

# 美国《孤儿药法案》建立与修订过程研究及对我国的启示

李春潇<sup>1,2\*</sup>, 胡欣<sup>1#</sup>(1.卫生部北京医院,北京 100730;2.沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)17-1550-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.06

**摘要** 目的:为我国应对孤儿药问题的政策制订提供建议。方法:应用文献研究法分析美国《孤儿药法案》的主要内容、建立和修订背景和动因,并提出对我国的启示。结果:《孤儿药法案》界定了罕见病及孤儿药,对罕见病的界定融入经济与社会因素,其颁布与修订涉及众多利益相关方,包括联邦政府、企业、患者、民众和媒体发挥重大推动作用;法案既丰富了孤儿药市场,又造成部分药品的高价问题。结论:我国可以采用美国关于罕见病的界定策略,但须积极控制孤儿药高价问题。

**关键词** 罕见病;孤儿药;孤儿药法案;建立;修订

**Study on Enactment and Adjustment of Orphan Drug Act in America of Health and Its Enlightenment to China**  
LI Chun-xiao<sup>1,2</sup>, HU Xin<sup>1</sup>(1.Beijing Hospital Ministry of Health, Beijing 100730, China; 2.School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To make a suggestion for the development of orphan drug policy in China. METHODS: Literature study was used to analyze the main content, enactment, adjustment background and motivation of *Orphan Drug Act* in American; some enlightenment was put forward for our country. RESULTS: In *Orphan Drug Act*, social and economic elements were taken into consideration in the definition of rare disease and orphan drug. The above procedure involved several stakeholders, such as federal government, enterprise and patient. The public and media played an important role. The act enriched related market, however, with unsuitable high price in part of drugs. CONCLUSIONS: American strategy on the definition of rare disease can be adopted in China, and the problem of high priced drug must be controlled.

**KEY WORDS** Rare disease; Orphan drug; *Orphan Drug Act*; Enactment; Adjustment

罕见疾病简称“罕见病”,又称“孤儿病”、“罕见遗传病”,其特点为发病率低、大部分遗传相关、严重影响生活质量、生命预期较短。药物治疗是应对罕见病的常用手段。20世纪70

年代后期,罕见病药物治疗手段的研究有所突破,但是制药公司出于利益考虑无意开发,因此用于治疗、诊断、预防罕见疾病或指征的药物、疫苗、诊断试剂等产品渐渐被遗弃,并得名

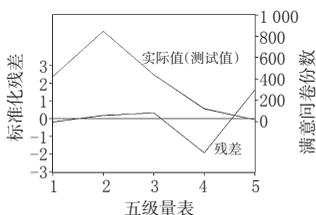


图2 残差、实际值和测试值的拟合结果

Fig 2 Residuals, actual value and assessed value

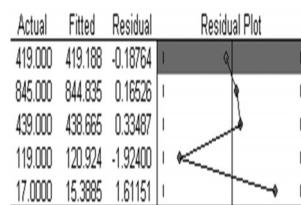


图3 残差分析图

Fig 3 Residual analysis

其他自变量不变的情况下,自变量 $X_6$ 为因变量 $Y$ 贡献63.21%,说明药品消费者去药店的最终目的就是希望能购得所需的药品,药品品种的多少,会直接影响消费者满意度。研究还发现,自变量 $X_1$ 为因变量 $Y$ 贡献34.48%,说明随着工作、生活节奏加快,药品消费者通常会在离居住地近的药店购药,加上现在普遍存在的城市交通问题,药店的远近也会直接影响消费者满意度。最后,自变量 $X_7$ 是3个自变量中影响因变量 $Y$ 最小

的,贡献率为5.357%,这是因为一方面药店的开设是要经过《药品经营质量管理规范》等各种认证,有一定规范,受工商、食品药品监督管理局等各方面监管,很少发现售假药现象;另一方面消费者到药店买的大多是质量没有多大区别的常用药品。所以消费者在购药时很少考虑药品质量问题,故这个自变量是影响最小的。

