



中国罕见病联盟  
China Alliance for Rare Diseases



中国药科大学  
CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY



# 罕见病创新药物产业发展 宏观政策研究

## 课题报告

.....

联合课题组

中国罕见病联盟

中国药科大学国际医药商学院

中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)



# 罕见病创新药物产业发展 宏观政策研究

## 课题报告

**主审:** 李林康、康韦

**主笔:** 茅宁莹

**咨询专家组:** 陈怡、褚淑贞、郭梅、胡欣、胡颖廉、黄如方、李京帅、李杨阳、练育强、梁成罡、刘军帅、茅越佳、邵蓉、史录文、宋华琳、王兰、王艺、王奕鸥、文彬、袁妮、张波、张伟、张燕玲、赵玲、朱坤 (\* 按姓氏拼音排序)

**课题组成员:** 蔡萌、董方正、贺贤、李国栋、李柯欣、李清楠、苏沁凝、陶雪怡、田梦妍、田雪梅、邬镜净、袁惠琴、袁准、郑佳音、张璐宁、张怡萌、张宇 (\* 按姓氏拼音排序)

# 摘要

罕见病是指发病率低、患病人数极少的疾病。这类疾病由于发病率低、诊断难、多具有生命威胁性及治疗上无替代性产品等特征，一直是困扰医药卫生领域的难题。目前许多罕见病患者面临无药可医的境况，严重危害了罕见病患者的生命健康。由于罕见病药物研发存在“市场失灵”的问题，政府在促进罕见病药物的研发与可获得性方面发挥着不可替代的重大作用。我国近年来也不断重视罕见病产业发展，2018年5月11日，国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局等5部门联合发布了《第一批罕见病目录》，将血友病、白化病、肌萎缩侧索硬化、戈谢病、法布雷病等121种疾病纳入该目录。2018年10月24日，中国罕见病联盟宣布成立。

我国为了解决罕见病患者“无药可用”的难题，已陆续出台了一系列鼓励罕见病药物研发、加速罕见病药物引进的政策。近5年来，从中央到地方，提及罕见病、罕见病药物的政策文件在不断增多。但是我国当前罕见病产业发展生态仍存在政策呈现碎片化、各利益相关方缺乏一定的协同性、激励措施有待进一步完善、药品的准入诊疗支付还存在壁垒等一系列问题。如何推动中国罕见病创新药物研发，持续保障罕见病患者有药可用，是摆在政府相关部门、罕见病药企、罕见病公益组织、患者群体面前的共同问题。因此本研究聚焦罕见病药物研发到上市供应环节中，用来提高罕见病药物可及性、促进罕见病药物创新发展的全方位政策，运用创新生态理论与利益相关者理论相结合，通过国内罕见病药物政策发展现状分析、国外罕见病药物政策对比分析、企业问卷调研以及各利益相关者访谈来剖析我国罕见病药物在研发和引进时目前存在的问题，从未有政策补充和已有政策完善两个方面提出政策建议，促进我国罕见病药物产业发展。

首先对我国罕见病药物政策发展评价及药物可获得性现状进行研究，通过总体发展情况分析发展历程和我国罕见病药物政策特点，明确未来罕见病药物政策体系建设的方向。其次基于主体—工具—目标视角对我国罕见病药物政策进行文本分析，发现我国罕见病药物政策在政策主体间协调性、政策工具的选择与有效性以及政策文件之间配合衔接方面所存在的问题。

同时，课题组研究了美国、欧盟和日本三个典型国家和地区的罕见病药物政策，分别分析三个国家/地区罕见病药物政策发展历程、各生命周期罕见病药物研发激励政策以及政策实施效果，通过三个国家罕见病药物政策对比分析为我国罕见病药物政策发展提供以下经验：（一）罕见病领域发展与经济水平密切联系；（二）应分阶段逐步推进罕见病药物研发激励政策；（三）需要出台罕见病法规形成顶层设计；（四）不断健全各环节罕见病药物研发激励政策；（五）推进多主体协同参与罕见病产业发展；（六）完善对于不同规模企业的激励措施。

课题组通过国内外理论和实践研究，再结合对我国罕见病药物企业调研与各利益相关者访谈，了解罕见病医药产业创新环境中制药企业的现状，梳理相关企业在罕见病药物研发、临床前研究、临床研究到上市过程中的难点及诉求，明确当前政府、企业、临床医生、患者组织、专家各方参与罕见病创新药物产业发展的现状、需求和目前政策存在的不足，使我们从不同的角度全面了解我国目前罕见病药物政策落地情况。

通过前期的理论和实践研究，以及调研访谈过程中企业调研数据和专家意见的收集，本研究对我国罕见病创新药物产业发展宏观政策研究总结，并提出相应建议，主要是从罕见病药物政策顶层设计、专管部门、市场环境、创新激励措施、各方沟通与信息共享以及患者参与等方面展开：（一）罕见病药物保障需国家层面进行统筹规划，逐步推动国家层面立法；（二）罕见病药物可及性需要分步骤、分阶段逐步解决；（三）探索完善罕见病目录更新机制；（四）加强罕见病基础研究，加快医学转化，推动中国医药创新发展；（五）加强患者及患者组织在罕见病药物全生命周期研发中的参与；（六）完善罕见病药物医保谈判准入机制；（七）实现罕见病药品“最后一公里”的突破；（八）凝聚资源，优化配置，提升罕见病药物审评审批专业性及效率；（九）罕见病药物监管体系的探索及创新，赋能药物研发企业；（十）健全罕见病防治与保障工作协作与沟通机制；（十一）充分发挥罕见病联盟平台资源凝聚力，推动罕见病数据平台建立。本研究旨在通过相关建议来促进制定适用于我国的罕见病药物创新产业政策，加速国内罕见病药物创新生态环境建设，提高罕见病患者用药保障水平，保证罕见病患者的生命健康等合法权益。

此次研究立足于罕见病创新药物产业发展宏观政策，从罕见病相关研究背景与我国罕见病政策发展进程出发，将我国罕见病药物政策与可获得性现状进行梳理，并针对美国、欧盟和日本罕见病药物政策进行对比分析。采用文献研究法、问卷调查法与专家访谈法等方法，但存在调研对象数量和访谈方法受限等因素，故在微观政策细节和覆盖范围上存在一定局限性。

# 目录：

## 罕见病创新药物产业发展宏观政策研究

### 摘 要

第一章 绪论	1
1.1 研究背景	1
1.1.1 罕见病用药保障日益成为社会热点话题	1
1.1.2 罕见病药物成为国际创新药物研发上市的“热门赛道”	1
1.1.3 我国高度重视罕见病创新药物供应保障工作	2
1.2 研究意义与目的	4
1.3 研究内研究思路	4
1.4 研究方法	5
1.4.1 文献研究	5
1.4.2 问卷调查法	5
1.4.3 访谈法	5
1.5 研究技术路线图	6
第二章 罕见病创新药物产业发展宏观政策理论分析框架	7
2.1 相关理论概述	7
2.1.1 产业政策的内涵	7
2.1.2 创新生态系统理论	8
2.1.3 利益相关者理论	9
2.1.4 药品全生命周期理论	9
2.2 罕见病药物政策相关研究	10
2.2.1 罕见病及罕见病药物政策概念界定	10
2.2.2 罕见病药物供应保障的特点与难点	11
2.2.3 我国罕见病药物政策及其研究进展	13
2.3 罕见病创新药物产业发展政策框架	16
2.3.1 罕见病创新药物生态系统	16
2.3.2 罕见病创新药物可获得性政策分析框架	18
2.3.3 罕见病创新药物研发利益相关者	18
2.3.4 小结	19
第三章 我国罕见病药物政策发展评价	20
3.1 我国罕见病药物政策发展历程	20

3.1.1 医药产业发展, 罕见病领域开始起步 (2007 年以前)	20
3.1.2 各方开始关注, 罕见病发展初步探索 (2007-2016 年)	21
3.1.3 多方政策驱动, 罕见病事业快速发展 (2017- 至今)	22
<b>3.2 基于政策工具的我国罕见病产业政策文本分析</b>	<b>28</b>
3.2.1 分析框架与资料来源	28
3.2.2 政策文本内容分析	30
3.2.3 研究结论	40
<b>第四章 典型国家罕见病药物政策分析</b>	<b>41</b>
<b>4.1 典型国家罕见病药物政策发展历程</b>	<b>41</b>
4.1.1 美国	41
4.1.2 欧盟	45
4.1.3 日本	48
<b>4.2 典型国家罕见病药物研发激励政策梳理</b>	<b>51</b>
4.2.1 罕见病药物认定标准	51
4.2.2 罕见病药物基础研究	55
4.2.3 罕见病药物临床试验	58
4.2.4 罕见病药物上市审批	60
4.2.5 罕见病药物医疗保障	65
4.2.6 其它激励政策	69
<b>4.3 典型国家罕见病药物政策发展对比分析</b>	<b>73</b>
4.3.1 美国	73
4.3.2 欧盟	78
4.3.3 日本	82
4.3.4 典型国家罕见病药物政策异同点对比分析	86
<b>4.4 典型国家罕见病药物开发案例</b>	<b>87</b>
4.4.1 罕见病药物政策在药品开发过程中的实践	87
4.4.2 开发罕见病药物具有良好市场前景	90
<b>4.5 典型国家罕见病药物政策的问题与挑战</b>	<b>91</b>
4.5.1 罕见病药品资格认定可能被滥用	91
4.5.2 罕见病药品治疗领域分布相对集中	91
4.5.3 市场独占期制度需要平衡激励与垄断	92
<b>4.6 典型国家罕见病药物政策经验总结</b>	<b>92</b>
4.6.1 各国对罕见病领域关注与经济水平密切联系	92
4.6.2 各国分阶段逐步推进罕见病药物政策	92
4.6.3 各国出台罕见病法规形成顶层设计	93
4.6.4 各国健全各环节罕见病药物研发激励政策	93

4.6.5 各国推进多主体共同参与罕见病产业发展	94
4.6.6 完善对于不同规模企业的激励措施	94
<b>第五章 我国罕见病药物政策运行实际情况分析——面向企业调研与分析</b>	<b>95</b>
<b>5.1 问卷调研分析——调研基本情况概述</b>	<b>95</b>
5.1.1 调研背景	95
5.1.2 调研目的	95
5.1.3 调研方法与对象	95
5.1.4 调研问卷内容（请见附件二）	95
5.1.5 调研局限	95
<b>5.2 调研结果统计分析</b>	<b>95</b>
5.2.1 罕见病药物研发创新与引进现状	95
5.2.2 罕见病政策落地的挑战与企业政策需求	97
<b>第六章 罕见病药物政策运行过程中的问题与挑战——利益相关者访谈</b>	<b>102</b>
<b>6.1 药品引入环节</b>	<b>102</b>
6.1.1 罕见病药品的进口抽检数量及批次、送检方式待进一步完善	102
6.1.2 药品检验需求增加、技术难度提高	103
6.1.3 相关罕见病政策有待及时更新与调整	103
6.1.4 医疗特区模式引入境外药品面临挑战	103
<b>6.2 药品研发环节</b>	<b>104</b>
6.2.1 基础研究环节	104
6.2.2 临床试验环节	105
<b>6.3 上市审评审批环节</b>	<b>106</b>
6.3.1 部分国外已上市罕见病药品国内上市成本较高	106
6.3.2 我国还需探索建立独立的罕见病管理部门	107
6.3.3 罕见病药品审评审批方法还需提升科学性与创新性	107
6.3.4 市场独占期政策还未落地	107
<b>6.4 利益相关方协同参与现状</b>	<b>108</b>
6.4.1 部分主体间沟通渠道尚不明确	108
6.4.2 各部门政策之间统筹协同性有待提升	108
6.4.3 患者组织在罕见病药品研发中发挥作用有限	109
<b>第七章 我国罕见病创新药物产业宏观政策优化建议与研究总结</b>	<b>110</b>
<b>7.1 我国罕见病创新药物产业发展宏观政策研究总结</b>	<b>110</b>
7.1.1 我国罕见病药物政策发展评价	110
7.1.2 典型国家罕见病药物政策经验借鉴	112
7.1.3 我国罕见病药物政策发展面临的挑战	112

<b>7.2 我国罕见病药物政策完善建议</b> .....	<b>114</b>
7.2.1 罕见病药物保障需国家层面进行统筹规划，逐步推动罕见病立法 .....	114
7.2.2 罕见病药品可及性需要分步骤、分阶段逐步解决 .....	115
7.2.3 罕见病目录更新标准的探索及研究 .....	117
7.2.4 我国政府着力加强罕见病研究，加快医学转化，推动中国医药创新发展 .....	117
7.2.5 加强患者及患者组织在罕见病药物全生命周期研发中的参与 .....	119
7.2.6 探索罕见病药品医保谈判准入机制 .....	119
7.2.7 实现罕见病药品“最后一公里”的突破 .....	120
7.2.8 凝聚资源、优化配置，提升罕见病药品审评审批专业性及效率 .....	120
7.2.9 罕见病药品监管体系的探索及创新，赋能药物研发企业 .....	120
7.2.10 健全罕见病防治与保障工作协作与沟通机制 .....	120
7.2.11 充分发挥罕见病联盟平台资源凝聚力，推动罕见病数据平台建设 .....	121
<b>7.3 研究局限</b> .....	<b>122</b>
<b>7.4 未来展望</b> .....	<b>122</b>
<b>附件一 我国国家层面罕见病药物政策</b> .....	<b>123</b>
<b>附件二 企业调研问卷</b> .....	<b>126</b>
<b>参考文献</b> .....	<b>132</b>

## 图目录：

图 1-1 2019-2021 年罕见病药物获批数量 .....	3
图 1-2 研究技术路线图 .....	6
图 2-1 生物医药产业创新生态系统结构模型 .....	8
图 2-2 罕见病药物政策分类 .....	11
图 2-3 罕见病药物全生命周期 .....	11
图 2-4 罕见病政策发文数量趋势图 .....	13
图 2-5 罕见病创新药物产业生态系统 .....	17
图 2-6 罕见病创新药物可获得性政策分析框架 .....	18
图 2-7 罕见病创新药物研发利益相关者模型 .....	19
图 3-1 我国罕见病治疗药物现状 .....	23
图 3-2 政策三维分析框架 .....	28
图 3-3 我国罕见病产业政策发布情况 .....	31
图 3-4 我国罕见病产业政策在药物全生命周期各环节分布占比情况 .....	31
图 3-5 2007-2022 年各机构发文数量 .....	33
图 3-6 单个机构发文数量趋势图 .....	34

图 3-7 不同政策工具类型占比情况	34
图 3-8 供给型政策工具使用情况	36
图 3-9 环境型政策工具使用情况	37
图 3-10 需求型政策工具使用情况	37
图 4-1 美国个人卫生支出情况 (1980-2015)	43
图 4-2 美国孤儿病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策	44
图 4-3 欧盟罕见病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策	47
图 4-4 日本罕见病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策	50
图 4-5 FDA 孤儿药资格认定程序	51
图 4-6 美国孤儿药资格认定、来源与撤销标准	52
图 4-7 日本孤儿药认定机构	54
图 4-8 日本罕见病药物认定流程	55
图 4-9 EMA 收到的 PRIME 资格申请概览	63
图 4-10 孤儿药与非孤儿药医疗产品的 PRIME 资格申请结果	64
图 4-11 1983-2021 年 FDA 孤儿药认定情况	75
图 4-12 1983-2021 年 FDA 孤儿药适应症批准情况	75
图 4-13 1983-2021 年 OOPD 资助的孤儿药临床试验	76
图 4-14 1985-2020 年 FDA 批准孤儿药新药数量占其批准新药总数的比例	78
图 4-15 2000-2021 年欧盟罕见病药物申请与认定情况	80
图 4-16 2000-2021 年欧盟罕见病药物上市数量逐年分布情况	80
图 4-17 2000-2021 年欧盟认定、批准上市的罕见病药物数量	81
图 4-18 欧盟药物委员会批准罕见病药物治疗领域分布情况	82
图 4-19 1993-2018 年日本孤儿药认定及批准上市数量	84
图 4-20 2004-2018 年日本认定孤儿药发病率	85
图 4-21 2004-2018 年日本认定孤儿药治疗类型分布	85
图 5-1 受调研企业研发的罕见病药品所处的全生命周期阶段	96
图 5-2 受调研企业获取罕见病药品的途径	96
图 5-3 受访企业在罕见病药品研发过程中需要的资源或政策支持	98
图 5-4 受调研企业在罕见病药品上市申请过程中面临的困难	99
图 5-5 受调研企业认为我国罕见病药品注册环节最需要改进的方面	99
图 5-6 受调研企业通过常规进口模式引进罕见病药品时面临的挑战	100
图 5-7 受调研企业罕见病药品引进模式	101
图 5-8 受调研企业认为罕见病药品生态系统应该最先改善的方面	101
图 6-1 全球受资助的前十位罕见病领域学科项目数及经费	105

## 表目录：

表 2-1 罕见病创新药物发展政策需求	15
表 3-1 2018 年罕见病目录后上市的罕见病药物	25
表 3-2 9 款未纳入医保的高值罕见病药物	27
表 3-3 政策工具分类与解释	29
表 3-4 政策主体统计情况	33
表 3-5 政策工具使用分布情况	35
表 3-6 政策主体 - 政策工具交互分析结果	38
表 3-7 政策工具 - 政策目标交互分析结果	39
表 4-1 欧盟罕见病药物资格认定相关规定	53
表 4-2 日本国家早期探索性临床试验基地	59
表 4-3 美国 5 种加速审评路径	60
表 4-4 2015-2019 年 FDA 批准孤儿药的 4 种加速程序数量统计	61
表 4-5 欧盟 4 种加快新药上市审评审批政策比较	62
表 4-6 全球十大最贵药物榜单	66
表 4-7 日本罕见病患者资金支援制度报销限额表	69
表 4-8 FDA 孤儿药激励计划	70
表 4-9 1980-2000 年美国国家科技政策	71
表 4-10 孤儿费用减免政策	72
表 4-11 美国罕见病药物创新政策发展分析	74
表 4-12 1983-2019 年 FDA 批准孤儿药治疗领域分类	77
表 4-13 欧盟罕见病药物创新政策发展分析	79
表 4-14 日本罕见病药物创新政策发展分析	83
表 4-15 美、欧、日罕见病药品申请单位分布	85
表 4-16 两种药品在各环节享受的激励政策	89
表 5-1 受调研企业认为罕见病用药的研发、审批、上市环境应该最先改善的方面	97

# 第一章 绪论

## 1.1 研究背景

### 1.1.1 罕见病用药保障日益成为社会热点话题

罕见病又称“孤儿病”，是发病率极低的疾病的统称。目前国际上关于罕见病的定义和界定标准尚未统一。目前，全球罕见病约有 7000 多种，包括渐冻症、血友病、多发性硬化症、脊髓性肌萎缩症等<sup>[1]</sup>。我国尚未从立法层面对罕见病定义作出统一规定，2021 年，由全国罕见病学术团体主委联席会议、上海市罕见病防治基金会、上海市医学会罕见病专科分会联合主办的中国罕见病 / 孤儿药定义第三次多学科专家研讨会上，发布了《中国罕见病定义研究报告 2021》，将罕见病定义为“新生儿发病率小于 1/ 万、患病率小于 1/ 万、患病人数小于 14 万的疾病<sup>[2]</sup>。”结合中国目前的实际情况，我国主要以《第一批罕见病目录》的形式进行管理。据数据显示，我国罕见病患者约有 2000 万人，每年新增患者超过 20 万人<sup>[3]</sup>。在中国庞大的人口基数下，中国的罕见病患者群体总数并不罕见。

