究。FDA 基于Ⅱ期临床试验的肿瘤应答率及应答持续时间批准该药[13]。

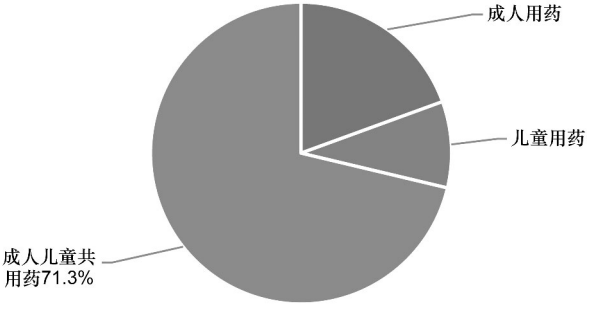


图 3 1983—2019 年 FDA 批准孤儿药适用人群分类

批准药品在 14 个治疗领域均涵盖儿童和成人患者,多为成人儿童共用药,其中,非性激素和胰岛素类的激素类系统多为儿童用药,生殖泌尿系统和性激素多为成人用药。少数治疗领域尚无专门针对儿童的药品上市,如皮肤病用药和感觉器官用药。

2.4 主要申请持有人情况 1983—2019 年,批准的 843 个孤儿药分属数百个申请持有人(企业),获批 10 个及以上的企业有 13 家(见图 4),其中诺华制药公司居首,共获批 62 个孤儿药,紧随其后的是基因泰克公司、艾伯维公司、百时美施贵宝公司和安进公司,均是全球制药 50 强的企业。值得注意的是,诸如 Allermed Labortories,Akcea Therapeutics,Aptalis Pharma US 等 174 家中小型企业在政府资金资助下也积极布局孤儿药研发,目前已分别获批 1 个孤儿药。

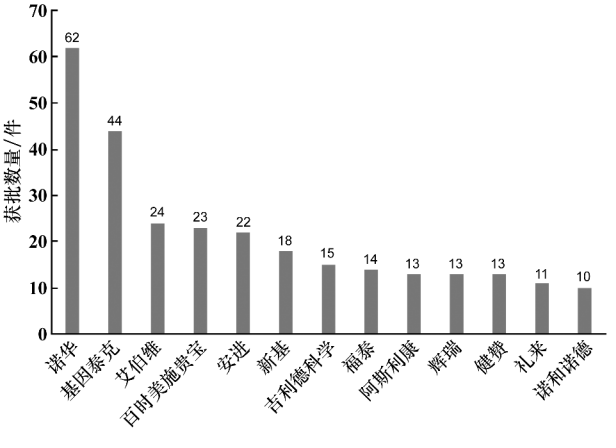


图 4 获批 10 个及以上孤儿药的申请持有人

2.5 加速程序 为加快治疗严重疾病药物上市，FDA 建立了 4 种加速程序（见表 2）：优先审评（priority review，P）、突破性疗法（breakthrough therapy，B）、加速批准（accelerated approval，A）和快速通道（fast track，F），利用真实世界证据、生物标记物、决策树和替代终点等监管科学工具预测临床试验结果，开展疾病自然史研究与现有临床试验结果对比，对疾病预防、早期诊断、评价治疗效果等都有重要意义。1983—2019 年批准的 843 个孤儿药中，有 379 个通过 1 个及以上的加速程序成功上市，约占全部上市药品的 45%。其中 199 个孤儿药通过单个加速程序上市，180 个通过 1 个以上的加速程序上市（表 3）。在很多情况下，通过申请特定加速程序，孤儿药可选择非随机、非双盲的单臂试验设计，药物的关键试验也可选用替代终点（surrogate endpoint）或中间终点（intermediate clinical endpoint）来代替生存期等硬指标[14]。

表 2 FDA 对严重疾病治疗药物的加速程序比较

项目	优先审评	加速批准	快速通道	突破性疗法
程序性质	资格认定	审批路径	资格认定	资格认定
初创时间	1992 年 PDUFAI	1992 年 PDUFAI	1997 年 FDAMA	2012 年 FDASIA
资格标准	治疗严重疾病的药物（初始或有效性补充申请），预期上市后安全性或有效性显著提升 根据 FD&CA 的 505A 部分提交的儿科药物研究标识修订补充申请	用于治疗严重疾病，并且与已有疗法相比具有临床意义上的优势，并且对替代终点或临床终点显现出效果	药物用于治疗严重疾病，并且非临床或临床数据表明该药物具有解决尚未满足的医疗需求的潜力，或者该药被认定为合格的用于治疗特定的传染性疾病产品	药物用于治疗严重疾病，且初步临床证据表明该药物在重要临床终点上明显优于已有疗法