由此可见,医药零售企业要想在日趋激烈的竞争中取得优势,提高药品消费者的满意度,必须做到“人无我有、人有我优”,不断增加药品的品种,以满足不同药品消费者需求;同时,进行药店选址的优化,以方便辐射圈内的药品消费者,并确保药品的质量。

## 参考文献

- [1] 李寿安,张恒喜,郭基联,等.一种基于主元选择的偏小二乘回归方法[J].计算机工程,2005,31(16):7.
- [2] 张新安,田澎.顾客满意度线性建模中多重共线性处理方法的模拟研究[J].工业工程与管理,2004(4):77.
- [3] 欧阳中辉,赵均伟,刘东鑫.三次型火控回归解算模型变量筛选分析[J].计算机仿真,2009,26(12):9.
- [4] 黄珊,江岳春.配电网规划的回归分析负荷预测方法研究[D].长沙:湖南大学,2010:1.

(收稿日期:2012-12-28 修回日期:2013-03-08)

\* 硕士研究生。研究方向:药事管理。电话:010-85133628。E-mail:lichunxiao\_arthur@163.com

# 通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:医院药学。电话:010-85133636。E-mail:huxinbjyy@126.com

“孤儿药”(Orphan drug)。

孤儿药的研发窘境最终于20世纪80年代受到关注,1983年美国颁布的《孤儿药法案》(*Orphan Drug Act*,下文简称《法案》)有效地激励了企业从事相关的研发工作,极大地满足了罕见病患者的医疗需求,有人称之为美国近代最成功的法案之一<sup>[1]</sup>。《法案》的立法精神和众多措施为世界众多国家采纳。我国是人口最多的国家,罕见病或孤儿药相关压力尤为巨大,我国学者积极倡导通过立法形式探索解决策略<sup>[2-3]</sup>,因此研究美国《法案》的建立与修订过程将为当前我国相关政策制定提供有益参考,笔者应用文献研究法分析美国《孤儿药法案》的主要内容、建立和修订背景和动因,并提出对我国的启示。

## 1 《法案》简介

《法案》最早于1983年1月4日由当时的总统里根签发,后于1984年和1985年经2次重要修订,是美国在罕见病用药方面的基础性法律。目前《法案》为公共法编号100~290,主要内容包括:界定罕见病及孤儿药、规定孤儿药研发的经济激励手段。目前该法对罕见病和孤儿药的界定简述如下:罕见疾病是指美国国内发病人数少于20万例的疾病;或美国国内发病人数超过20万例,但相应药品在美国的效益却无法抵偿该药品研发和上市的成本。孤儿药是指用于治疗、诊断、预防罕见疾病或罕见状态的药物、疫苗、诊断试剂、医疗器械等。该法规定的激励措施包括:给予孤儿药7年市场专营期,无论专利状态;临床试验税金减免50%;提供联邦研究补助金;帮助计划临床试验;加速审评;降低孤儿药临床试验样本量要求<sup>[4]</sup>。

## 2 《法案》的建立

### 2.1 《法案》的宏观历史背景

《法案》建立的时期(1981—1983年),世界格局经历重大变革,“冷战”(1945—1991年)进入白热化,美国不断地将人力、物力、财力投入针对苏联的军事和政治对抗中。国内方面,美国1981—1982年的经济萧条带来严重通货膨胀和失业问题,里根政府工作重点集中于经济复苏。综合当时环境,美国对《法案》重视不足,资源配备不足。