由于罕见病的发病率低、患者人数少，流行病学数据缺乏，临床研究成本高，科研进展缓慢，导致罕见病治疗药物的研发成本高、研发难度大，企业对罕见病药物的研发缺少积极性，患者从诊断、治疗到康复整个诊疗流程中面临诸多困难，存在着医疗卫生服务体系中典型的市场失灵问题。

无药可用，是全球罕见病患者面临的难题之一。近年来，从“父亲自制药救罕见病患儿”到“氯巴占事件”，罕见病患者的用药可及性问题逐渐走入大众视野，成为社会关注的热点话题<sup>[4]</sup>。有研究显示，在全世界范围内，只有不到 5% 的罕见病有药可治<sup>[5]</sup>。且即使有药可治，患者也往往面临着高额的治疗费用，因病致贫、因病返贫现象多生。如何提升罕见病药物创新研发能力并且确保药物的持续稳定供应保障能力，提高药物可及性，成为社会普遍关注的热点话题。

### 1.1.2 罕见病药物成为国际创新药物研发上市的“热门赛道”

随着全球医药研发技术的迅猛发展，新的仪器技术和治疗手段出现，各种疑难病不断被攻克，越来越多的制药企业及临床研发机构将关注点转移到细胞基因治疗领域，从而使罕见病药物研发成为新热门领域，吸引越来越多的国有实力的创新医药企业及资本进入。波士顿咨询 (Boston Consulting Group, BCG) 的研究显示，2020 年全球孤儿药市场规模达 620 亿美元，自 2015 年以来的 5 年，年均增速为 18%<sup>[6]</sup>。预计 2025 年达到 1100 亿美元。可见，国际上罕见病药物市场规模十分可观。

同时，全球范围内获批的罕见病药物也日益增多，截至 2021 年 7 月，每年全球获批的创新药中，罕见病药物已接近 30%<sup>[7]</sup>。

2019 年，塔夫茨大学药品研发研究中心 (The Tufts Center for the Study of Drug Development, CSDD) 对美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 监管的药品临床试验数据进行分析，结果表明：在新药批准方面，2018 年，在 FDA 批准的 59 个新药中，有 34 个 (占比约 58%) 药物获批用于治疗罕见病，相比几年前，其占比涨幅约 20%。同年，其研发管线中瞄准罕见病的小分子与大分子达 3500 个，比 2010 年时的

1530 个相比增加一倍多。即使在全球新冠疫情影响下，2021 年美国 CEDR 批准上市的 50 个新药中，罕见病药物数量也达到了 26（52%）个。

在孤儿药资格认定与获批方面，1994 年至 1998 年期间，FDA 只认定了 301 个孤儿药资格。而在 2014-2018 年，孤儿药认定数量增加了约 6 倍，即 1800 个。同时，孤儿药获批总数也在大幅增加，2003 年至 2018 年间，孤儿药获批数量从 66 个增加至 316 个<sup>[8]</sup>。

综上所述，罕见病领域日益成为国际创新药物研发上市的“热门赛道”，罕见病药物研发已经步入春天。

### 1.1.3 我国高度重视罕见病创新药物供应保障工作

2016 年，中共中央、国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》，明确指出要“完善罕见病药物保障政策”。此后各部门纷纷响应，对罕见病药物研发与供应保障提起高度重视，在药物引入、研发、上市审评等方面给予了一系列的激励政策。

例如，在药物引进方面，2018 年，国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会发布《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》（2018 年第 23 号）提出，对于境外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药物，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。为引进境外已上市药物减轻审评所需成本。且截止 2020 年，我国已连续发布三批《临床急需境外新药名单》，通过绿色审批通道，快速引进临床急需境外药品，纳入这三批名单的药品共计 73 款，其中，罕见病药物达到 38 个，占比达到 52.05%。且在已经获批的 46 个药物中，罕见病药物达到 21 个，占比 45.65%<sup>[9]</sup>。

在药物研发方面，自 2016 年至今，我国陆续出台多项政策支持罕见病治疗机制与技术创新。如 2022 年，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》，鉴于罕见疾病药物研发的特殊考虑、对其临床研发计划、临床试验设计、安全性评估要求、沟通交流等给予了一定的指导。

在药物审评审批方面，自 2007 年起，我国主要通过加快审评审批的方式来鼓励更多罕见病药物注册申请。政策强调进一步畅通罕见病药物审评审批专门通道。如 2020 年《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）提出临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药，药品上市许可申请时，可以申请适用优先审评审批程序；对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，给予政策支持。据沙利文《2022 中国罕见病行业趋势观察报告》数据显示，近几年（如图 1-1），国家药监局批准的罕见病药物数量逐年攀升，2019 年有 6 个罕见病药物获批上市，到 2021 年已有 11 个罕见病药物获批上市（以《第一批罕见病目录》界定），在一系列罕见病药物加速审评审批政策影响下，获批药品数量和审评速度都有很大提升，其中治疗罕见病“脊髓性肌萎缩”的诺西那生钠，整个上市审批流程仅历时 173 天，而依达拉奉从取得优先审评资格到获批不到 2 个月。

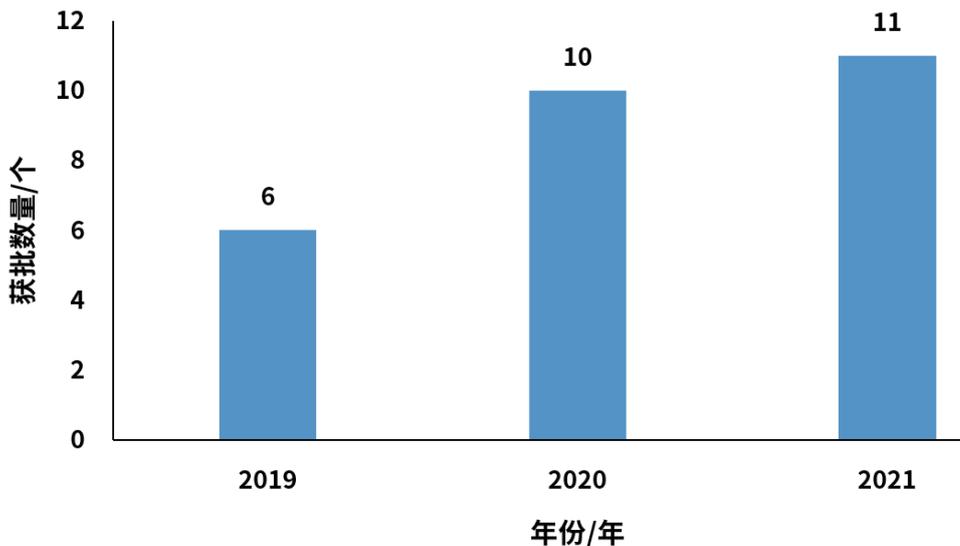


图 1-1 2019-2021 年罕见病药物获批数量<sup>[9]</sup>

在用药保障方面，自 2018 年起，随着我国医疗保障局的成立，罕见病药物保障工作不断进展。我国医保药品目录实行动态调整机制，原则上每年调整一次。在医保局 2022 年 6 月 29 日正式公布的《2022 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》和相关文件中，贯彻落实了《政府工作报告》中“加强罕见病用药保障”要求，优化了申报范围，向罕见病患者等特殊人群适当倾斜，对罕见病药物的申报条件没有设置“2017 年 1 月 1 日后批准上市”的时间限制。

由此可见，我国为了解决罕见病患者“无药可用”的难题，已陆续出台了一系列鼓励罕见病药物研发、加速罕见病药物引进的政策。

但我国罕见病创新药物供应保障相比发达国家仍然存在一定的差距。一方面，我国罕见病领域药物研发起步晚。鉴于罕见病新药研发周期长，投入成本高，商业回报较少。大部分本土药企研发动力不足。据沙利文《2022 中国罕见病行业趋势观察报告》数据显示，在第一批罕见病目录内的 35 种“全球无药”的疾病中，有 11 种疾病在美国、日本或欧盟有在研药物并进入临床阶段，但仅有 2 种疾病在中国有药物开展临床试验。可见，与发达国家相比，我国罕见病创新药物的研发力度还有待进一步加强。且国外制药企业鉴于药物引进成本、专利保护、患者支付能力等因素，进入中国市场意愿也有待提高。从而基于第一批罕见病目录，部分罕见病药品在我国仍存在“全球无药可用”与“境外有药，境内无药”的情况。即尚有 35 种疾病在全球无治疗药物，9 种疾病存在“境外有药，境内无药”的困境<sup>[10]</sup>。

另一方面，我国罕见病药物医疗保障体系尚在初步探索中，多款高值罕见病治疗药物未纳入医保，部分罕见病患者仍面临“买不起药”的局面。截至 2021 年国家医保谈判后，以《第一批罕见病目录》为统计依据，已有 58 种药物纳入国家医保，覆盖 29 种罕见疾病，但仍有 14 种疾病的全部治疗药物未纳入医保，其中包括 9 种年治疗费用超 50 万元的高值药<sup>[11]</sup>。虽然这些药物已在国内上市，但由于高昂的治疗费用，缺乏医疗保障，患者往往难堪重负。总体而言，缺乏有效治疗药物与药价过高仍然是限制我国罕见病患者用药可及性的关键因素。如何推动中国罕见病创新药物研发，持续保障罕见病患者有药可用，是摆在政府相关部门、制药企业、社会组织、患者群体面前的共同问题。

## 1.2 研究意义与目的

在全球范围内，罕见病患者面临着诊断难、治疗难、用药难的“三难”局面，罕见病患者权益难以得到保障。对于解决罕见病保障问题，建立健全罕见病保障机制，通常分两个方面：罕见病的药物供应保障与支付保障。

近年来，我国从国家到地方层面出台了一系列政策，从罕见病药物的供应和支付保障着力，促进罕见病药物的研发创新及提升罕见病药物的可及性，但由于现实中各种因素叠加，部分罕见病患者仍然面临“无药可用”的困境。与此同时，全球多个国家和地区也陆续建立了较为完善的罕见病药物管理制度，并取得了积极的社会效果。

因此，对我国罕见病医药产业发展现状进行梳理，参考国际先进经验和国内地方先进做法，完善并落实我国的罕见病药物政策，既具有重要的现实意义，也是一种国际责任。

**本研究界定的罕见病药物政策：是在罕见病药物研发到上市供应环节中，用来提高罕见病药物可及性，促进罕见病药物创新发展的政策。**

本研究主要通过对我国罕见病医药产业发展现状进行梳理，参考国际先进经验和国内地方先进做法，提取可操作、可推广的经验和方法，为完善我国罕见病医药产业发展提出宏观政策建议和思路，鼓励医药产业加大罕见病药物的研发和产品引进，促进更多罕见病能够有药可医，提升罕见病患者的药品可及性。

## 1.3 研究内容与研究思路

**第一部分 罕见病创新药物产业发展宏观政策理论分析。**通过文献研究界定产业政策的内涵，梳理与明确创新生态系统理论、利益相关者理论，在此基础上初步构建罕见病创新药物产业生态系统，并对罕见病创新药物产业利益相关者和产业政策链进行分析。

**第二部分 我国罕见病药物政策发展评价及药物可及性现状分析。**首先，梳理我国罕见病药物政策发展历程；其次，从政策发布时间、数量、全生命周期分布情况等对我国罕见病药物政策总体情况进行统计分析；最后，利用内容分析法，构建政策主体—政策工具—政策目标的三维分析框架，进一步量化分析我国的罕见病药物政策。

**第三部分 典型国家罕见病药物创新政策分析。**首先，梳理典型国家/地区（包括美国、欧盟、日本）罕见病药物创新政策发展历程；其次，从基于创新生态系统视角构建的罕见病药物产业创新生态系统理论框架模型，针对罕见病药物的资格认定、基础研究、临床研究、上市审评审批及医疗保障五个方面来对美国、欧盟和日本三个国家/地区的罕见病药物激励政策进行梳理；再次，分析不同国家在罕见病药物政策发展各阶段中对产业链中各周期的侧重情况，并从罕见病药物认定与批准数量、治疗领域等政策实施效果方面对各国罕见病药物创新政策发展总体情况进行分析；最后，通过案例研究以及对美国、欧盟及日本的罕见病药物政策发展历程和三个国家/地区罕见病药物产业创新生态中各环节激励政策的对比分析，得出经验总结。

**第四部分 我国罕见病药物政策运行实际情况分析——面向企业调研与分析。**通过问卷调查 25 家跨国制药企业，了解罕见病医药产业创新环境中制药企业在罕见病药物临床前研究、临床研究到上市过程中的难点与诉求及罕见病药物政策落地情况，为利益相关者访谈奠定基础。

**第五部分 罕见病药物落地过程中的问题与挑战——利益相关者访谈。**通过访谈罕见病医药产业创新环境中的各利益相关方，包括患者组织、临床专家、制药企业、政府部门等，总结当前各方参与罕见病创新药物产业发展的现状、难点和需求。

**第六部分** 从顶层制度设计、目录更新、药品引进、创新激励、优化审评审批、完善医疗保障制度等方面提出对我国罕见病创新药物产业发展的政策建议。

## 1.4 研究方法

### 1.4.1 文献研究

首先，通过检索中英文数据库对罕见病及其药物政策等相关内涵进行概念界定。在梳理创新生态系统理论、利益相关者理论、药品全生命周期理论的基础上构建罕见病创新药物产业生态系统理论框架与罕见病创新药物研发利益相关者模型，分析罕见病药物产业链前端供应各环节存在的问题。

其次，查阅国家卫健委、国家药监局、国家医保局等其他相关政府部门网站，梳理汇总2007年以来，我国政府相关部门发布的罕见病药物政策。对我国罕见病政策发展历程及罕见病政策特点进行分析，并运用“政策主体-政策工具-政策目标”三维分析框架对政策内容进行描述性统计与内容分析。从而发现目前我国罕见病药物政策在主体、工具、目标上的局限。

此外，查阅相关国内外文献分析美国、欧盟、日本的罕见病药物政策发展历程、从药物身份认定、研发、上市审批、医疗保障等环节梳理及对比各国罕见病创新药物重点激励政策。继而再分析典型国家罕见病药物开发实践案例，总结相关经验，为我国促进罕见病创新药物研发与持续供应提供一定的参考借鉴。

### 1.4.2 问卷调查法

以25家从事罕见病药物研发及引进的跨国制药企业为问卷调查对象，通过问卷星发布问卷，回答问卷的人员从事政府事务、注册、研发等多个职能，涉及神经系统、血液系统、内分泌代谢等多个罕见病领域。从药物引入、研发到上市审批各个环节对罕见病医药产业创新环境中的外资制药企业的基本情况与政策需求进行统计分析。并根据数据分析结果，针对现有的罕见病医药产业政策提出相关建议与对策。

### 1.4.3 访谈法

基于利益相关者角度，选择罕见病医药产业发展领域内的相关专家学者进行一对一深度访谈，涉及访谈层面包括患者组织、临床医生、制药企业相关部门管理人员、政府部门，立法专家等。从罕见病创新药物产业链中供应端的药物引进、研发、上市审批等各个环节入手，梳理当前各方参与罕见病创新药物研发与供应保障的需求与挑战，分析各利益相关方协同参与的现状与所存在的局限性，从而对相应环节总结出具有针对性的建议对策，为完善我国罕见病创新药物产业宏观政策提供参考，进一步提升罕见病创新药物供应保障能力，让更多的罕见病患者有药可用。

## 1.5 研究技术路线图

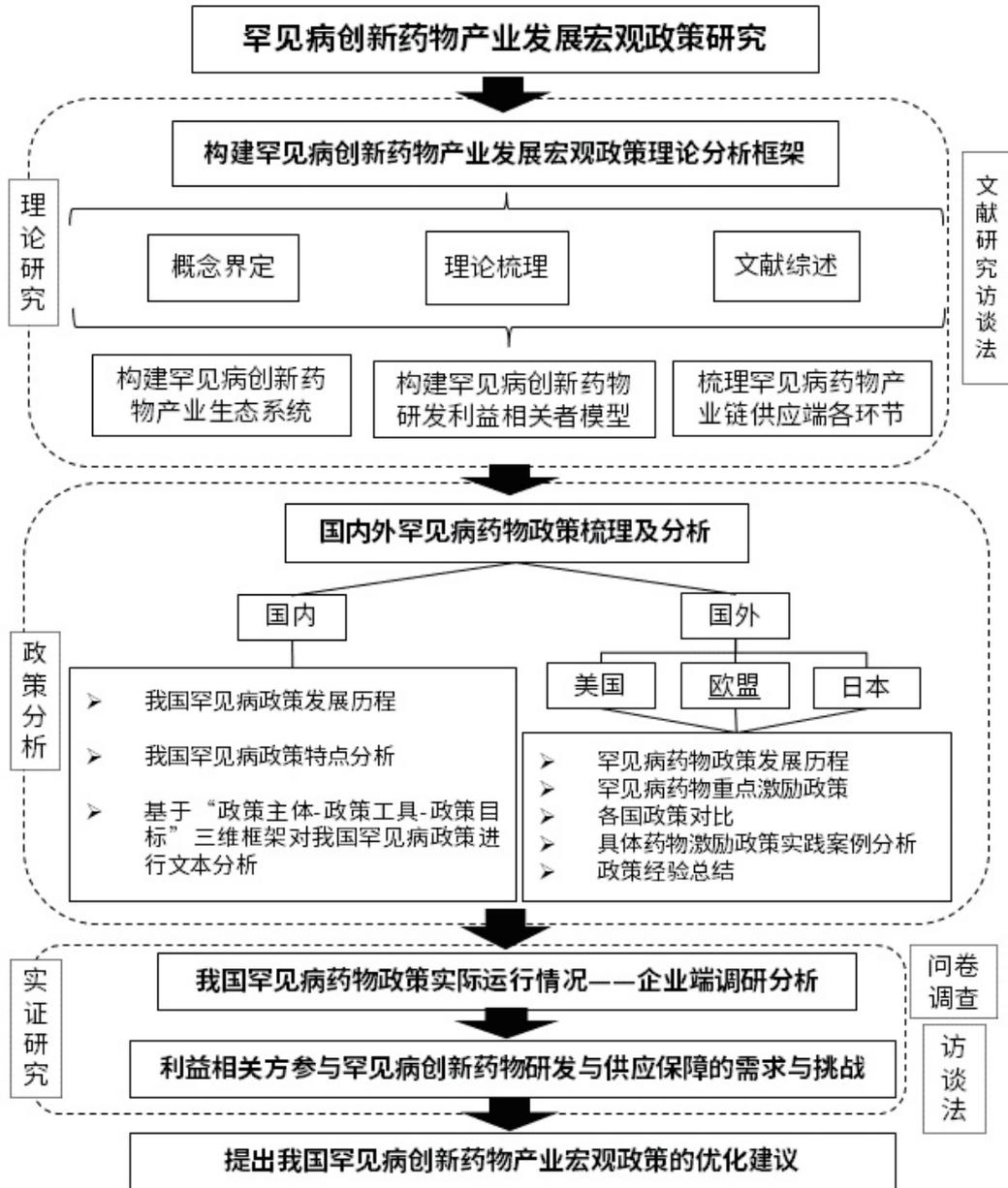


图 1-2 研究技术路线图

## 第二章 罕见病创新药物产业发展宏观政策理论分析框架

### 2.1 相关理论概述

#### 2.1.1 产业政策的内涵

产业政策产生于二战后的日本，日本是世界上最早致力于产业政策制定的国家，并取得了明显成效。日本经济学家小宫隆太郎认为，产业政策是指政府为弥补市场在资源配置中的不足而对特定产业进行干预的宏观调控政策<sup>[12]</sup>；在《现代日本经济事典》一书中，管家茂指出：“产业政策是国家或政府为了实现某种经济或社会目的，以全产业为直接对象，通过对全产业的保护、扶持、调整和完善，积极或消极参与某个产业或企业的生产、经营、交易以及直接或间接干预商品、服务、金融等市场形成和市场机制的政策总和<sup>[13]</sup>。”国内学者林毅夫将产业政策定义为中央或者地方政府为促进某种产业在该国或该地区发展而有意识采取的政策措施，包括关税和贸易保护政策、税收优惠、土地和信贷等、补贴、工业园和出口加工区、R&D 科研补助、经营特许权、政府采购、强制规定等等<sup>[14]</sup>。王建聪认为产业政策的本质是国家为了实现经济发展与增强国家竞争力，有效配置产业资源和优化产业结构，而对产业经济活动——从投资生产到上市销售，进行的主动干预<sup>[15]</sup>。学术界上对产业政策的定义各不相同，但都有一个共同的关键词——政府干预，即产业政策是政府利用政策手段对产业活动进行干预的措施总和。