表 3 1983—2019 年 FDA 批准孤儿药的 4 种加速程序数量统计

年份	1 种路径				2 种路径						3 种路径				4 种路径
	P	B	A	F	PB	PA	PF	BA	BF	AF	PBA	PBF	PAF	BAF	PBAF
1983	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1984	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1985	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1986	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1989	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1993	6	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1996	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1997	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	6	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	4	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
2002	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
2003	1	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0

续表 3

年份	1 种路径				2 种路径						3 种路径				4 种路径
	P	B	A	F	PB	PA	PF	BA	BF	AF	PBA	PBF	PAF	BAF	PBAF
2004	3	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0
2005	2	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0
2006	0	0	2	3	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
2007	1	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
2008	4	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2009	2	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0
2010	3	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	1	0	1	1	0	1	6	0	0	1	0	0	3	0	0
2012	0	0	1	1	0	1	4	0	0	2	2	0	0	0	0
2013	2	0	1	5	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	1
2014	4	6	2	0	0	1	4	0	0	1	3	2	3	0	1
2015	8	3	0	3	3	1	1	0	0	0	2	0	4	0	2
2016	4	4	1	1	0	0	2	1	2	0	2	0	2	0	1
2017	0	8	7	3	4	1	6	1	0	0	2	3	1	0	1
2018	7	10	3	0	5	0	11	3	0	0	2	8	2	0	1
2019	2	2	3	3	3	0	6	0	0	0	4	2	2	0	1
总计	110	33	31	25	16	15	68	5	2	7	17	15	27	0	8

加速程序极大地缩短了孤儿药上市时间。1985—2019 年批准的 1 096 个新药中,非孤儿药为 779 个(占 71.1%),孤儿药为 317 个(占 28.9%),非孤儿药从 FDA 受理上市申请到批准上市平均耗时约 1.8 年,孤儿药平均耗时约 1.2 年,相较于非孤儿药,从受理到上市耗时平均缩短约 7 个月。在诸多获得 FDA 孤儿药资格认定的药物中,FDA 会选择最有临床价值的药物灵活利用特定加速程序加快其上市进程,选择的标准包括:① 初步临床证据表明该药物在重要临床终点上明显优于已有疗法。② 非临床或临床数据表明该药物具有解决尚未满足的医疗需求的潜力。药物能否进入加速程序的关键在于是否符合上述标准,这一利用临床价值优化 FDA 资源配置的方式使得其激励效果更加明显,在 317 个孤儿药中,有 48 个为未通过任何加速程序上市,从受理到上市平均耗时约 1.8 年,有 269 个通过 1 个或多个加速程序上市,平均耗时约 1.1 年,上市耗时平均缩短了约 8 个月。

3 讨论

3.1 孤儿药界定与资格认定的研发激励意义 美国 FDA 依据流行病学等 4 个标准对孤儿药进行界定,凡是符合界定标准的药物均可申请孤儿药资格认定,随之而来的多重研发激励措施极大激发了制药公司的研发热情。从宽泛的适应证中,以精准医学为指导,从基因等分子水平上根据病因和发病机制对疾病精准分类,将符合流行病学标准的亚型认定为罕见病,激励尚无有效治疗手段的疾病亚型疗法的开发,这种灵活的资格认定,促进临床上真正缺乏有效疗法或者有治疗优势的孤儿药研发才能获得优先通道等激励,罕见病认定实质是鼓励有临床价值的孤儿药研发,避免重复研发。灵活的认定标准将 FDA 资源配置聚焦在急需开发新疗法的罕见病治疗空白领域,极大改善了罕见病领域无药可用的局面。