### 2.2 《法案》的建立过程<sup>[5]</sup>

《法案》的建立是一个自下而上的过程,政府公职人员、民众、媒体都参与其中。

立法事件缘起一名叫亚当·萨利格曼(Seligman A)身患图雷特综合征(Tourette's syndrome,多发性抽动症)的少儿。1980年,亚当的主治医师为他进行药物治疗,但是药品仅加拿大有售。前期亚当依靠托运来的药物维持治疗,但是药品后来被加拿大边防扣押,亚当的母亲致电时任贸易与能源委员会健康与环境分会主席的维克斯曼(Waxman)议员祈求帮助。维克斯曼获悉后,决定正视美国孤儿药市场现状。维克斯曼首先于1980年6月举行面向罕见病患者的听证会,随后,维克斯曼对制药企业、联邦研究机构、FDA、科研院所进行广泛调研,旨在确定和搜集有关潜在孤儿药的信息。调研结果显示,当时共有134个孤儿药品种,47个品种被联邦政府批准,其中仅有10个品种得以上市<sup>[6]</sup>;非专利孤儿药无法获利;孤儿药的临床试验难度巨大。基于听证会和调研结果,维克斯曼于1981年起草了促进孤儿药研发的草案(立法草案编号:H.R. 5238)。

《法案》的审议过程十分曲折,媒体宣传对该法通过起到巨大推动作用。维克斯曼首次组织的罕见病患者的听证会少有人知,但是与会者将其报道,后为当时热播节目“昆西(Quincy)”的演职人员关注,并将其改编登上荧幕,在观众中引起强烈反响,后再次邀请到500名罕见病患者作为群众演员参演。两期电视节目直接促进H.R. 5238通过众议院、参议院审议。在

国会通过后,议案因税务减免等激励措施遭遇里根总统反对。罕见病的社会组织对此进行了广泛动员,呼声几乎占据了各大新闻的头条,最终《法案》于1983年1月4日获得通过。

《法案》内容简单,其中规定某些疾病例如亨廷顿综合征、鲁·贾里格综合征等,仅影响少部分美国居民,可称为罕见病;适用于以上疾病的药物即称为孤儿药。激励措施包括:联邦资助临床试验的获批和开展;产品获批之日起7年内享有市场专营权。该法案的主要问题是孤儿药审批标准未与FDA审批标准良好融合,孤儿药的安全性和有效性难以保证。

## 3 《法案》的修订

### 3.1 1984年《法案》的修订工作

1984年以前孤儿药的判断标准是经济指标。在原有法案中,为了确证孤儿药的真实性和有效性,生产厂家必须提供证据说明该药品收益无法抵消研发投资。不论该药物目标人群的规模,FDA都需要进行审核。为了减低FDA和企业的统计压力,1984年参议员海彻(Hatch)提出修订议案,建议对罕见病设置人群规模限制,此问题引起了广泛讨论。1984年3月26日,在华盛顿举行关于《法案》修正案的听证会,FDA与美国罕见病组织(NORD)进行了反复斡旋,罕见病病例认定限值从10万提至20万<sup>[6]</sup>,同时美国财务部(Department of Treasury)也建议将20万作为孤儿药的判定标准,因为其兼顾了企业利益和审评效率<sup>[7]</sup>。1984年10月,《法案1984》(编号:公共法98~551)正式颁布,其中罕见病的病例下限被规定为20万。

### 3.2 1985年《法案》的修订工作

1985年《法案》的修订工作重点在于处理孤儿药专营权与药品专利的关系。最初的法案设计仅对1983年法案生效前无法获得专利的孤儿药提供专营权。其设计漏洞在于部分孤儿药有资格申请药品专利,然而上市后不久其专利失效,上市专营权期限接近,药企收支难以相抵。1985年5月孤儿药法案修订案(H.R.2290)中提到对于全部的孤儿药提供7年的上市专营权,无论专利状态。由于罕见病多数与遗传相关,此项法律调整极大地推动了新兴生物制药产业的发展<sup>[8]</sup>。