结合医药产业投资高、风险大、周期长的特点，本研究将医药产业政策的概念界定为政府以目前的经济和产业现状为指导，为了促进我国医药产业创新发展，针对产业各方面发挥激励和保障作用而制定的政策的总和，具体而言包含产业发展规划、税收优惠、财政补贴、知识产权保护、政府采购、医保支付等政策，覆盖整个产业链环节的方方面面。

目前，随着学术界对产业政策的不断深入研究，研究焦点已从产业政策的必要性转化为如何制定、管理产业政策以促进产业发展。近些年关于产业政策的研究表现出了一些新特征，其中一个重要方面就是从单纯研究宏观层面产业政策问题，转变为宏观与微观层面结合<sup>[16]</sup>。产业政策分为宏观产业政策和微观产业政策。宏观产业政策是政府为实现产业结构的宏观平衡和产业结构的升级，促进产业持续、稳定、协调发展，而对产业进行干预的各种政策总和，其主要功能是以“看得见的手”在出现“市场失灵”时弥补市场的不足。具体而言，通常采取的微观措施包括税收补贴手段、明晰产权、规范市场信息等。本文为了改变宏观政策研究缺乏微观策略，企业行为缺乏宏观指引的现实局面，在研究宏观层面产业政策问题的基础上，宏观与微观层面相结合，实现以宏观为视野、微观为落脚点的研究。

#### 2.1.2 创新生态系统理论

1935年，英国生态学家 Arthur George Tansley 提出了生态系统的概念，随后被多位学者不断进行补充完善，并被广泛应用于政治、经济、管理等领域。所谓生态系统，是指一定地域空间范围内生存的所有生物与周围环境相互作用、联系的具有能量流动、物质循环和信息传递功能的统一整体<sup>[17]</sup>。2004年美国竞争力委员会在工作报告中首次提出创新生态系统概念，

此后创新生态系统的概念逐渐引起学者的重视和研究，成为生物医药产业创新评价领域的研究热点。创新生态系统理论是在创新系统理论的基础上，有选择性融入生态学的思想，将研究范围从“主体之间相互依赖”拓展到“主体与环境的相互作用”，以便解释创新过程和创新系统的发展规律<sup>[18]</sup>。基于创新生态系统理论开展的研究，往往站在更为宏观的视角上，关注系统内各种构成要素所契合的整体，各要素之间的联动以及在保持创新能力等方面的作用。创新生态系统理论的核心在于，它认为创新行为不是单个创新主体决策的结果，更多的是由多个主体在一个创新生态系统中相互合作、共同参与完成的结果<sup>[19]</sup>。因此在进行创新产业研究时不仅要关注创新主体自身的技术创新行为，还要同时考虑到同产业内其他主体与创新主体之间的有效协同创新、创新信息与成果共享、交流与互动等。

生物医药产业创新生态系统包含高等院校、科研院所、企业、各中介机构、政府等多个主体，各个创新主体之间以及系统与外部环境之间以协同创新为目的，不断进行着资金、信息、能量等的交流，是一个结构完整，协同高效，兼顾系统性和开放性的自组织演化系统，结构模型如图 2-1 所示<sup>[20]</sup>。基于该理论，本研究认为，一个好的生物医药产业创新生态系统，不仅需要实现各创新主体组织结构和创新行为的最优化，还应实现主体之间和主体与外部环境之间的最优化，构建可持续的生态化发展模式。因此在制定和优化罕见病创新药物产业宏观政策时，不仅需要协同好各个创新主体以及创新过程中的各环节，还需要考虑到创新过程中的科技服务中介体系支撑环境（信息交流平台、临床试验高地、资本支撑等），这符合生态系统理论整体性和系统性的观点。因此，创新生态系统理论对罕见病创新药物产业发展的研究有一定的契合性。

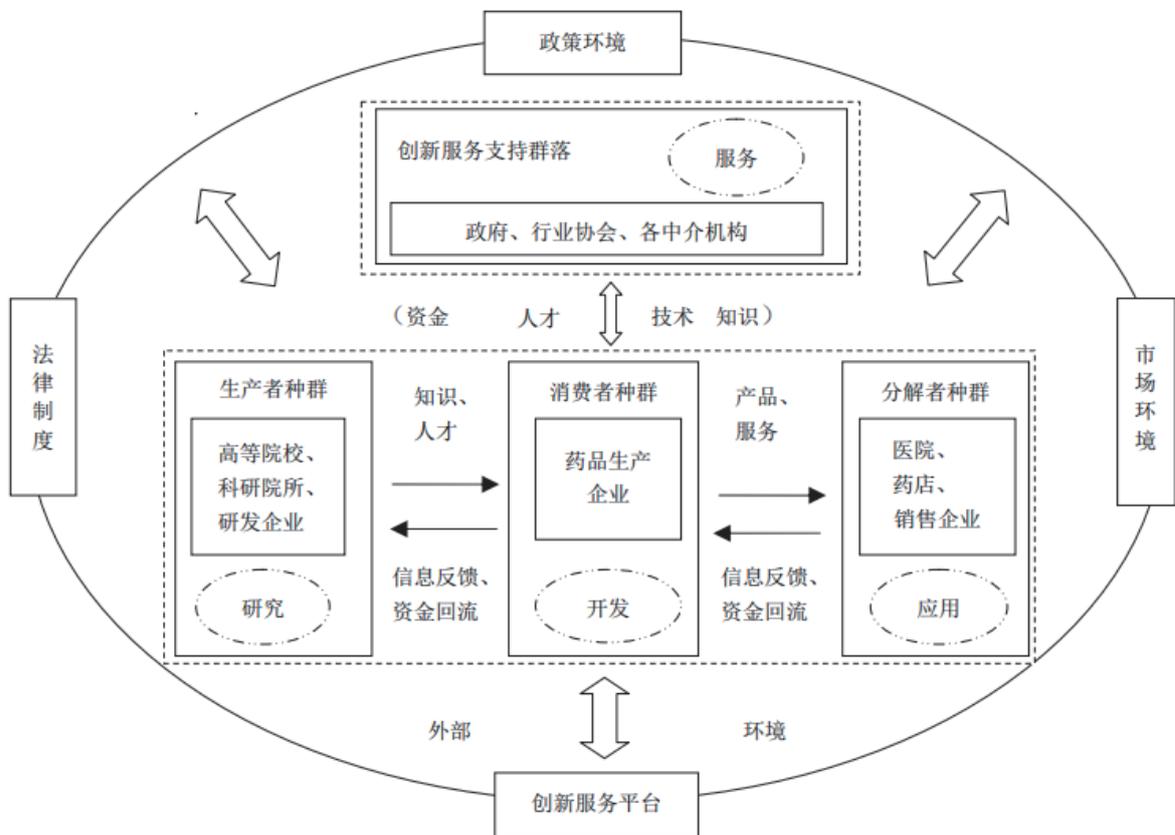


图 2-1 生物医药产业创新生态系统结构模型<sup>[20]</sup>

### 2.1.3 利益相关者理论

利益相关者理论由美国学者 Freeman 于 1984 年正式提出，是指企业经营管理者为综合平衡各个利益相关者的利益要求而进行的管理活动<sup>[21]</sup>。利益相关者是企业管理中的一个重要概念，它认为所有利益相关者都有参与企业决策的权利，企业不应单重视自身的利益，而应追求的是利益相关者的整体利益。最早将利益相关者概念引入政策评估领域的是瑞典的学者韦唐，因该理论综合考虑到了政策改革中各方的需求，并且重视各利益相关方的协调，现已被广泛应用于医药卫生政策评估中<sup>[22]</sup>。

关于利益相关者界定的问题上，学术界目前还存在争议。Freeman 的定义更具有代表性，他把利益相关者界定为“能够影响一个组织目标的实现，或者受到一个组织实现其目标过程影响的所有个体和群体”<sup>[23]</sup>。在医药卫生领域，大部分学者利用头脑风暴法、文献荟萃法、德尔菲法等来界定研究的利益相关者。总的来说，与医药政策有关的利益相关者主要有政府、医药企业、医疗机构、患者等。例如，学者曾祥英从政府、公立医院、医务人员、医药企业、患者五个方面进行取消药品加成的核心利益相关者分析<sup>[24]</sup>；谢金平等对国家集采政策涉及的主要利益相关者——政府部门、医药企业、医疗机构和患者的角色定位、利益诉求、相互关系等方面进行分析<sup>[25]</sup>；学者孙思萌等选取政府、企业、医保、医疗机构和患者作为利益相关者主体，结合政策工具两个维度分析我国罕见病医药保障政策研究<sup>[26]</sup>。关于利益相关者在政策过程中的地位，从分析人员的角度，利益相关者分析是收集、整理并呈现给决策者信息的过程，而从决策者的角度，则是利用相关者信息改进政策制定和实施的过程。利益相关者在政策过程的不同阶段有着不同的利益要求，分析人员要搜集这些利益信息，就需要对政策问题、政策走向、政策行动、政策结果和政策完成情况进行检索<sup>[27]</sup>。为此，可以设计调查问卷、组织专家研讨会、相关者的座谈会等来确保信息的有效性。同时，应将收集到的信息传递给决策者，以利于决策者根据相关者在政策过程不同阶段的不同利益要求采取相应的对策<sup>[28]</sup>。

一个政策的实施和落实必然需要通过多方利益者之间的相互协作，以达成目标任务<sup>[29]</sup>。任何一种良性制度的最终生成，不仅依赖于居上者的远见卓识与见微知著，同样需要其他群体，尤其是当事者的积极参与和理性对话<sup>[30]</sup>。在罕见病创新药物产业政策制定过程中，往往会与多方面的利益相关者产生关联，并且相关者之间的关系也是越来越错综复杂，如何协调各利益方，实现整个产业的良性发展，显得越来越重要。从方法论上讲，利益相关者理论既提供了一种分析方法，也提供了一种搜集有关人们对特定政策认知与态度资料的方法，有助于政府改进在这这方面的工作。从利益相关者角度出发评价政策的影响和合理性，倾听被政策影响和可以影响政策的社会成员的不同意见，通过权衡多方利益，提出各方都满意的政策，最大限度的回应公民诉求，使得政策制定更加科学、民主，顺应了行政民主的政府管理新趋势<sup>[31]</sup>。因此，本研究将利用利益相关者理论对罕见病创新药物研发政策进行研究，从各利益相关方的诉求及冲突出发，通过分析利益相关者可能产生的潜在影响，进而为政策的制定和优化提供参考。

### 2.1.4 药品全生命周期理论

生命周期理论由哈佛大学教授 Raymond Vernon 于 1966 年提出。生命周期理论主要是根据生物生命周期特点，将被研究对象按照生命过程划分为不同阶段，再针对不同阶段的具体特点采取科学精准的管理措施，用来解决在实际工作中存在的问题和困难<sup>[32]</sup>。在医药领域，药品全生命周期一般理解为从药品研发、上市前注册、上市后定价与报销、上市后使用、上市后再评价直至由于安全性等原因退市的整个过程<sup>[33]</sup>。本研究以生命周期理论为基础，根据罕见病创新药物的自身特点，将药品全生命周期划分为基础研究，临床前研究 / 试验，上市审评审批，生产流通和定价报销五个阶段。

## 2.2 罕见病药物政策相关研究

### 2.2.1 罕见病及罕见病药物政策概念界定

#### 2.2.1.1 罕见病及罕见病药物的内涵

罕见病通常指发病率“极低”的一组疾病<sup>[34]</sup>。目前世界上还没有被广泛接受的罕见病的统一标准。各个国家对罕见病的界定标准不一，如美国将罕见病界定为患病人数不超过 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<sup>[35]</sup>；欧盟将罕见病定义为发病率低于 0.5‰，导致人体衰弱甚至危及生命的疾病<sup>[36]</sup>；日本将罕见病界定为患病人数少于 5 万（发病率小于 0.04%）的严重疾病<sup>[37]</sup>；澳大利亚的定义是患病人数少于 2000 人（或发病人口比例为 1 / 1000）的疾病<sup>[38]</sup>；中国台湾地区则将罕见病定义为患病率在万分之一以下，经“罕见疾病及药物审议委员会”认定，或因特殊情况，经“卫生署”公告的疾病<sup>[39]</sup>。

由于历史原因，我国医药卫生事业相比于发达国家起步较晚，国家尚未从立法层面对罕见病作出统一界定，目前主要采取目录的形式进行管理。2018 年国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定了《第一批罕见病目录》，总计 121 种罕见病，包含血友病、白化病、帕金森以及渐冻人症等<sup>[40]</sup>。本研究所指罕见病，是指《第一批罕见病目录》里的 121 种罕见病。

用于预防、治疗、诊断罕见病的药物则称为**罕见病药物**，在国外也称之为孤儿药，**这类药物通常具有以下特征：**

**(1) 用药人群少：**由于罕见病发病率极低，诊断困难等特点，罕见病药物的消费者数量往往较少，市场空间小；

**(2) 研发风险高：**罕见病病种数量繁多，约占人类疾病的 10% 左右<sup>[41]</sup>，且基础研究不足，临床试验的设计和开展存在多种瓶颈问题，使罕见病药物的研发相较于常规的创新药物更具风险和难度；

**(3) 研发关注度、积极性低：**由于市场需求窄，研究难度大，市场回报具有不确定性等特点，罕见病药物就像孤儿一样未受关注、被忽视，企业、科研院所等对罕见病药物的研发积极性都较低。

#### 2.2.1.2 罕见病药物政策的内涵

在国外，罕见病药物政策被称为 ODP（Orphan Drug Policy），Richards D 把它定义为与罕见病药物的可及性和监管相关的任何“正式决定或行动计划”，其形式为关于药物的立法、监管或政策<sup>[42]</sup>。我国学者廖联明认为，罕见病药物政策是指国家为鼓励罕见病药物的研发，为上市、定价和报销提供帮助而制定的政策总和，包括罕见病药物法规、国家罕见疾病计划、罕见病药物认定、上市审评政策、研发激励政策和市场独占权等<sup>[43]</sup>。在世界范围内，罕见病患者面临着诊断难、治疗难、用药难的“三难”局面，罕见病患者权益难以得到保障。在这一系列困境背后，是市场与系统的双重失灵，因此，找回政府的责任定位，利用政策手段对罕见病创新药物产业策进行宏观调控具有一定的必要性。罕见病药物政策的分类可采用政策工具方法，将其分为供给型政策、环境型政策与需求型政策，如图 2-2 所示。

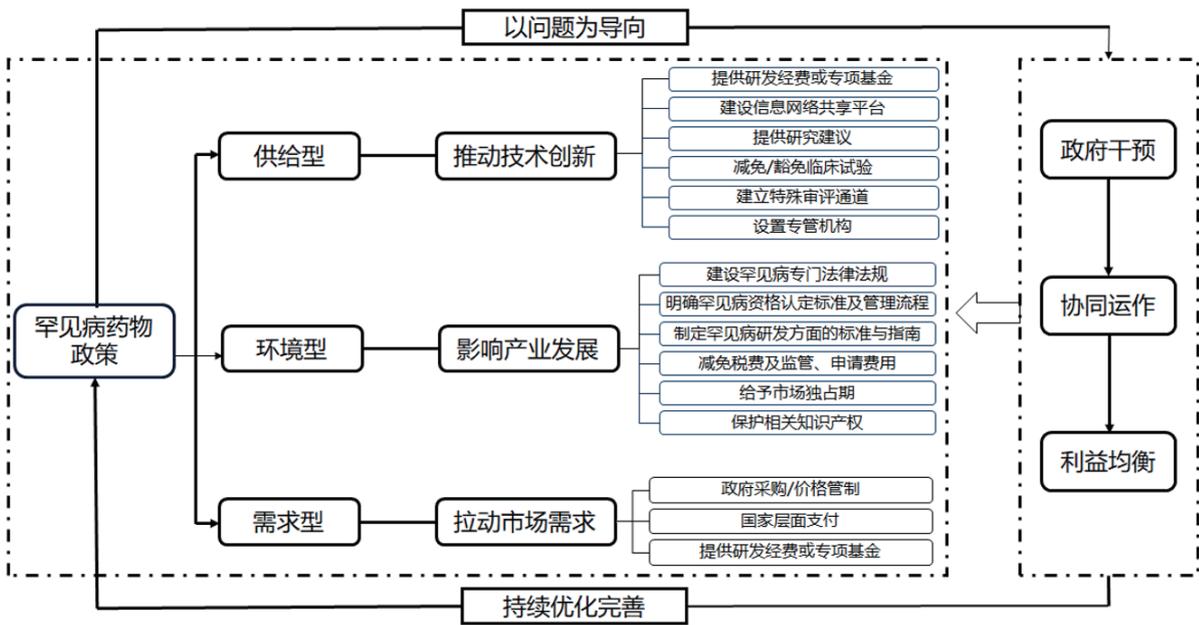


图 2-2 罕见病药物政策分类

本研究将罕见病药物政策界定为由政府制定的关于罕见病药物研发、生产、流通和价格等方面管理的指导性文件，将罕见病药物领域中的主要相关方囊括其中，并协调各方行动，平衡各方利益，进而促进罕见病药物创新发展、提高罕见病药物可及性的全方位政策。