3.2 孤儿药临床试验资助的研发激励意义 临床试验成本高、失败率高。多数获得孤儿药资格认定的药物临床试验未获批准,如果没有资助,企业将丧失研发动力,特别是抗风险能力低的中小企业。为此,FDA 每年设立专项资金支持孤儿药的临床试验,提高企业研发孤儿药的抗风险能力,提高企业研发孤儿药的积极性,不仅是大型跨国企业,大量中小型企业也积极投入孤儿药研发之中。

3.3 孤儿药特别审评加速机制的研发激励意义 针对认定的孤儿药,FDA 设立 4 种加速程序推进其临床试验及上市审批,但不是所有的孤儿药均可享受特别审评待遇。罕见病资格认定是进入特别审评

通道的资质入口,优先审评作用于上市申请审评阶段,加速批准对于孤儿药的激励在于降低研发难度,根据孤儿药特点采用灵活临床试验设计,如设置纵向外部对照组、单臂试验、替代终点等方法实现基于监管科学工具的研发加速。而快速通道则允许临床数据的滚动提交,强化 FDA 的沟通和指导。突破性治疗则是可以综合利用所有审评加速机制的最高速通道。利用特别审评加速机制,FDA 可将激励资源最大程度集中在最有临床价值的药物审批中,孤儿药从研发到上市时间的缩短,降低研发成本,有利于企业产生积极的收益预期,积极投入新的孤儿药研发中,并进入良性循环。

4 结语

孤儿药的研发成本高昂,失败率高,需要建立系统的研发激励措施,才能持续地激励孤儿药研发上市。美国的罕见病的灵活界定是孤儿药研发激励制度的起点,临床试验资助和特别审评程序等则是建立研发全过程的风险分担和加速机制,使孤儿药研发投入失败的风险大大降低。临床试验资助项目聚焦当前急需药物或治疗方案的严重疾病,不以上市与否论成败,旨在分担申请人开展成本高昂的临床试验风险,优先审评程序中纳入更多灵活机制,使难以实施的孤儿药临床试验通过单臂自然史外部对照组、替代终点等审评工具方法加以改进并加速审评。

[参 考 文 献]

[1] 葛琳, 魏翠洁, 史录文, 等. 中国罕见病用药现状研究[J]. 北京医学,2018,40(5):432 - 434.

[2] ATTWOOD MM, RASK-ANDERSEN M, SCHIÖTH HB. Orphan drugs and their impact on pharmaceutical development [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(6): 525 - 535.

[3] DANIEL MG, PAWLIK TM, FADER AN, *et al*. The orphan drug act[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(2): 210 - 213.

[4] Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 21 CFR Part 316. Orphan Drug Regulations[J]. *Fed Reg*, 2013,78(113):35117 - 35135.

[5] 陈永法, 伍琳. 我国罕见病界定标准初探[J]. 中国卫生政策研究,2014,10: 16 - 20.

[6] National Institutes of Health. What is precision medicine[EB/OL]. [2019 - 05 - 22]. https://ghr. nlm. nih. gov/primer/precisionmedicine/definition.

[7] FDA. Orphan Drug Final Rule of June 12,2013[EB/OL]. [2013 - 06 - 12]. https://www. govinfo. gov/content/pkg/FR-2013 - 06 - 12/pdf/2013-13930. pdf.

[8] 王红,武志昂. 欧美孤儿药研发激励政策及对我国的启示[J]. 中国新药杂志,2015,24(15):1681 - 1685.

[9] 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.

[10] FDA. About Orphan Products Natural History Grants[EB/OL]. [2018 - 10 - 19]. https://www. fda. gov/ForIndustry/Developing Products for Rare Diseases Conditions/Orphan Products Natural History Grants Program/ucm487336. htm.

[11] FDA. About Orphan Products Grants[EB/OL]. [2020 - 03 - 11]. https://www. fda. gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/about-orphan-products-grants.

[12] FDA. Developing Products for Rare Diseases&Conditions[EB/OL]. [2018 - 12 - 20]. https://www. fda. gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions.

[13] Pembrolizumab (KEYTRUDA) for classical Hodgkin lymphoma [EB/OL]. [2020 - 09 - 28]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-classical-hodgkin-lymphoma.

[14] 药学进展编辑部. "首届中国孤儿药研发论坛"专家观点[J]. 药学进展,2015,39(5):321 - 334.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 02 - 20