此次修订案还授予FDA在孤儿药上市前的认证权利;对抗菌药物提供临床试验补偿;组建罕见病委员会以评估包括FDA在内的众多机构与孤儿药有关的科研活动。《法案》自此未发生重大变化。后续美国在不同法律中加强孤儿药研发激励,例如1997年的《减轻税负法案》(*Taxpayer Relief Act*)对于孤儿药临床试验的税额减免50%。

### 3.3 1990—1994年《法案》的修订探讨<sup>[9]</sup>

1990—1994年美国国内不断探讨《法案》的修订计划,在此期间共举行5次听证会,讨论重点是如何评估和控制高价孤儿药问题。累计38个州的代表出席了上述听证会,涉及政府、企业、患者等相关方。虽然此阶段的修改议案均未获通过,但是暴露了许多值得注意的问题。

1990年2月的听证会会议重心有2项:孤儿药法案是否造成不必要的垄断;艾滋病病例数超限,抗艾药是否排除孤儿药范围。听证会同时建议调查生长激素、喷他脞气雾剂、促红细胞生成素3类高价药。

1990年7月的听证会继续探讨孤儿药过分垄断的议题。维克斯曼建议,相似产品生产企业分享市场垄断期,该议案1990年10月通过国会,但因监管难度巨大、侵犯孤儿药企业既得利益、阻碍激励作用等原因,于当年11月被乔治·布什总统拒绝<sup>[10]</sup>。

1992年3月共举行2次听证会。霍华德梅岑鲍姆(Howard Metzenbaum)等参议员认为《法案》不合理干预商业竞争,

建议某品种累积销售额如果达到2亿,即收回市场专有权,但议案未通过国会。

1994年6月的听证会重点是探讨如何进一步限制药品价格。有议员建议,授予孤儿药4年专营期,接近时限产品所有人凭借销售记录申请后续3年专营权。此议案同样未通过国会,原因是审计难度巨大。

### 3.4 《法案》修订中的有关利益冲突

《法案》涉及多方面利益相关者,包括联邦政府、企业、患者,法案修订即上述各方利益调和的过程。联邦政府是国家利益的代言人,《法案》动用市场专营期等手段属于干预正常市场竞争及资源分配的行为,美国政府处置谨慎。企业方最初并不支持该法案,尤其不满孤儿药优先审批。法案施行后,制药企业又坚决抵制或弱化市场激励措施,以捍卫其既得利益。患者方积极推进《法案》建立与完善,民间组织NORD是其典型代表,目前患者方仍然不满意部分孤儿药的高价问题。三方暂时达成共识,优先鼓励新药研发,其后市场调节价格。

## 4 《法案》的评价

《法案》是一项较为成功的法案,积极作用突出。首先,丰富了孤儿药市场。1983年美国仅有10个孤儿药品种流通,至法案实行后第15年,美国共有183个孤儿药品种流通<sup>[11]</sup>。目前美国批准孤儿药共239个品种(其中单独用于罕见病的药物52种;适用于多种罕见病的药物77种;具有其他普通适应证的药物110种<sup>[12]</sup>)。其次,给予孤儿药研发更多便利。以临床试验补助政策为例,自1983年,国会给予8项孤儿药的临床试验50万的基金赞助。至2002年,基金额度已经提升至1350万,支持的项目达到4000项<sup>[13]</sup>。最后,推动生物制药产业发展。最初生物药无法申请专利,研发投入较难收回。《法案1985》才使得生物制药产业成长为朝阳产业。

《法案》造成部分负面影响,其中最严重的是孤儿药高价问题。有研究证实2008年9%的孤儿药产品达到了“重磅炸弹”标准,此外25种孤儿药单年销售额超过1亿美金<sup>[14]</sup>。

## 5 《法案》的建立与修订过程对我国的启示

《法案》的建立和修订过程是美国发现和应对孤儿药问题的过程。深入研究美国的经验对我国相关立法工作具有借鉴意义。

### 5.1 结合国情合理定义孤儿药

从1984—1985年《法案》建立和修订,孤儿药定义是以经济参数为依据,兼顾本国的罕见病患者数据。美国《法案》的立法模式具有重要的启发意义,我国在进行孤儿药界定时不妨效法,一方面参考对本国疾病谱、发病率等定量数据,另一方面兼顾企业利益,找寻企业利益与患者利益的平衡点,合理制定政策。