### 2.2.2 罕见病药物供应保障的特点与难点

由于罕见病的发病率低、患者人数少，政府与社会各方可采集到的流行病信息与其他相关数据较为缺乏，继而导致一方面罕见病治疗药物的研发成本高、市场需求低，企业研发生产动力不足，药价过高；另一方面政府难以及时获取罕见病相关有效准确信息，政策落实效率低。本研究从罕见病药物全生命周期视角出发（图 2-3），通过文献研究的方法梳理出每个环节存在的特点与难点。



图 2-3 罕见病药物全生命周期

### (1) 基础研究的特点与难点：

**特点：**①罕见病病种数量庞大，发病原因复杂；②罕见病创新药物研发从基础研究到推向市场的周期长，并时常伴有许多不确定因素，研究人员需承担更多的风险；③罕见病研究起步晚，企业、医生、科研人员乃至全社会对其关注较低；

**难点：**①由于罕见病药物研发难度较大，市场空间较小等问题，研发型企业对罕见病的基础研究缺乏热情；②缺乏罕见病患者相关流行病学、临床表现、基因组学、治疗转归等数据；③缺乏完善有效的资金支持体系。

### (2) 临床前研究 / 试验的特点与难点：

**特点：**①罕见病单个病种的患者人数少，且居住分散，很多未被确诊；②患者具有病死率高、疾病类型复杂等特点；③患者常为儿童、孕妇等弱势群体。

**难点：**①药物临床试验开展极为困难，耗时很长、价格昂贵，甚至可能因为招募不到足够的受试者或人组的受试者存在大量诊断不确定等原因导致临床试验失败<sup>[44]</sup>；②临床试验设计难度大，存在终点难以确定、治疗效果存在很大的基因异质性等瓶颈问题，需要研究者提高自身能力，采用更加独特新颖的试验设计；③罕见病药物临床试验往往会涉及弱势群体，部分伴有精神障碍或意识障碍，他们自我保护的能力缺乏，临床试验在道德和法律上存在着风险<sup>[45]</sup>。

### (3) 上市审评审批的特点与难点：

**特点：**①罕见病药物研发的技术标准相对复杂，需要审评人员具有更高的专业性；②一般性的药物审批流程难以满足罕见病患者、企业的需求。

**难点：**①缺乏专业的审评队伍；②国外罕见病药物的引入通道存在障碍，患者面临“境外有药、境内无药”困境。

### (4) 生产流通的特点与难点：

**特点：**①罕见病药物的需求量难以预测，生产风险高；②要面临仓储要求高、损耗成本大、需求少易造成库存积压等诸多不良后果。

**难点：**①药企缺乏生产积极性，例如一些经典罕见病药物，由于用量少且价格低，普遍仍处于亏损或不盈利状态，市场常处于停产断供状态<sup>[46]</sup>。②医院和流通企业对罕见病药物的储备积极性不高，且因为政策限制难以灵活调拨。

### (5) 定价报销的特点与难点：

**特点：**①罕见病患者容易发生单笔大额医疗费用；②商业医疗保险存在拒保风险；

**难点：**①把罕见病纳入医保可能导致发生基金风险<sup>[47]</sup>；②现行的基本医保、大病保险、医疗救助三条保障线都有限额规定，不足以全部化解罕见病患者的高额医疗费用负担<sup>[48]</sup>。

综上所述，与常规创新药物相比，由于罕见病药物研发通常面临患者少、受试者招募和随访困难、临床试验数据匮乏、单个市场规模小等多重困难；在产业发展初期存在创新主体能力不足、创新动力不足、创新主体间互动较少等情况。其供应保障在药物全生命周期的每个环节都面临着难点，罕见病患者面临着无药可用、用不起药的医疗困境。从供给层面来说，医药企业对罕见病药物的研发、生产、流通积极性不足，罕见病患者“无药可用”；从需求层面来说，大多数罕见病药物价格昂贵，罕见病患者“用不起药”。因此，罕见病药物的供应保障成为了医疗卫生服务体系中典型的市场与系统“双重失灵”问题。此时，政府制定有效的罕见病药物政策，以“看得见的手”弥补市场不足，促进罕见病药物的供应保障水平就具有了一定的必要性。

### 2.2.3 我国罕见病药物政策及其研究进展

在知网 CNKI 中文数据库以“罕见病政策”为关键词进行检索，可得到有关罕见病政策相关论文的发表年度趋势图，如图 2-4 所示。可以看出，我国有关罕见病政策的研究在 2007 年以前基本处于“无人问津”的状态，平均每年只有 1 篇文献发表，这与我国的罕见病药物政策发展历程有关。从 2007 年开始，我国学者对罕见病药物政策的关注度开始上升，在 2015 年时，发表文献达 54 篇。从 2016 年开始，随着我国罕见病药物政策的不断出台，文献发表数量也逐年上升，可见近年来我国学术界对罕见病药物政策的关注度也越来越高。

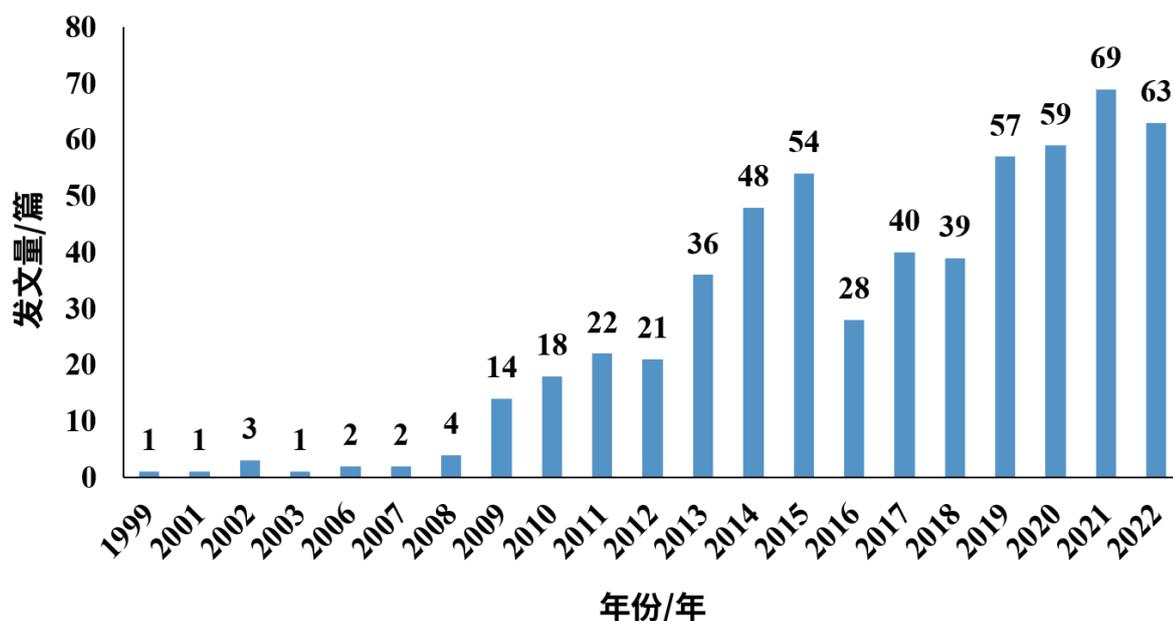


图 2-4 罕见病政策发文数量趋势图

结合文献主题词频率，可将我国罕见病药物政策的研究主题大致分为以下几个方面：

**一是聚焦于分析罕见病药物的医疗保障政策：**如徐志浩等重点对罕见病药物上市后保障的政策特点加以研究，认为如果罕见病药物能在支付路径上实现突破，必然吸引众多生物药巨头的投资热潮<sup>[49]</sup>；王子琪等主要归纳了我国四个典型地区的罕见病医疗保障模式，并提出可治病种优先进医保、探索罕见病医疗费用多方共付机制的优化路径<sup>[50]</sup>；

**二是结合我国罕见病药物的可及性现状来分析政策：**如王雪等梳理我国 2015-2020 年罕见病药物政策，分析政策的现有成效和罕见病药物可及性现状，提出我国第一步应解决从“无药可用”到“有药可医”的状况，第二步再解决如何让罕见病患者能负担得起治疗费用的问题<sup>[51]</sup>；

**三是研究国外典型国家的罕见病立法：**为我国提供经验借鉴，如马正等归纳了美国、日本、欧盟等国家和地区罕见病方面的立法、激励措施、保障政策等方面的政策设计和实践经验，建议我国结合实际情况，循序渐进，逐步建立系统的罕见病政策法规<sup>[52]</sup>；

**四是采用量化分析等方法对罕见病领域政策进行文本分析：**如牟燕、孙思萌等学者都利用了政策工具的方法对我国罕见病医药保障政策进行分析，发现相关政策工具的选择和使用存在一定失衡或缺失，环境型政策工具使用较多，需求型政策工具使用较少<sup>[53][54]</sup>。

综上所述，我国对罕见病药物政策的研究已十分广泛，并为罕见病创新药物产业的发展作出了贡献。但现有研究大多关注于罕见病药品全生命周期的后端，也就是支付保障问题，亦或是系统研究国外典型国家的罕见病药物政策，为我国探索建立罕见病药物政策提供经验借鉴，相比而言，对解决罕见病创新药物研发问题的关注度较少。因此，本研究从解决罕见病创新药物“可获得性”问题出发，聚焦于罕见病药品全生命周期前段，也就是基础研究、临床前研究/临床试验、上市审评审批环节，通过吸收总结多位学者的观点，并结合研究内容，对这三个环节的参与主体、任务、困难、政策需求进行明确（如表 2-1），从而通过制定和完善罕见病药物政策对罕见病创新药物产业链各环节进行宏观调控、协调各利益相关方参与协作并同时保障患者、企业、相关政府部门等相关各主体利益均衡。

表 2-1 罕见病创新药物发展政策需求

	基础研究	临床前 / 试验	新药审评审批上市
<b>参与主体</b>	政府部门 医药高校、科研机构 医疗机构 医药研发企业	政府部门 医疗机构 » 医药研发企业、CRO、CMO 公司 » 患者 / 患者组织	» 政府部门 » 医药研发企业
<b>任务</b>	制定罕见病的权威定义及罕见病的界定范围 » 提升罕见病认知及各类人员研究积极性 » 推动罕见病靶点、发病机制等基础研究	» 招募数量足够的罕见病患者入组 » 科学合理设计罕见病药物临床试验 » 保证临床试验安全、有效、合规进行	» 对罕见病药物临床试验数据进行综合评价 » 加快国内罕见病治疗创新药物上市速度 » 国外已上市罕见病治疗药物的引入
<b>难点</b>	» 罕见病研究起步晚，企业、医生、科研人员乃至全社会对其关注较低； » 罕见病药物市场小、研发难度高，风险大，研究投入产出经济获益低，企业缺少热情； » 缺乏罕见病患者相关流行病学、临床表现、基因组学、治疗转归等数据，基础研究困难。	» 临床试验缺乏足够数量的患者参与、增大了研发时间周期，加重企业和患者负担； » 对自然病程和发病机制缺乏了解，难以实施临床对照实验，终点指标难以确定； » 多数罕见病为遗传病，通常在儿童阶段发病，临床试验在道德和法律上存在着风险。	» 罕见病药物研发的技术标准相对复杂，临床审评存在挑战； » 一般性的药物审批流程难以满足罕见病患者、企业的需求； » 国外罕见病药物的引入通道存在障碍，患者面临“境外有药、境内无药”困境。
<b>政策需求</b>	» 加大资金投入：开展重大专项等科技项目促使医药高校、科研院所投入研究，推动罕见病科学理论或发现进展。 » 完善支持政策：给予罕见病研发企业资金、税费、定价、专利保护、市场独占权等支持，提高研发积极性。 » 提供信息支持：界定罕见病定义及范围；开展全国范围的罕见病流行病学调查、自然史研究并建立数据库；建立信息共享平台，推动罕见病知识在各个主体间转动以促进创新。 » 制定目标规划：对罕见病药物研发发展进行未来规划，开展专项课题 / 基金研究。 » 开展教育培训：加强罕见病研究及人才培养，对科研人员与医生进行罕见病相关知识培训；加强国际罕见病组织合作与交流。	» 加快临床试验速度：可以结合罕见病的特点、科学地简化临床试验程序与放宽标准要求，减少临床试验的成本。 » 提供技术指导：可以在罕见病药物临床试验设计、替代终点选择等方面，对医疗机构和企业进行技术指导。 » 保护患者权益：加强对医疗机构伦理委员会的建设，熟悉罕见病相关政策法规及罕见病研究特点，保护受试者权益。 » 增强积极性：对开展罕见病临床试验的企业各期临床试验资助，税收红利等；对开展罕见病临床试验的医院和医生给予绩效等激励。	» 提高技术审评效率：设立专门的罕见病药物审评机构、组建专业的罕见病药物审评队伍，专门负责审查罕见病药物的身份及上市申请；建立审评机构与申请人之间的沟通交流机制。 » 完善罕见病定义：对罕见病定义与管理进行修订和完善，帮助中国罕见病研发与保障事业的规范化、制度化、法制化发展。 » 增设快速通道：对罕见病药物予以优先审评、快速上市通道，对纳入优先审评审批范围的注册申请，审评、检查、审批等各环节优先配置资源。 » 加大国外药品引入：创新跨国巨头与国内药企合作模式，开展相关试点建设，支持更多罕见病创新药的引进。

## 2.3 罕见病创新药物产业发展政策框架

### 2.3.1 罕见病创新药物生态系统

创新生态系统的研究层次根据研究对象的不同，可划分为微观、中观、宏观三个视角，微观层次着重分析企业创新生态系统，中观层次着重分析产业和区域创新生态系统，而宏观层次着重分析国家创新生态系统。结合研究对象的特点，本研究将从宏观层面入手，构建国家罕见病创新药物生态系统。

我国罕见病创新药物产业的创新生态系统聚集了以下几种要素：（1）主体要素：政府、生物医药企业、临床机构、医院、高等院校及科研院所、患者组织等；（2）环境要素：市场、资源、政策、服务等。各要素通过能量流动、物质交换和信息传递，形成了互相作用、彼此依赖、协同发展的罕见病创新药物生态网络。因此，本研究从创新生态系统视角出发，构建了罕见病创新药物产业生态系统理论框架模型，如图 2-5 所示。在该模型的基础下，运用公开资料结合实际调研访谈，研究我国罕见病创新药物产业政策的现状。

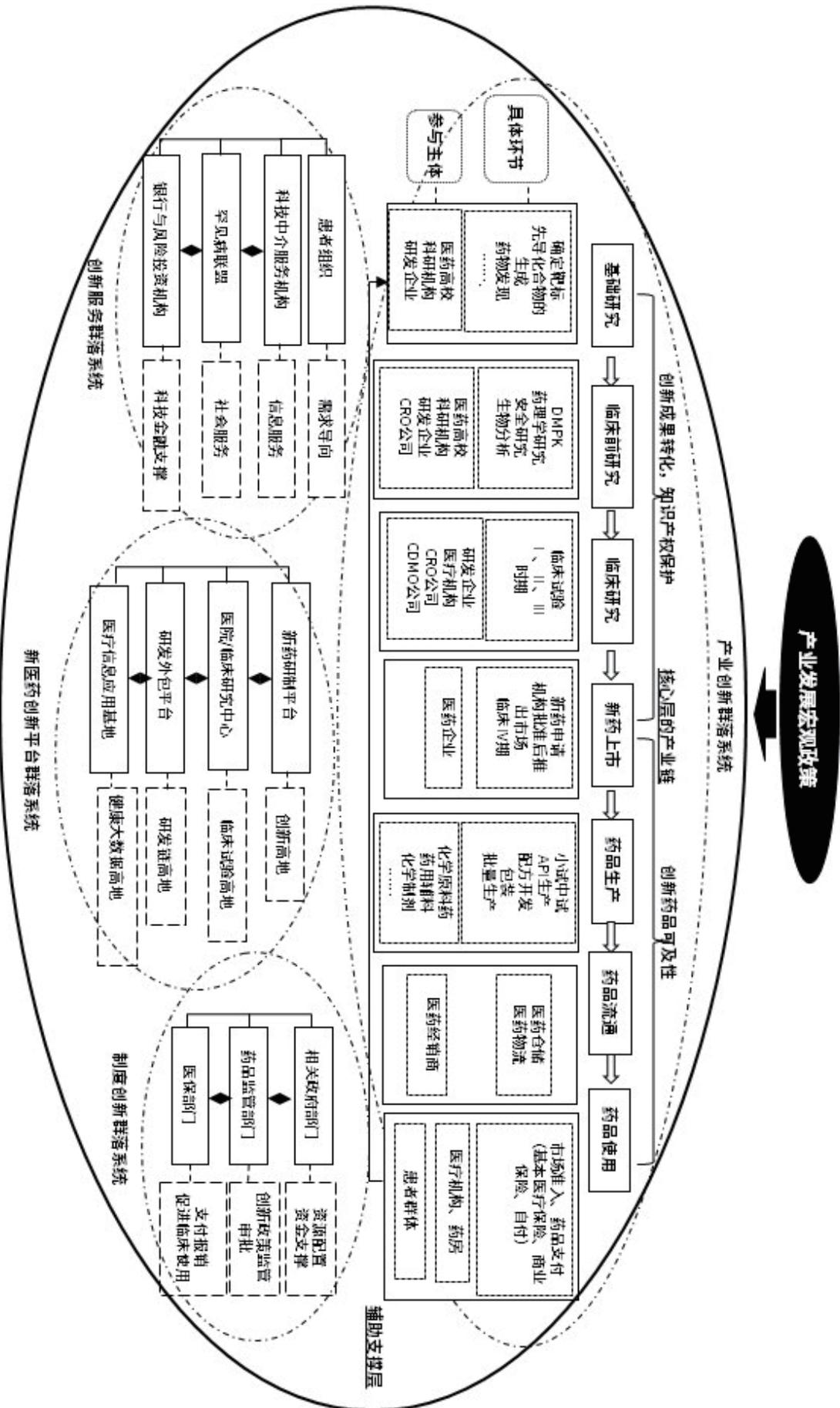


图 2-5 罕见病创新药物产业生态系统

### 2.3.2 罕见病创新药物可获得性政策分析框架

对于解决罕见病药物保障问题，建立健全罕见病保障机制，通常分为罕见病的药物供应保障以及支付保障两个方面。当前我们国家的罕见病药物研发与上市的数量与国际发达国家相比仍有不小的差距，创新药的产业发展能力仍需进一步加强，患者的罕见病创新药物可获得性还有待提高。罕见病创新药物用药患者少，研发风险高，研发积极性低，相较于常规的创新药物有着不同的特性，在整个产业中存在“市场失灵”和“系统失灵”的双失灵现象，需要政府以宏观为视角，微观为落脚点进行有效干预，从而促进罕见病创新药物产业的发展。因此，本研究构建出罕见病创新药物可获得性政策分析框架（图 2-6），重点关注罕见病创新药物全生命周期的前端，以提高我国罕见病药物自主创新能力以及加快境外药品引入为宏观出发点，同时结合微观措施，从基础研究、临床试验、上市审批各个关节的具体落脚点来推动创新成果转化以及激励国外上市罕见病药物在我国申报。

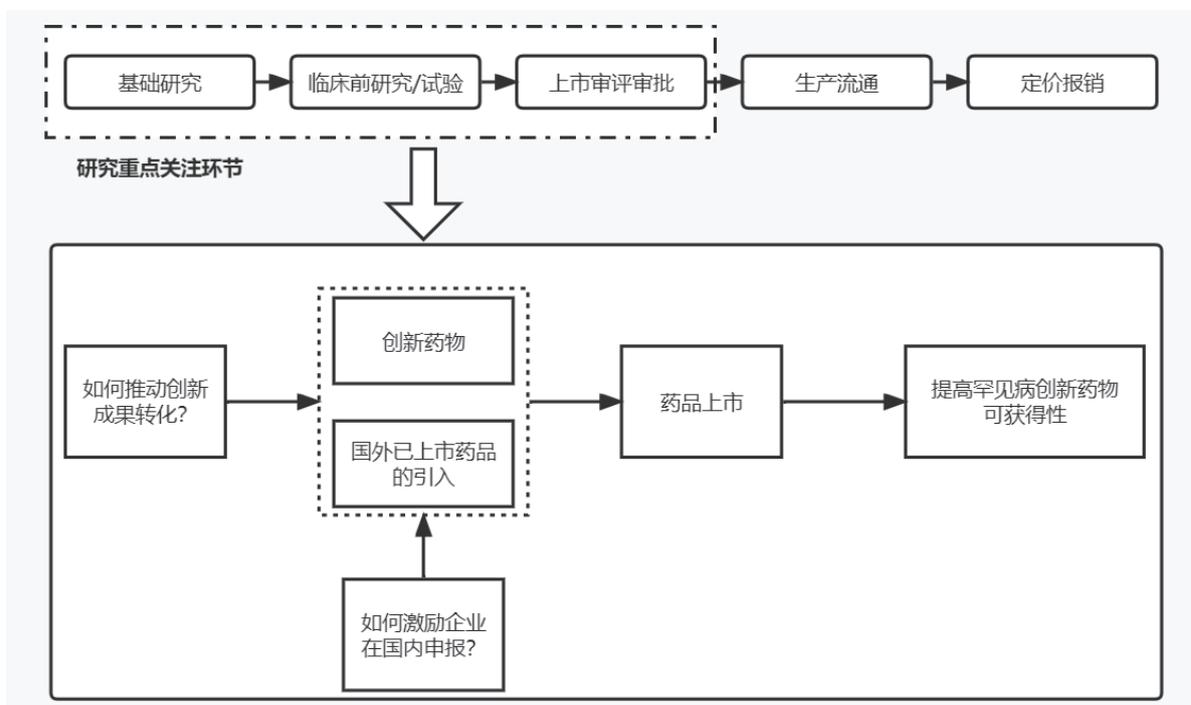


图 2-6 罕见病创新药物可获得性政策分析框架

### 2.3.3 罕见病创新药物研发利益相关者

罕见病创新药物产业研发环节涉及到政府、医药企业、医药高校及科研机构、临床试验机构和患者多个相关主体，其利益相关者模型如图 2-7 所示。（1）政府是罕见病创新药物产业政策的制定者，包括国务院、国家药监局、卫生健康委、财政部、科技部等政策制定部门，为医药企业提供政策支持、监督管理、技术指导等服务，同时也为高校和科研院所提供资金支持等服务，如设置专项基金等；（2）医药企业负责研发生产罕见病治疗用创新药物，是罕见病药物供应的源头；（3）医药高校和科研院所不生产制造罕见病药物，但可为罕见病创新药物的基础研究、临床前研究提供信息、技术支持等；（4）临床试验机构与医药企业一起合作开展罕见病药物临床试验，提供罕见病药物上市审评审批所需要的数据；（5）患者和患者组织则是罕见病创新药物政策最大的受益方，是罕见病创新药物的需求者，对推动整个罕见病创新药物产业的发展起着重要作用。

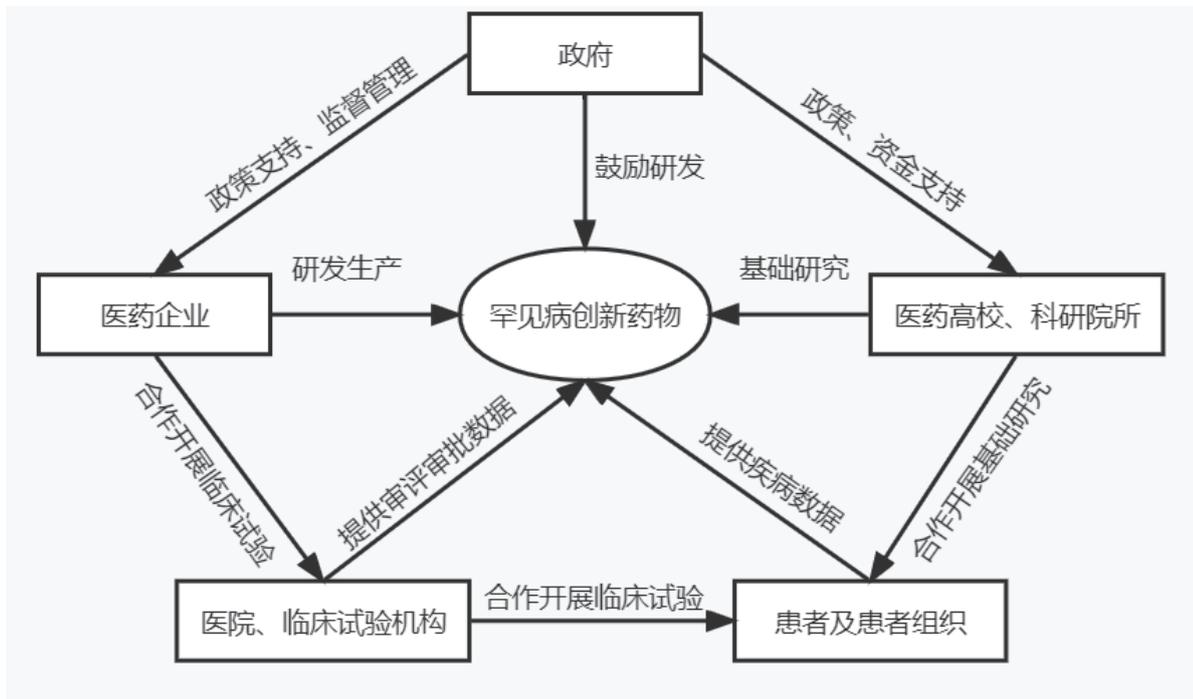


图 2-7 罕见病创新药物研发利益相关者模型

### 2.3.4 小结

良好的政策能够有效干预市场，实现资源的合理配置，促进罕见病创新药物产业的发展，惠及更多的罕见病患者。罕见病创新药物生态系统包含着政府、医药企业、医院、患者等多个主体，与外部环境之间以协同创新为目的，不断进行着资金、信息等的交流。一套良性政策制度的生成，需要各个环节不同参与方努力和协作，保障政府、医药企业、医院、患者等相关方各主体利益均衡。结合当前的经济和产业现状，需要多方努力，循序渐进，持续构建罕见病创新药物产业发展宏观政策。本研究基于创新生态系统和利益相关者理论，从药物全生命周期视角出发，聚焦于前端基础研究、临床前研究 / 试验、上市审评审批环节，侧重于提高罕见病创新药物的可获得性，围绕国内罕见病创新药物的研发和国外上市药品的引入问题开展研究。

## 第三章 我国罕见病药物政策发展评价

### 3.1 我国罕见病药物政策发展历程

#### 3.1.1 医药产业发展，罕见病领域开始起步（2007 年以前）

自 20 世纪 80 年代以来，主要用于罕见病的罕见病药物（Orphan drug）开发问题日益引起社会关注，美国、日本、和欧盟等一些发达国家和地区相继建立了罕见病法律体系，以促进本国或本地区的罕见病药物开发。我国医药产业发展起步晚、经济发展水平较低，卫生资源有限，早期在罕见病领域的探索相较于其他发达国家和地区也相对落后。为了加快我国高技术及其产业的发展，1986 年中共中央、国务院批准了《高技术研究发展计划（863 计划）纲要》，从此中国的高技术研究发展进入了一个新阶段。在 863 计划资助下，1986-2001 年间，我国的生物医药技术取得重大进展。在罕见病与罕见病药物研究领域，我国地中海贫血、杜氏肌营养不良症、苯丙酮尿症、血友病等遗传病的诊断新技术达到国际先进水平，并开始实用化<sup>[55]</sup>。

这一时期，我国聚焦于罕见病的政策不多，不过在一些法规和文件中对罕见病药物的研究与开发提供了政策优惠，特别是罕见病药物加快审评方面。原国家药品监督管理局在 1999 年颁发的《新药审批办法》第二十七条规定：属国内首家申报临床研究的新药、国内首家申报的对疑难危重疾病（如艾滋病、肿瘤、罕见病等）有治疗作用的新药，以及制备工艺确有独特之处的中药，应加快审评进度，及时审理。同年颁布的《进口药品管理办法》第十三条规定：对特殊病种的治疗药物，在中国尚没有其它替代药物的情况下，国家药品监督管理局可采取加快审批措施。这些政策的出台意味着我国开始意识到罕见病药物研发难、企业负担大，需要给予特殊的政策支持，国家要通过调控宏观政策来帮助罕见病产业的发展以及解决罕见病患者的用药保障问题。

1983-2007 年间美国上市的针对 315 种罕见病病种的罕见病药物约有 254 个，其中约有 130 个罕见病药物在我国上市（依据原国家食品药品监督管理局上市药品数据库数据统计），占美国获准上市罕见病药物总数的 51.8%。2002 年前美国已上市的罕见病药物重组人白细胞介素-2、重组人促红细胞生成素（EPO）、干扰素 a-1b（注射）、重组人生长激素（HGH）、重组人粒细胞集落刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在我国基本已能自给。2001-2007 年欧盟上市的 37 个罕见病药物中，我国上市 12 个，占欧盟获准上市罕见病药物总数的 32.4%。日本 1993-2003 年上市的 86 个罕见病药物中（针对 96 个罕见病症），我国上市 61 个，占日本上市罕见病药物总数的 72.6%<sup>[56]</sup>。虽然上市的罕见病药物数量不少，但由于此时我国对罕见病及罕见病药物尚无清晰的定义，是否在我国属于治疗罕见疾病，是否可以满足我国罕见病患者的需求等问题仍需进一步考量。

从整体上说，这一时期中国罕见病研究处于刚刚起步阶段，国内的罕见病药物管理制度几乎空白，对于罕见病药物的特殊政策倾斜仅存在于审批环节。我国的罕见病药物市场存在一些问题，比如罕见病和罕见病药物范围缺乏法定定义；国外已有的罕见病药物不易进口；罕见病药物的开发难度大，其中包括临床前实验周期长，临床样本数不够；罕见病药物生产遭遇“市场失灵”等等。其中最大的问题在于罕见病药物的开发缺乏动力<sup>[57]</sup>。

### 3.1.2 各方开始关注，罕见病发展初步探索（2007-2016年）

伴随着罕见病事业的发展，我国也出现了一系列罕见病患者无药可治或用药短缺的现象，许多罕见病患者的生命健康受到严重威胁。典型的案例是2007年7月，在首都北京，治疗血友病的凝血因子出现为期1个月的断货<sup>[58]</sup>。同时，在我国的其它一些地方也出现类似情况。罕见病药品问题开始引起了各方关注。与普通药品相比，罕见病由于发病率低，在市场机制的作用下，患者的健康需要与药品的有效供给之间存在更为严重的缺口，如果没有政府的干预，罕见病患者出现缺医少药的现象是必然的。

为了加速罕见病药品上市，进一步落实罕见病药品快速审评上市的程序及要求。2007年原国家食品药品监督管理局出台了《药品注册管理办法》：“对治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病具有明显临床治疗优势的新药实行特殊审批”，该办法明确将罕见病药品列入特殊审评范围，提出可在申请研究时减免或减少临床病例数。此后，国务院和国家药品监督管理局出台了系列有关加快罕见病药物审评审批的政策法规。2016年2月26日原国家食药监局颁布了根据2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》制订的《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》，提出了优先审评审批的范围、程序和工作要求，罕见病治疗用药作为具有明显临床优势的药品被纳入了可申请优先审评审批的范围内，这将有助于加快罕见病药物的上市速度。

我国没有明确的罕见病的定义，缺乏统一的罕见病界定标准，不利于我国罕见病事业规范化、制度化及法制化建设，因此我国在罕见病界定方面也开始了摸索。2010年5月，中华医学会医学遗传学分会召开了“中国罕见病定义专家研讨会”，邀请了中华医学会医学遗传学分会专家以及罕见病研究领域的资深权威临床专家，对中国罕见病定义达成以下共识：患病率 $<1/500000$ ，或新生儿发病率 $<1/10000$ 的疾病可以称为中国的罕见病<sup>[59]</sup>（简称2010定义），但是2010定义的标准制定较严<sup>[60]</sup>。2016年1月4日，卫计委成立罕见病诊疗与保障专家委员会，该委员会负责研究提出符合我国国情的罕见病定义和病种范围，组织制定罕见病防治有关的技术规范和临床路径，对罕见病的预防、筛查、诊疗、用药、康复及保障等工作提出建议，在建立罕见病定义这条路上迈出重要一步<sup>[61]</sup>。科技部在组织实施国家科技计划时，以我国常见、高发的重大疾病及若干流行率较高的罕见病为切入点，立项支持罕见病精准医学研究，其中就包括由北京协和医院领衔的罕见病临床队列研究项目。该项目于2016年9月正式启动。充分利用我国人口的独特资源优势，将罕见病人口资源转化为科研资源，推动中国罕见病的科研创新，促进中国罕见病诊疗水平的不断提升<sup>[62]</sup>。

在这一时期，我国对于罕见病研究尚处在初步探索阶段，建立了罕见病快速审评机制，为罕见病药品快速上市提供了快速通道；同时国家也开始关注罕见病诊疗及用药保障，在罕见病定义及界定罕见病精准医学、罕见病科研创新方面等做出了大量工作，表现出我们国家对罕见病事业发展的高度重视。但是由于我国罕见病发展起步晚，人口多、地域差异性大，罕见病相关流行病学信息还有待完善，药品研发激励措施也需要依据我国当前的罕见病产业发展状态来针对设计，界定罕见病定义及种类、完善药品研发激励措施、设计配套的法规体系、加快罕见病药品市场准入、提高罕见病药品可及性、加强患者用药保障是我国罕见病事业发展亟待解决的问题。

### 3.1.3 多方政策驱动，罕见病事业快速发展（2017- 至今）

在过去的几年里，社会对罕见病问题的关注程度越来越高，我国政府相继推出了多项政策，逐步建立起罕见病药品的快速审评通道以及罕见病诊疗保障体系。但罕见病医药产业发展仍存在着政府和市场“双重失灵”的困境，罕见病群体面临着在诊疗、用药可及和可支付上的难题，为鼓励罕见病药物的引进、研发和生产，国家药品监督管理局出台了一系列政策，加快罕见病药物的注册审评审批，支持罕见病药物研发。财政部实施罕见病药物税收优惠政策，鼓励罕见病药物的上市和进口，降低罕见病药品生产和流通成本。国家卫生健康委从罕见病目录、诊疗协作网、诊疗指南、信息登记等方面，提出一揽子措施，确保罕见病诊疗的规范化，促进全国范围内罕见病诊疗能力的提升。国家医疗保障局通过国家医保目录的调整，将越来越多的罕见病药物纳入到基本医疗保险中，还通过谈判降低了部分罕见病药物的价格，进一步减轻了罕见病患者用药的经济负担，提高患者用药的可及性。这一阶段取得的成效可以概括为以下几个方面的内容：

#### （一）加速新药审评审批、配套研发激励政策，让患者有药可用

**罕见病药物创新研发方面：**（1）**基础研究：**开展罕见病相关重大科研项目及设立专项资金，围绕罕见病等健康问题和健康产业发展需求，加强前沿基础研究，关键技术研发、成果转化、医药产品开发和适宜技术推广；（2）**临床试验：**罕见病药品 / 医疗器械申请人可提出减免临床试验的申请，并有条件接受境外临床试验数据；对申请人自行取得的罕见病治疗药品临床试验数据给予 6 年的数据保护期，并颁布《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》指导制药行业开展罕见病药物临床试验；（3）**上市审评：**不断完善罕见病药品审评审批通道，并在 2020 年修订的《药品注册管理办法》中将罕见病创新药物纳入快速审评审批通道，审评时限为 130 日，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 日。并鼓励运用真实世界数据支持罕见病药物评价方法的研究，大大加快了罕见病创新药物的审评审批速度。

**罕见病药物进口引入方面：**2018 年 11 月，国家药品监督管理局会同卫生健康委遴选并发布了《临床急需境外新药名单（第一批）》，共计 40 个品种，其中包括 19 个罕见病治疗药物<sup>[63]</sup>，涉及《第一批罕见病目录》中的 12 种罕见病。2019 年 5 月，国家药品监督管理局又公布了《临床急需境外新药名单（第二批）》，共计 26 个品种，其中包括 17 个罕见病药物<sup>[64]</sup>，涉及《第一批罕见病目录》中的 13 种罕见病。2020 年 10 月 29 日，国家药品监督管理局公布《临床急需境外新药名单（第三批）》，在第三批名单的 7 款药品中，有 2 款为罕见病用药<sup>[65]</sup>。

同时还有社会广泛关注的“救命药”—氯巴占，2022 年 6 月，国家卫生健康委、国家药监局依照《中华人民共和国药品管理法》相关规定，联合印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》，以满足临床用药急需。9 月 20 日，宜昌人福药业有限责任公司研发的国产氯巴占片正式获批上市，成为国内首个氯巴占仿制药；11 月 2 日，人福医药发布公告，控股子公司宜昌人福药业的氯巴占口服混悬液获批临床试验，用于 2 岁及以上 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）患者癫痫发作的联合治疗<sup>[66]</sup>。氯巴占的上市彰显了我国政府加速引进临床急需的罕见病救命药的决心和执行力。此外，财政部实施了罕见病药物税收优惠政策，2019 年，我国对首批 21 个品种的罕见病药品按照简易办法依照 3% 征收率计算缴纳增值税；2020 年与 2022 年国家发布第二批与第三批抗癌药品和罕见病药品清单，鼓励制药产业引入和研发，降低罕见病药品生产和流通成本。

根据沙利文公司携手北京病痛挑战公益基金会正式发布的《2022 中国罕见病行业趋势观察报告》显示：基于《第一批罕见病目录》中的 121 种罕见病，86 种罕见病在全球有治疗药物，其中 77 种罕见病在中国有治疗药物，9 种罕见病面临“境外有药，境内无药”的窘境。在中国明确注明罕见病适应症的药物有 87 种，涉及 43 种罕见病，对比之前在很多罕见病疾病领域几乎无药可用的局面，我国在提高药品可及性方面取得了突破性的成果。