### 5.2 积极发挥媒体在宣传罕见病方面的作用

《法案》的建立过程清楚地反映了民众和媒体在推动罕见病患者需求方面的作用。我国媒体普及率较高,而且涌现出大批关注罕见病患者健康的公益网站,比如中国罕见疾病网、中国血友之家、月亮孩子之家等。随着信息时代的到来,我国应当正视媒体的强大导向作用,对其进行积极引导,使其为我国罕见病发现、呈报、反馈等做出贡献。

### 5.3 药物和廉价孰为优先

美国在各个利益相关方博弈后确定“先有药品,后调价”的方针,这将人们引入药物可及性相关的辩证思考中。鼓励孤儿药研发固然可以推动市场的丰富,同时也可能造成垄

断高价,加之我国孤儿药大都依赖进口,孤儿药的高价问题已经凸显。因此我国迫切需要在制定相关政策之前,确定推动药物研发和调整药物价格的优先顺序。

### 5.4 关注孤儿药激励措施的潜在正性作用

《法案》的建立助推了生物药品研发,使美国领军生物制药产业。案例启发人们运用辩证、发展的眼光评判和制定政策,综合考虑潜在风险与收益,为我国相关政策确定基调。

综上所述,《法案》是美国历史上最成功的法案之一,其建立和完善的过程融合众多利益相关方意见,其诞生之后产生众多社会积极效益,但同时也造成部分议论。回顾美国《法案》的建立过程对于我国正视、应对孤儿药问题,以及规避法律运行中的部分风险具有重大意义。

## 参考文献

- [1] Haffner ME. Rare diseases and orphan drugs—the US experience[J]. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 2001(3):37.
- [2] 吴诗瑜,张勤.关于建立罕见病研究和防治策略的思考[J]. *中国卫生资源*, 2011,14(5):317.
- [3] 龚时薇,张亮.我国罕用药研发呼唤政策支持[N]. *中国医药报*, 2007-04-26:B5.
- [4] FDA. *Orphan drug act*[EB/OL]. (2011-10-19)[2012-02-09]. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAAct/Significant-Amendments-to-the-FDCAAct/OrphanDrugAct/default.htm>.
- [5] US House of Representatives. *Orphan drugs*[EB/OL]. [2012-02-28]. <http://waxman.house.gov/orphan-drugs>.
- [6] Whitten JL. *Hearings of the committee on appropriations house for 98th congress: 2nd session*[C]. Washington: U. S. Government Printing Office, 1984.
- [7] Senate of the USA. *Congress record-senate*[C]. Washington: Senate of the USA, 1984.
- [8] HHS. *The orphan drug act implementation and impact*[EB/OL]. (2001-05-01) [2012-03-14]. <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-09-00-00380.pdf>.
- [9] Redington L. *The orphan drug act of 1983: a case study of issue framing and the failure to effect policy change from 1990—1994*[D]. Carolina: The University of North Carolina at Chapel Hill, 2009:1.
- [10] Bush GH. *Regular vetoes for 101st congress: 1st session*[EB/OL]. [2012-03-07]. <http://www.senate.gov/reference/Legislation/Vetoes/Presidents/BushGHW.pdf>.
- [11] Haffner ME. Orphan drug product regulation—United States[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2002,40(2):84.
- [12] FDA. *A valuable resource for drug developers: the rare disease repurposing database (RDRD)*[EB/OL]. (2011-06-12) [2012-02-28]. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm>.
- [13] Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002,1(10):821.
- [14] Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity?[J]. *Health Policy*, 2010,95(2):216.

(收稿日期:2012-06-05 修回日期:2013-02-28)