图 3-1 我国罕见病治疗药物现状<sup>[67]</sup>

注：“全球有药”指在美国、欧盟或日本针对该疾病适应症有药物获批上市

## （二）确立罕见病目录、搭建诊疗协作网络、推广疾病筛查和诊疗规范

2018 年 5 月，国家卫生健康委员会五部门联合公布《第一批罕见病目录》，收录了 121 种罕见病。这是中国政府首次以疾病目录的形式界定罕见病，为我们在公共领域讨论罕见病提供了边界，使得我国成为世界上第一个在罕见病领域采用疾病目录管理方式的国家，是用中国办法解决中国问题的创新之举。

2019 年 2 月，国家卫生健康委（以下简称“国家卫健委”）印发了《关于建立全国罕见病诊疗协作网的通知》（国卫办医函〔2019〕157 号），在全国遴选了 324 家医院作为协作网医院，并要求协作网医院及时将罕见病用药纳入医院处方集和基本用药供应目录。全国罕见病诊疗协作网的建立，标志着罕见病诊疗协作机制开始建立，也为各地罕见病患者的就医渠道提供了参考。2020 年 2 月，全国罕见病诊疗协作网办公室正式成立，进一步加强了罕见病诊疗协作网的组织管理（《国家卫生健康委办公厅关于设立全国罕见病诊疗协作网办公室的通知》（国卫办医函〔2020〕2 号））。

在明确了当前我国罕见病重点管理的边界，建立了相关诊疗网络后，为协调协作网中各家医院信息共享，举头共进，国家卫生健康委还组织开发了全国罕见病诊疗服务信息系统。2019 年 10 月，《国家卫生健康委办公厅关于开展罕见病病例诊疗信息登记工作的通知》（国卫办医函〔2019〕775 号）出台，要求各省级卫生健康行政部门及协作网成员医院进行罕见病病例诊疗信息登记，并对登记病种、诊断依据、登记方式、时限、流程等做了具体规定，为完整、标准的罕见病病例数据收集提供政策依据和系统载体。此外，国家卫生健康委不断健全新生儿疾病筛查网络，对包括罕见病在内的新生儿出生缺陷进行筛查。目前，已做到全国新生儿出生缺陷筛查中心省级全覆盖，对预防罕见病等出生缺陷起到重要作用<sup>[68]</sup>。

### （三）国家医保目录调整持续关注罕见病用药，让患者用得起药

近几年，国家医保谈判高度关注罕见病药品，罕见病产品不断被纳入。2017年，国家医保药品目录调整后，将血友病、特发性肺纤维化、肌萎缩侧索硬化症等罕见病的治疗用药纳入目录范围，并通过谈判准入的方式将治疗多发性硬化症的重组人干扰素 $\beta$ -1b、治疗血友病的重组人凝血因子VIIa纳入，同时大幅降低了药品价格<sup>[69]</sup>。2019年11月，国家医保目录谈判结果公布，有3种罕见病药物被直接增补到乙类目录中，有6种罕见病药物通过国家谈判的方式被纳入乙类目录管理，有2种罕见病药物成功续签乙类目录，共涉及7种罕见病。截止当年，创造了罕见病药物进入每年医保的最高数量<sup>[70]</sup>。在2021年公布的国家医保药品目录中，同样新增罕见病用药7种，医保目录中总共有58种罕见病药物，纳入医保的罕见病数量占所有上市的罕见病药物的比例已达到三分之二。

总的来说，近5年我国罕见病事业经历了快速发展的过程，保障体系的架构初见雏形，在各方面已逐见成效。但建立和完善整个罕见病药物研发保障体系，让更多的罕见病患者有药可用、用得起药，仍需要政府、社会、个人等多方面的共同努力。如何持续调整并优化政策升级，提高国内企业自主研发积极性、加快境外上市罕见病药物引入仍是亟待解决的问题。虽然当前目录中121种罕见病目前已有77种罕见病在国内有治疗药物，但这些治疗药物目前大部分还依赖于国外进口，根据2021年5月BCG发布的《罕见病产业报告—产业发展篇》显示<sup>[71]</sup>，中国已上市的罕见病产品，主要由外资药企将全球管线直接引进中国。通过梳理自2018年罕见病目录发布后上市的罕见病药物（如表3-1）可以发现，上市的罕见病药物主要针对的罕见病种类有19个，其中治疗血友病、粘多糖贮积症以及多发性硬化的药物最多。从制造商的来源来看，大部分上市的药物均来自国外制药企业，国内本土制药企业只有百济神州、兆科药业、北海康城、汉光药业等少数几家。如何激励本土罕见病药物企业研发热情，科学有效地制定和完善激励政策还有待进一步研究。

表 3- 1 2018 年罕见病目录后上市的罕见病药物

目录编号	罕见病	药物名称	批准时间	制造商
4	肌萎缩侧索硬化	依达拉奉氯化	2019	田边三菱
8	非典型溶血性尿毒症	依库珠单抗	2018	Alexion
16	Castieman 病	司妥昔单抗	2021	百济神州
27	法布雷病	阿加糖酶 a	2020	武田
27	法布雷病	阿加糖酶 β	2019	赛诺菲
31	戈谢病	维拉苷酶 a(I 型)	2021	武田
36	血友病	人凝血因子 IX	2020	泰邦生物
36	血友病	艾美赛珠单抗	2021	罗氏
36	血友病	艾诺凝血素 a	2021	赛诺菲
38	遗传性血管性水肿	拉那利尤单抗	2020	武田
38	遗传性血管性水肿	艾替班特	2021	武田
46	纯合子家族性高胆固醇血症	依洛尤单抗	2018	安进
47	亨廷顿舞蹈病	氩丁苯那嗪	2020	梯瓦
51	低磷性佝偻病	布罗索尤单抗	2021	协和麒麟
52	特发性心肌病	氯苯唑酸葡胺	2020	辉瑞
54	特发性肺动脉高压	枸橼酸西地那非	2020	辉瑞
54	特发性肺动脉高压	曲前列尼尔	2020	兆科药业
73	黏多糖贮积症 (I 型)	拉罗尼酶	2020	赛诺菲

73	黏多糖贮积症 (II 型)	艾度硫酸酯酶 β	2020	北海康成
73	黏多糖贮积症 (IVa 型)	依洛硫酸酯酶 a	2019	BioMarin
76	多发性硬化	特立氟胺	2018	赛诺菲
76	多发性硬化	芬戈莫德	2019	诺华
76	多发性硬化	氨吡啶	2021	渤健
76	多发性硬化	富马酸二甲酯	2021	渤健
76	多发性硬化	奥法妥木单抗	2021	诺华
81	视神经脊髓炎	萨特利珠单抗	2021	罗氏
88	阵发性睡眠性血红蛋白尿	依库珠单抗	2018	Alexion
110	脊髓性肌萎缩症	诺西那生钠	2019	渤健
110	脊髓性肌萎缩症	利司扑兰	2021	罗氏
112	系统性硬化症	尼达尼布	2020	勃林格殷格翰
115	原发性酪氨酸血症	尼替西农	2021	汉光药业

同时在罕见病医保纳入方面，截至 2022 年 7 月，仍有 18 种疾病涉及的 20 中治疗药物未纳入医保<sup>[72]</sup>，其中包括 9 种年治疗费用超 50 万的高值药（如表 3-2）。虽然这些药物已在国内上市，但由于高昂的治疗费用，缺乏医疗保障，患者依然面临“无药可用”的困境<sup>[69]</sup>。除了发挥医保的医疗救助兜底功能外，还需加强与慈善组织的合作，引导慈善组织、慈善力量在罕见病等特定领域发挥作用。在此基础上，进一步健全多层次医保体系，大力推动发展商业健康保险，充分发挥商业保险风险管理和保障功能的作用，多层次提高参保患者医疗保障水平。

表 3- 2 9 款未纳入医保的高值罕见病药物

药物名称	罕见病适应症	获批时间	年治疗费用（万元）
依洛硫酸酯酶 α	黏多糖贮积症 IVa 型	2019.05	成人 229；儿童 112
拉罗尼酶	黏多糖贮积症 I 型	2020.06	成人 537；儿童 176
艾度硫酸酯酶 β	黏多糖贮积症 II 型	2020.09	成人 311；儿童 104
伊米苷酶		2008.11	成人 202；儿童 101
维拉苷酶 α	戈谢病	2021	价格尚未披露，按照国家医保局 12 个参考国家或地区最低终端价格进行计算，年均治疗费用超过 50 万
阿糖苷酶 α	糖原累积病 II 型	2015.1	成人 169；儿童 74
依库珠单抗	非典型溶血性尿毒症	2018.09	成人 278；儿童 70
依库珠单抗	阵发性睡眠性血红蛋白尿	2018.09	成人 209；儿童 70
布罗索尤单抗	低磷性佝偻病	2021.01	成人 144；儿童 62
尼替西农	原发性酪氨酸血症	2021.06	成人 164；儿童 55

2022 年来，“十四五”各部委专项规划陆续出台。2022 年 1 月 27 日，国务院发布《关于印发“十四五”市场监管现代化规划的通知》（国发[2021]30 号），通知中提出要加快临床急需和罕见病治疗药品、医疗器械的审评审批。2022 年 1 月 30 日，工信部等九部门联合发布《关于印发“十四五”医药工业发展规划的通知》，提出要重点发展针对罕见病治疗需求的具有新靶点、新机制的化学新药，要增强罕见病药的保障能力。并且提出了要动态调整《罕见病目录》，从审评审批、专利期延长等方面研究制定罕见病药物开发激励政策，落实税费优惠政策，落实研发费用加计扣除和罕见病药品增值税简易增收等扶持政策，鼓励企业加快相关品种的开发。2022 年 5 月 9 日，国家药监局发布了《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）》首次提出“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”。这些规划的提出都表明我国建立一个综合性的罕见病药品研发诊疗保障体系的决心和态度。

总的来说我国罕见病事业近年来发展飞速，取得了许多突破性的成果。不管是在配套激励措施促进罕见病药品研发及快速上市来提高罕见病药品可及性方面，还是在建立罕见病药品目录、强化罕见病诊疗能力以及对罕见病药品进行科学评估以纳入医保等加强患者诊疗保障方面。但是我国当前罕见病产业发展生态仍存在政策呈现碎片化、各利益相关方缺乏一定的协同性、国内自主研发能力还仍需提高、激励措施有待进一步完善、药品的准入诊疗支付还存在壁垒一系列问题。因此未来政策仍需重视罕见病产业生态系统创新环境的培育，从供给端保障患者“有药可用”，从支付端助力保障患者“用得起药”。

## 3.2 基于政策工具的我国罕见病产业政策文本分析

为了更加科学地对我国罕见病产业政策进行系统化研究，初步了解我国罕见病产业政策有何特点，存在什么问题，以及怎样进一步完善政策以促进罕见病创新药物产业的发展，本研究对我国罕见病产业政策的政策文本进行了系统梳理和研究，丰富政策研究的理论视角。

### 3.2.1 分析框架与资料来源

#### 3.2.1.1 构建分析框架

政策工具是指政府及其相关部门为达成某一政策目标而采取的一系列措施、手段和方法的集合，其实施主体是政府及其相关部门，客体是政策目标或结果，这两个构成要素缺一不可。公共政策的制定与颁布需要将政策制定者、政策目标和政策措施等要素内化于政策之中，只有科学构建政策文本，保证前后政策的系统性与不同部门或层级间政策的互补性，形成政策合力，才能发挥出理想的政策效应 [73]。而罕见病药物在其研发、生产、流通、使用过程中存在的障碍以及考量因素诸多，需要多方部门共同参与、合力协作。因此，本研究从政策主体、政策工具和政策目标三个不同维度（如图 3-2），以不同视角对我国罕见病产业政策进行研究，然后以政策工具为纽带，进一步进行政策主体—工具、政策工具—目标的交互分析，最后根据显示结果对我国罕见病产业政策进行评价。

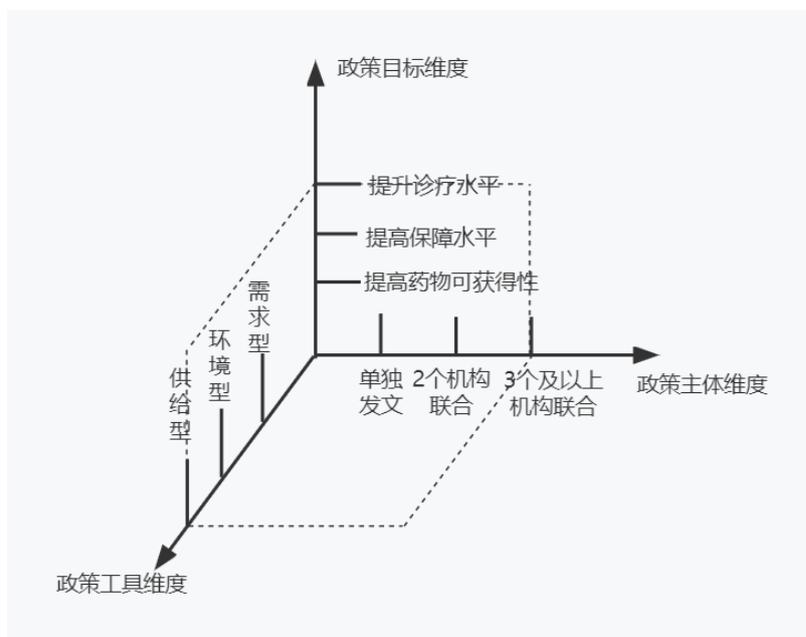


图 3-2 政策三维分析框架

#### (1) 政策主体维度

49 条政策中发文主体主要有国务院、国家药品监督管理局、国家卫健委等，具体情况详见附件 1。

## (2) 政策工具维度

本研究参照 Zegveld 和 Rothwell 的分类方法，将政策工具分为供给型、环境型和需求型。通过借鉴牟燕、孙思萌等学者在对我国罕见病产业政策开展研究时政策工具的使用情况与分类标准，建立本项政策工具研究的分类和解释框架，具体见表 3-3。

表 3-3 政策工具分类与解释

类型	名称	含义
供给型	资金投入	政府直接对罕见病患者诊疗、用药和保障提供财力支持，如提供研发经费、设立专项资金等
	信息支持	政府通过建设信息网络、数字资源平台等信息基础设施，为罕见病患者诊疗、用药和保障提供信息技术服务
	教育培训	政府根据罕见病患者诊疗、用药和保障的需求，成立专业队伍，开展教育培训、人才培养、技术指导、学科建设等
	基础设施建设	政府建立和完善设施和组织建设，为罕见病患者诊疗、用药和保障提供必要的资源和服务
	优先审评审批	罕用药的优先审评审批是公共服务的重要组成部分，政府通过在药物审评审批流程中给予罕用药优先权，以推动罕用药的研发与仿制、注册申请等
	目标规划	对罕见病诊疗、用药及保障的未来发展做出总体规划
环境型	策略性措施	政府基于协助罕见病患者诊疗、用药和保障水平的提升制定各项策略性措施，如鼓励创新、鼓励技术引进等
	法规管制	政府通过设定法律法规、部门规章、工作办法等强制性措施来加强罕见病诊疗、药品及相关服务的监督管理
	税收优惠	政府对从事罕用药研发的企业和个人给予各项赋税上的减免
	标准规范	政府制定与罕见病药品研发、诊疗和保障等方面有关的标准和规范
需求型	知识产权保护	加强对罕见病相关知识产权的保护与激励
	考核评估	加强对罕见病药品研发、诊疗和保障等工作的考核评估
	政府采购	政府或委托其他组织利用经济手段降低罕见病药物采购成本，提升罕见病药物的配送效率
	贸易管制	政府通过对罕用药进出口实行各项管制或鼓励
	医保支付	政府通过医保支付来促进罕见病药品和服务的利用
国际交流与合作	与其他国家和地区开展罕见病相关学术交流，加快境外罕见病药品引入	

### (3) 政策目标维度

政策目标是国家运用政策工具所想要实现的目的。本研究将政策目标概括为提高药物可获得性、提高保障水平和提升诊疗水平三个方面。

#### 3.2.1.2 资料来源

从上文政策发展历程梳理看出，我国从 2007 年起开始对罕见病产业政策进行探索，虽在 1999 年的《新药审批办法》里也提到了罕见病，但发文时间较为久远，且 1999-2007 这 8 年间未出台过与罕见病产业有关的政策文件，故不纳入政策文本分析。因此，本研究选择 2007-2022 年国家层面发布的罕见病产业政策进行分析研究，政策文本的收集首先利用药渡政策数据库，以“罕见病”为关键词进行全文检索；其次，为确保样本选取的准确性和全面性，通过登陆罕见病信息网、各政府部门官网、相关文献资料、百度谷歌等相关网站搜集与罕见病产业政策相关的文件作为补充，政策收集时间截止到 2022 年 5 月 31 日。通过进一步阅读政策的背景、时间、发文机构、文件内容等并进行整理，共收集到与研究相关的文件 49 份，详见附件 1。

本研究首先从政策时间和数量、全生命周期分布情况等方面对我国罕见病产业政策总体情况进行统计分析，再利用内容分析法，构建政策主体—政策工具—政策目标的三维分析框架，进一步量化分析我国的罕见病产业政策。

### 3.2.2 政策文本内容分析

#### 3.2.2.1 政策文本发文量分析

我国国家层面罕见病产业政策在 2007 年—2022 年之间累计发布 49 项政策，且政策发文集中于 2016 年之后，占发文总数的 83.7%。符合我国药品创新发展以及创新药审评审批制度改革理念，可见在我国新药研发正从仿制迈向创新时期，以及国家各部门对罕见病创新药物发展的重视。

2018 年之前，我国仅在相关医药政策文件中个别提及罕见病用药等问题。罕见病界定标准不明确导致我国罕见病患者分布难以统计，从而无法启动流行病学研究，相应的罕见病防治工作的开展缺失基础。2018 年《第一批罕见病目录》的出台，以目录清单的形式界定了罕见病，让社会各界对罕见病有了更清晰的界定，此后罕见病成为监管部门重点关注领域，罕见病的诊疗、药品审评审批、医保等各类政策密集推出。

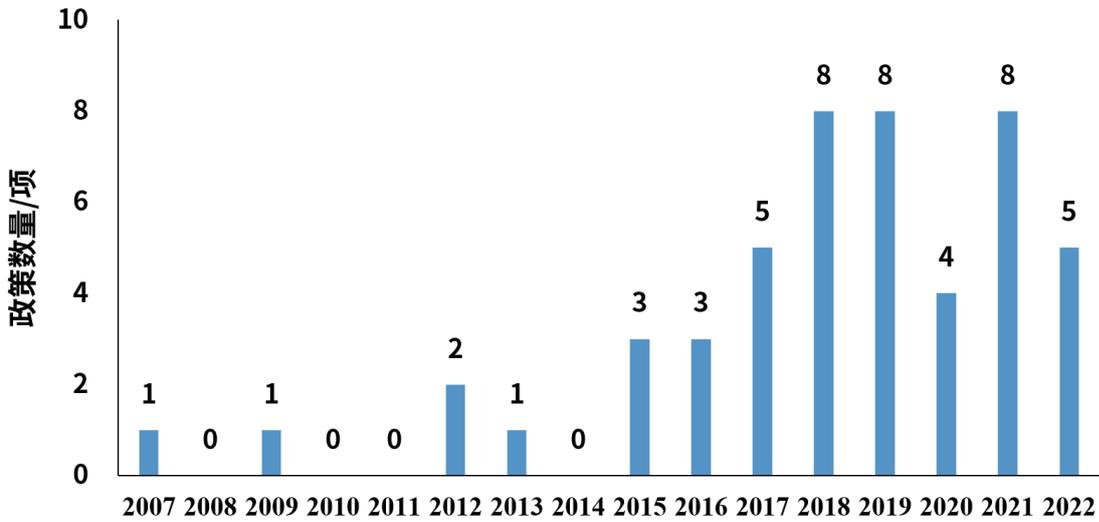


图 3-3 我国罕见病产业政策发布情况

### 3.2.2.2 政策在药品生命周期各环节的分布

总体来看，我国已发布的政策主要从鼓励罕见病药物注册审评审批、药物研发、罕见病患者诊疗三个方面提升罕见病药品可及性。此外，药品的价格、是否报销及报销的具体政策等也直接影响患者用药可及性。为了减轻罕见病患者用药的负担，国家也出台了 3 项不同层次的保障措施，以解决罕见病药品的可支付性问题。与此同时，罕见病药物经常与短缺药品相挂钩，针对这一类药品不仅要有药可医、负担得起，更要保障其市场供应。近年来，中国多部委联合出台了 4 项相关政策，以保证罕见病药物的供应。总体上看，政策发布的情况目前主要集中在罕见病药物研发以及罕见病药物注册审评审批领域，可见当前我国罕见病产业政策的重点是加快罕见病药物上市，提高罕见病药物的用药可及性。

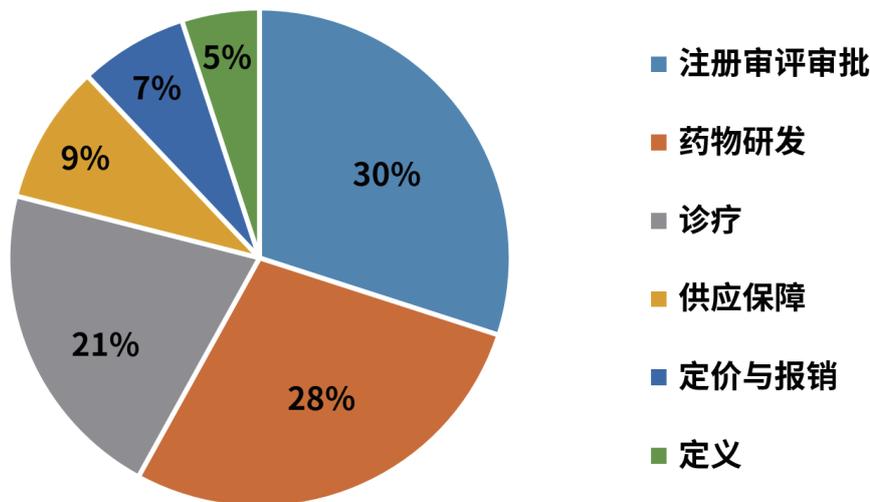


图 3-4 我国罕见病产业政策在药物全生命周期各环节分布占比情况

### 3.2.2.3 “政策主体 - 政策工具 - 政策目标” 三维框架分析

本研究对选取的 49 份政策条款按照时间顺序进行有序排列，并按照“政策编号—条款序列号”进行编码整理，例如，6-8 表示序号为 6 的政策《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》中的第（八）条款。政策中若出现同一个条款对应一个以上的文本内容分析单元，则在重复的编码后标注“\*”以示区别，例如序号为 43 的政策中第（九）条款既提到税收优惠，又提到了医保支付，则该编码第二次出现时标记为 43-9\*。所有的编码结果运用 EXCEL 对编码内容进行描述性统计与内容分析。

#### （1）政策主体维度分析

通过从主体维度对罕见病产业政策文本的分析，发现有单独发文和联合发文两种形式，单独发文主体约占统计总量的 82%，联合发文主体仅占 18%，具体统计结果见表 3-4。在单独发文主体里，国务院和国家药品监督管理局所占比例最大，约为 54%，两者发文数量均为 13 份。

从政策主体维度的分析可以发现，国务院作为发文主体从 2015 年开始活跃，发文主题多为医药产业与国民健康规划、改革重点工作任务等，说明政府注重对罕见病创新药物产业宏观规划与指导。国家药品监督管理局的发文在时间分布上具有持续性和稳定性的特点，主题多为加快优先审评审批。但由科技部、财政部、税务局等部门发文数量较少，说明国家对罕见病产业的基础研究支持、财政支持、税收支持等单项领域力度还有待加强。

表 3-4 政策主体统计情况

发文年限	2007	2009	2012	2013	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	数量	比例	
单独发文型	全国人大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2%	
	国务院	0	0	1	0	1	2	2	1	1	1	1	3	13	27%
	市场监管总局	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2%
	国家药监局	1	1	0	1	1	0	1	3	1	0	4	0	13	27%
	卫生健康委	0	0	0	0	1	0	1	1	3	2	2	1	11	22%
	医疗保障局	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2%
	联合发文	2个机构联合	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3	6%
3个及以上联合		0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	6	12%	

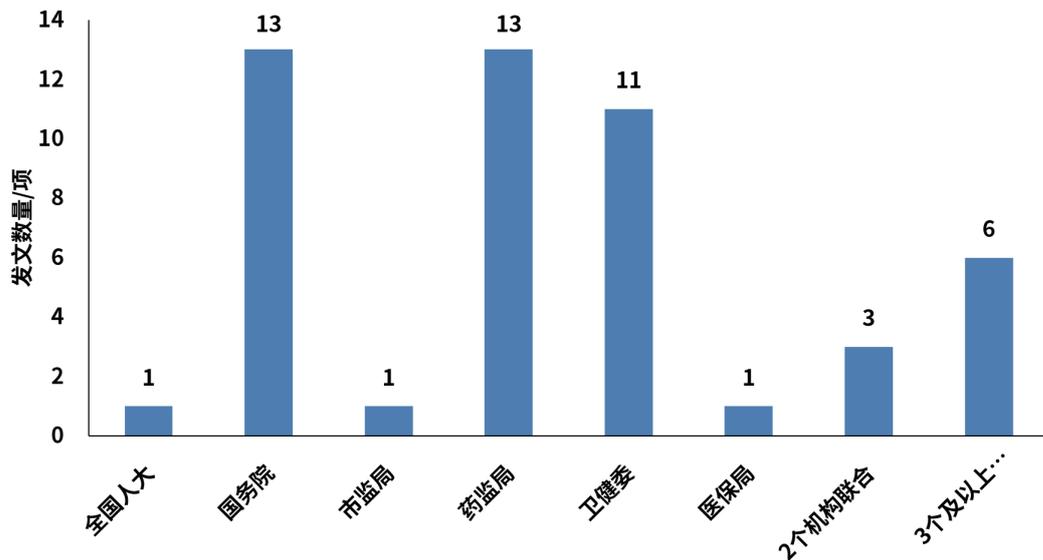


图 3-5 2007-2022 年各机构发文数量

注：图中统计以“药监局”为代表的发文数包含了“原国家食品药品监督管理局、原国家食品药品监督管理总局、国家药品监督管理局”的发文数；图中统计以“卫生健康委”为代表的发文数包含了“原卫生计生委和国家卫生健康委员会”的发文数。限于篇幅原因，具体联合发文机构未在表格中显示。数据收集截止 2022 年 5 月 31 日。

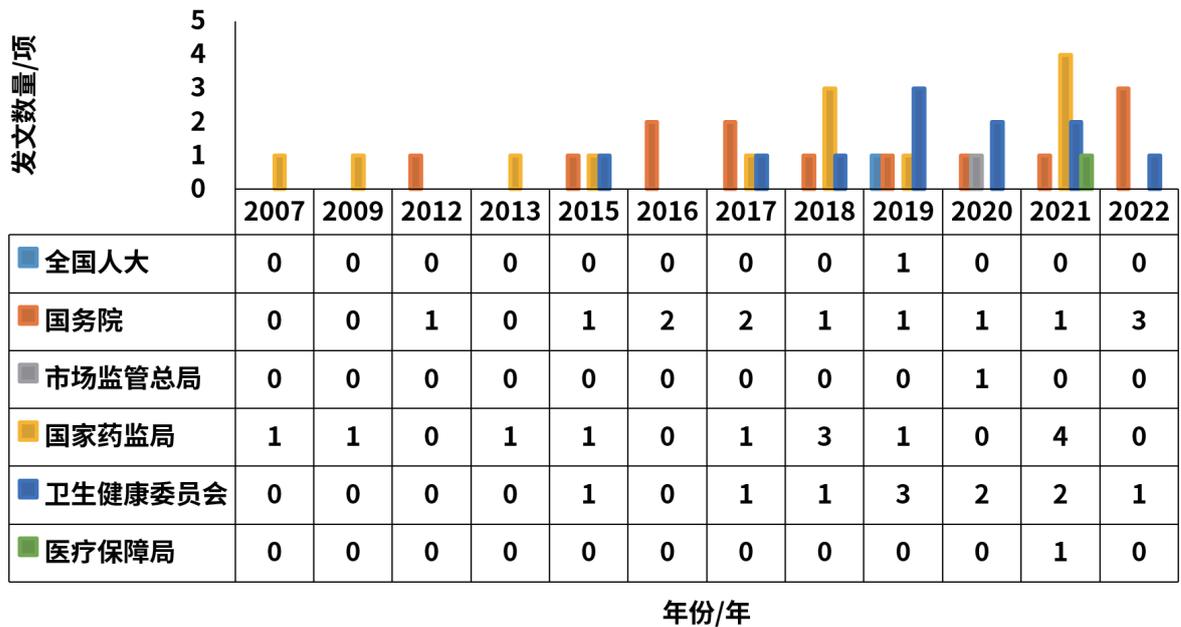


图 3-6 单个机构发文数量趋势图

### (2) 政策工具维度分析

基于对罕见病产业政策工具使用比例的分析，可以清晰地看出不同类型政策工具的应用情况。按照编码单元计数，49项政策文本共形成103条政策工具编码。由表3-5可知，三类基本政策工具的使用比例不同：环境型政策工具使用最多，占比53.40%；其次是供给型政策工具，占比34.95%；最少的是需求型政策工具，仅占11.65%。

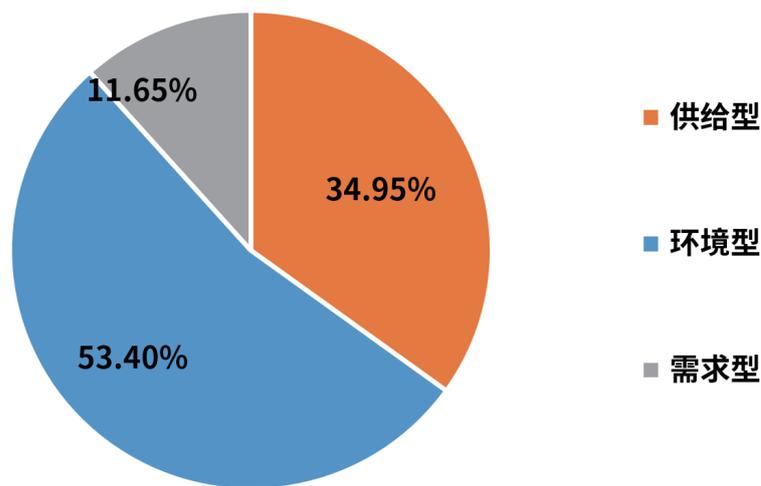


图 3-7 不同政策工具类型占比情况

表 3-5 政策工具使用分布情况

类型	名称	政策内容编码	数量	构成比 I (%)	合计	构成比 II (%)
	资金投入	14-2, 32-15	2	2.94%		
	信息支持	14-1, 15-2, 25-12, 30-4,38	5	14.71%		
供给型	教育培训	8, 13, 25-3, 25-8, 25-14, 36,40	7	20.59%	36	34.95%
	基础设施建设	25-2, 33	2	5.88%		
	优先审评审批	5-1, 5-2, 6-8, 7-7, 9, 12, 14-3, 15-3, 15-4, 16-1, 16-2, 21-1, 21-2, 23, 24, 28, 44-3, 45-5, 46-5, 48-8	20	55.88%		
	目标规划	10-4, 10-5, 11-14, 22-1, 25-1, 26-1, 27-5, 39-3, 41-22, 46-3, 49-19	11	17.31%		
	策略性措施	3, 17, 18, 25-6, 25-13, 25-18, 30-1, 30-2, 31-1	9	17.31%		
环境型	法规管制	1-1, 1-2, 2, 21-1*, 21-2*, 22-2, 22-3, 22-4, 25-4, 25-5, 25-9, 25-16, 27-4, 30-1*, 30-2*, 31-2,31-3, 34-1, 34-2, 34-3	20	42.31%	55	53.40%
	税收优惠	27-1, 27-3, 43-9, 46-5*, 46-8	5	5.77%		
	标准规范	15-1, 20, 25-7, 26-1*, 31-4, 42	6	11.54%		
	知识产权保护	19, 46-5*	2	1.92%		
	考核评估	25-10, 25-17	2	3.85%		
	政府采购	25-11, 37-3	2	18.18%		
需求型	贸易管制	27-2	1	9.09%	12	11.65%
	医保支付	4, 25-11, 25-19, 29, 35, 43-9*	6	54.55%		
	国际交流与合作	25-15, 46-5*, 47	3	18.18%		
	总计		103	—	103	100%

注：构成比 I 是指各个次级政策工具在各自归属的三类政策工具中所占的比重，如资金投入工具占供给型政策工具总数的 2.94%。构成比 II 是指三类政策工具各自所占的比重，如供给型工具占所有政策工具的 53.40%。

由表 3-5 可以看出，各类政策工具选择的内部结构差异较大：

**第一，供给型政策工具中注重优先审评审批，资金投入和基础设施建设工具仍有缺失。**在供给型政策工具中，使用频率最高的是优先审评审批（55.88%），其次是教育培训（20.59%），而后是信息支持（14.71%）和基础设施建设（5.88%），资金投入（2.94%）使用频率最低。优先审评审批的频繁使用说明我国比较重视罕见病创新药物的审评审批效率，能够不断加快罕见病药物的审评审批。基础设施建设和资金投入运用较少，说明政府部门在促进罕见病药物产业发展中，运用设施和资金手段为产业提供资源的重视程度还有待提高。

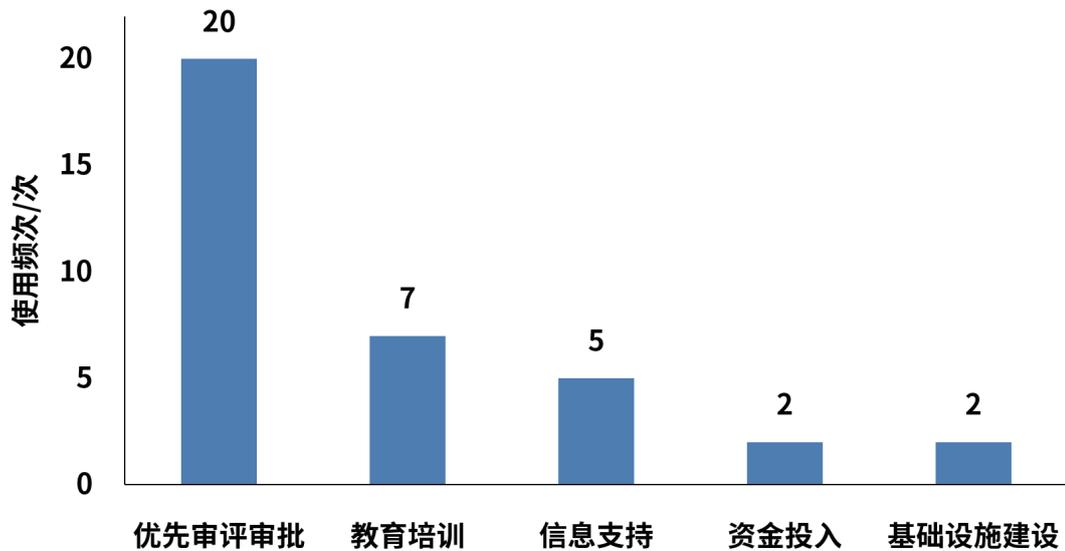


图 3-8 供给型政策工具使用情况

**第二，环境型政策工具中法规管制使用较多。**环境型政策工具包括法规管制（42.31%）、目标规划（17.31%）、策略性措施（17.31%）、标准规范（11.54%）、税收优惠（5.77%）、考核评估（3.85%）和知识产权保护（1.92%）七个方面的内容。从上述数据可以看出，政府更多地是通过制定法律法规、工作办法等强制性措施来促进罕见病产业的发展；对知识产权保护、考核评估、税收优惠等方面关注较少。

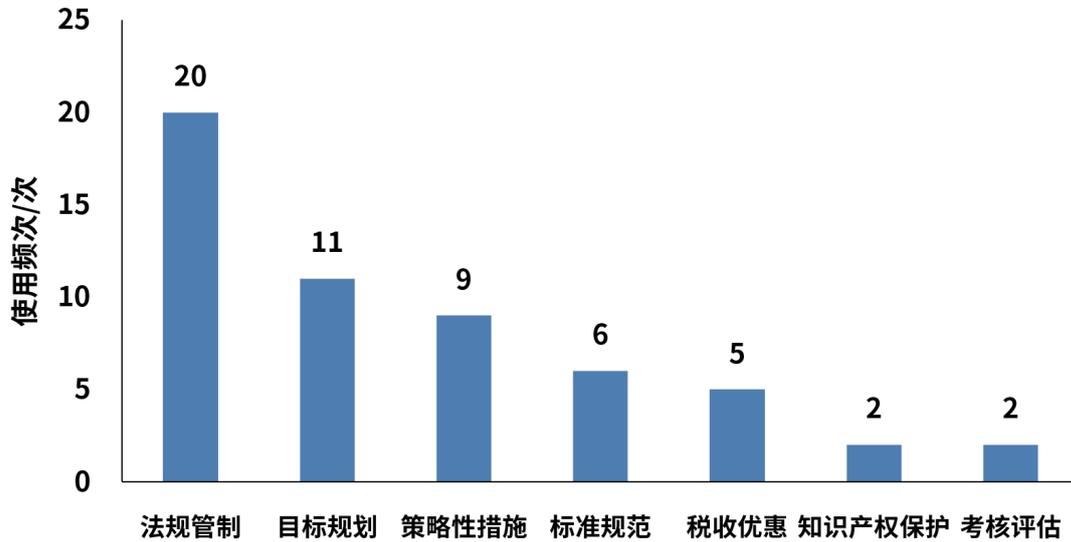


图 3-9 环境型政策工具使用情况

**第三，需求型政策工具中医保支付更受青睐。**需求型政策工具中医保支付的使用频率高达 54.55%，占比超过一半，可见政府对罕见病保障工作的重视。政府采购、国际交流与合作、贸易管制政策工具较为薄弱，分别占比 18.18%、18.18% 和 9.09%。

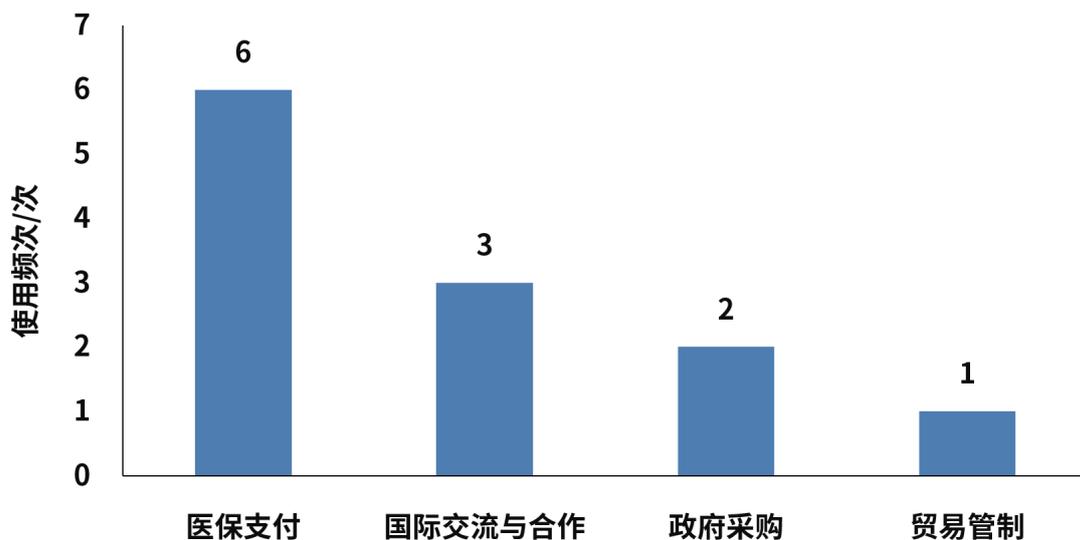


图 3-10 需求型政策工具使用情况

### (3) 政策主体—政策工具交互分析

为了更加深入研究三种类型政策工具在单个机构和多个机构联合下的使用情况，本研究进行了政策主体—政策工具交互分析，结果如表 3-6 所示。

表 3-6 政策主体 - 政策工具交互分析结果

政策主体	单独发文	2 个机构联合	3 个及以上联合	
供给型	资金投入	1	0	1
	信息支持	4	0	1
	教育培训	7	0	0
	基础设施建设	2	0	0
	优先审评审批	17	2	1
环境型	目标规划	8	0	3
	策略性措施	8	1	0
	法规管制	17	2	1
	税收优惠	1	0	4
	标准规范	5	0	1
	知识产权保护	2	0	0
	考核评估	2	0	0
需求型	政府采购	2	0	0
	贸易管制	0	0	1
	医保支付	4	1	1
国际交流与合作	3	0	0	
总计	83	6	14	
占比	80.58%	5.83%	13.59%	

从交互分析的结果来看，单个机构除贸易管制使用频数为 0 外，其余政策工具均有一定的使用，说明单机构对政策工具的运用在整体上做到了供给型政策工具、环境型政策工具、需求型政策工具的三方兼顾，从多维度推动和激励罕见病药物产业的发展。2 个机构联合时使用频率较高的政策工具主要是优先审评审批和法规管制，频数均为 2，其次是策略性措施和医保支付，频数均为 1。3 个及以上机构联合时使用频率最高的政策工具是税收优惠、其次是目标规划，其余政策工具的使用存在空白。

#### (4) 政策工具—政策目标交互分析

使用政策工具是为了达到一定的政策目标，两者之间的匹配程度是需要重点关注的。因此本研究进行了政策工具—政策目标的二维交互分析，结果如表 3-7 所示。

表 3-7 政策工具 - 政策目标交互分析结果

政策工具		提高药物可获得性	提升诊疗水平	提高保障水平
供给型	资金投入	1	1	0
	信息支持	1	3	1
	教育培训	1	6	0
	基础设施建设	0	2	0
	优先审评审批	20	0	0
环境型	目标规划	4	5	2
	策略性措施	5	4	0
	法规管制	11	9	0
	税收优惠	5	0	0
	标准规范	1	5	0
需求型	知识产权保护	2	0	0
	考核评估	0	2	0
	政府采购	1	0	1
	贸易管制	1	0	0
	医保支付	0	0	6
国际交流与合作	2	1	0	
总计	55	38	10	
占比	53.40%	36.89%	9.71%	

由以上对政策工具维度和政策目标维度交互分析的数据统计可得，101 条政策工具文本中，有 55 条（53.40%）用于提高罕见病药物可获得性，有 38 条（36.89%）用于提升诊疗水平，有 10 条（9.71%）用于提高罕见病患者保障水平。由此可以看出，前端药物可获得性的提高与后端保障水平的提高呈现出一种不平衡的状态。进一步分析可以发现，提高药物可获得性所用的政策工具主要集中在优先审评审批和法规管制上，内部政策工具结构有待优化。并且部分政策文本稍显笼统，例如在 2017 年中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《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》，该政策文件中提出要“支持罕见病治疗药品医疗器械研发”。而在 2018 年相关部门响应的《食品药品监管总局、科技部关于加强和促进食品药品科技创新工作的指导意见》政策文件中提到了要“重点支持食品安全保障，创新药、儿童专用药、临床急需以及罕见病治疗药物医疗器械研发。”虽然都同样提出要支持罕见病药物的研发，但并未提出明确的方法和措施。

### 3.2.3 研究结论

#### 3.2.3.1 政府各部门联合发文占比较小，政策主体间协调性有待加强

从以上分析可以看出，联合发文占比较少，这表明我国政策主体间协调性与统筹力度还有待加强。这与我国罕见病创新药物产业近年来开始发展，国家政策支持还处在摸索时期，各部门在生物医药产业发展领域的分工协调与合作机制不完善有关。

#### 3.2.3.2 政策工具的选择存在一定的空缺

首先，在供给型政策工具中，资金投入和基础设施建设类工具运用较少。资金和基础设施都是产业发展的必要资源。大量的资金投入是开展一切活动的保障，若政府对罕见病产业的资金投入不充分，可能会影响基础设施建设、基础研究的开展、相关的课题与成果的研发等工作。其次，在环境型政策工具中，知识产权保护和考核评估类工具运用较少。知识产权保护也是企业、临床医生等利益相关者共同关注的重点问题之一，加强对知识产权的保护有利于营造良好的创新环境，推动罕见病创新药物的发展。最后，需求型政策工具总体运用不足，目前主要是通过医保支付手段来拉动产业需求。

#### 3.2.3.3 政策文件之间的前后配合衔接度应加强

在 101 条政策文本中，有 53.40% 用于提高罕见病药物可获得性，而仅有 9.71% 用于提高罕见病患者保障水平（如表 3-7）。要加强提高药品可获得性政策与其他政策文件之间的配合衔接度，尤其后者应持续成为前者支付使用的重要保障，避免政策执行不畅。各项政策之间的关联协调，形成整体合力，才能真正发挥政策工具的作用。

## 第四章 典型国家罕见病药物政策分析

自 90 年代以来，越来越多的国家和地区开始立法鼓励罕见病药品的开发。目前，有较为完善的罕见病政策的主要是发达国家和地区。虽然近年来我国不断加强对于罕见病的重视，出台了一系列政策措施有力地推动了我国罕见病药物的研发，但与欧美等发达国家相比，我们还有着一定的差距。因此本研究以美国、欧盟和日本三个罕见病医药产业发展均位于世界前列的典型发达国家和地区为例，简要概述国外罕见病药物各项激励政策，以期我国的罕见病药品政策制定提供借鉴。

### 4.1 典型国家罕见病药物政策发展历程

任何政策的发展都不是一蹴而就的，典型国家罕见病医药产业政策的进程和实践也是循序渐进且符合历史发展逻辑的，因此我们首先需要了解不同国家罕见病药物发展历程与各阶段内容，从而理清其发展规律。本研究基于不同国家经济发展水平、医保体系建设情况以及医药产业发展背景，结合不同时期罕见病药物政策的不同目标与侧重点，分别将美欧日罕见病药物政策发展历程划分为三个不同阶段。

#### 4.1.1 美国

##### 4.1.1.1 第一阶段——建立《孤儿药法案》及相关激励政策

###### (1) 社会背景

20 世纪 70 年代，美国由于科技发展停滞、对外贸易受阻以及经济增长点匮乏而陷入“滞涨”。其反映到医疗市场领域即为医疗费用的快速增长，这一时期的美国聚焦于医保控费上。1970 年至 1980 年，医疗开支年均增长 12%，总体支出增加了一倍以上<sup>[74]</sup>。

1980 年，美国人口达到 2.5 亿，占世界总人口数的 4.7%，人均 GDP 达 23848 美元。此期间，平均每名患者产生的治疗总费用为 932 美元，其中 253 美元由个人承担，个人卫生支出占比为 27.1%。1983 年，为阻止医疗费用继续膨胀，Medicare 将根据费用提供报销的体系转为固定预付费模式，患者数量愈发受到医院重视。在此医保体系下，不仅扩大了面向市场，也推动了新治疗技术的发展。于 1984 年颁布的 Hatch—Waxman 法案《药品价格竞争与专利期补偿法》更是在整个美国医药产业史中具有划时代的里程碑意义，不仅平衡了“创新药”与“仿制药”的利益关系，也为美国的医药产业迎来了创新的新时代。

###### (2) 政策初建

孤儿病虽然个别罕见，但共同影响了大约 3000 万所有年龄段的美籍人和全世界数百万人。迄今为止，已经确定了 7000 多种罕见疾病，其中许多是慢性的、进行性的、危及生命的和/或致命的<sup>[75]</sup>。然而，许多挑战使开发孤儿病医疗产品难以进行下去。这些挑战包括患者难以入组（由于每种疾病的罕见性和异质性）、缺乏自然史数据以及缺乏经过验证的生物标志物或临床终点、药物开发的高成本和低投资回报同时也阻碍了针对极少数患者群体的产品开发。

为解决以上问题，FDA 在 1982 年设立下属机构——孤儿药开发办公室 (Office of Orphan Products Development, 简称 OOPD)<sup>[76]</sup>。该机构主要负责孤儿药的认定工作，同时协调孤

儿药资助项目，并与 FDA 另一下属机构药物评估与研究中心（CDER）相互配合完成对孤儿药的上市审批。1983 年《孤儿药法案》（Orphan Drug Act, ODA）颁布，由于当时法案只针对少数疾病，所以只设立了临床试验资助和市场独占期两种激励条款<sup>[77]</sup>，之后于 1984、1985、1988、1992 年进行过 4 次重要修订，对孤儿药的研发全流程进行法律层面的监督与约束，立法鼓励孤儿药的研制，将孤儿药研发明确分成认定申请与上市审批两部分。1992 年颁布、2003 年修订的《孤儿药法案实施办法》（Orphan Drug Regulation）为《孤儿药法案》进一步明确了实施规则。1993 年，美国国立卫生研究院（NIH）成立罕见病研发办公室（Office of Rare Diseases Research, ORDR）以推动国内罕见病的研究并向公众提供各类信息；2002 年，《罕见病法案》（Rare Diseases Act）出台，使孤儿病研究有了明确的法律保障，孤儿病研究基金也逐渐增加，使得孤儿病药物制度体系更为完善<sup>[78][79]</sup>。一整套法律体系的建立对孤儿病药物的界定、注册审评审批、税收减免、政策扶持等激励措施方面做出了具体要求。

#### 4.1.1.2 第二阶段——扩大孤儿病药物政策受众群体

##### （1）社会背景

二十一世纪初，美国人口基数达 2.82 亿，人均 GDP 为 36318 美元。自 2000 年以来，医疗提供方和保险公司的团结协作，减少了医疗行业的竞争，但随着竞争减弱，药品市场的定价逐渐攀升，这种趋势导致消费者的自付费用增加。2000 年，平均每名患者产生的治疗总费用为 4032 美元，其中 682 美元由个人承担，个人卫生支出占比为 16.9%。同时，健康状况也会影响个人卫生支出，例如在年轻人中，患有慢性病和没有任何慢性疾病的两类人群的个人卫生支出差距更大，超过 20 倍，分别为 951 美元和 45 美元（据 2012 年数据）。

在该阶段，大量在八九十年代通过审批的创新药逐渐进入“专利到期后的悬崖期”，且小分子药物基本上在 2000 年左右就进入了“瓶颈期”。为推动医药产业的进一步前进，美国陆续出台多项激励政策以提高企业研发热情。

##### （2）扩大政策覆盖人群

为保障患病儿童的健康权益、减轻疾病负担，美国不断促进儿童孤儿药及医疗器械的开发，但儿科孤儿病患者治疗的创新仍然落后于成人。儿科患者的体型、生长、发育、身体化学和疾病倾向通常与成人不同，这增加了儿科设备开发的挑战。同时孤儿病产品开发还存在着最常见且紧迫的问题：缺乏自然历史数据。因为对孤儿病自然史的透彻了解是药物开发的基础。为解决上述问题，FDA 在建立相关立法及配套激励措施后，又开展了分别针对儿童孤儿病患者以及孤儿病自然史研究的《儿科设备联盟资助计划（PDC）》以及《孤儿病产品自然历史赠款计划》。

除了 PDC 外，FDA 还针对了儿童孤儿病制定了美国药品审评的“优惠券”——优先审评券（PRV），是 FDA 为了鼓励制药企业开发针对某些热带疾病、孤儿病、物质威胁医疗对策的药物所推行的一种福利。FDA 规定，凡是按照疾病清单成功开发出相关药物的制药商均可获得一张 PRV。这张 PRV 可由药企自己使用，也可转手卖给其他制药公司，用于不符合优先审评的任何一款药物申请的优先审评。与我们常见的其他优惠券不同的是，PRV 优惠的是时间，使用 PRV 可将药品审查周期由原本的 10 个月缩短至 6 个月。2015 年 8 月，美国联合治疗公司（United Therapeutics）将其优先审评券转让给了美国生物技术巨头艾伯维（AbbVie）<sup>[80]</sup>，其转让价格达到了惊人的 3.5 亿美元。优先审评券价值可见一斑，也体现出美国侧重于对孤儿病药物创新研发进行相应补贴。

### 4.1.1.3 第三阶段——加快资格认定及上市审评速度

#### (1) 社会背景

2015年，美国人口基数为3.21亿，人均GDP为56849美元。平均每位患者产生的治疗总费用为8479美元，其中1060美元由个人承担，如下表所示，个人卫生支出占比降至12.5%。近几十年来，经合组织国家的个人卫生支出普遍上涨，而美国的平均个人卫生支出更是历史性地排到了全球第二的位置，仅次于瑞士。

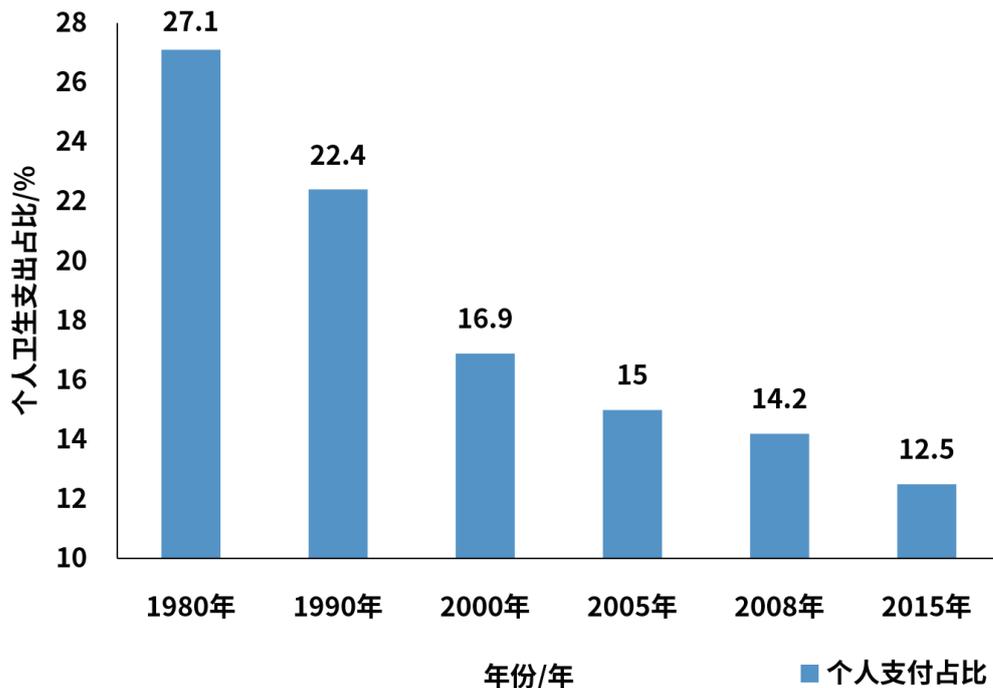


图 4-1 美国个人卫生支出情况 (1980-2015) <sup>[81]</sup>

在医药产业发展方面，美国总统奥巴马于2015年初提出精准医疗计划，以实现个体化治疗的药物研发由此受到极大关注，进一步推动了创新药物的研究和发展。

#### (2) 完善资格认定及审评审批政策

随着一系列孤儿病法律法规及激励措施的实施，美国的孤儿病药物研发进入热潮。2016年，孤儿病产品开发办公室（OOPD）收到568份新的认定申请（是2012年收到的请求数量的两倍多）。认定请求的增加反映了科学的进步以及研发企业对孤儿病领域的关注，

这些科学进步和新机遇为FDA创造了更多机遇，也带来了新挑战。该机构需要确保能够及时响应这些请求，并在基础数据支持的情况下有效地授予新的认定。为确保及时审查孤儿药认定请求，FDA对其孤儿药认定计划的方法进行广泛的现代化改造。通过《罕见病药物现代化计划》消除现有认定请求的积压，并确保该机构能够及时响应新申请。同时为了加速孤儿病药物快速上市，FDA也对其审评通道进行了优化，在2012年和2016年分别建立了突破性疗法（Breakthrough Therapy）和再生医学先进疗法（Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT）两个加速审评通道，并给予企业相应的技术支撑，为赞助商提供更多确定性，最终减少与孤儿药开发相关的一些时间和成本，来确保有价值的孤儿病药物可以及时的进入市场。

#### 4.1.1.4 小结

美国对孤儿病药物研发激励的过程大致可以分为三个阶段。首先是针对孤儿病管理设置了专职机构，并建立以《孤儿药法案》为核心的法律体系，明确孤儿药资格认定管理制度。这一阶段的主要激励对象为企业，为解决企业研发成本高、研发积极性不高等困难，提供了税收减免、临床试验资助、免除监管费用、给予上市独占期等一系列利好政策。

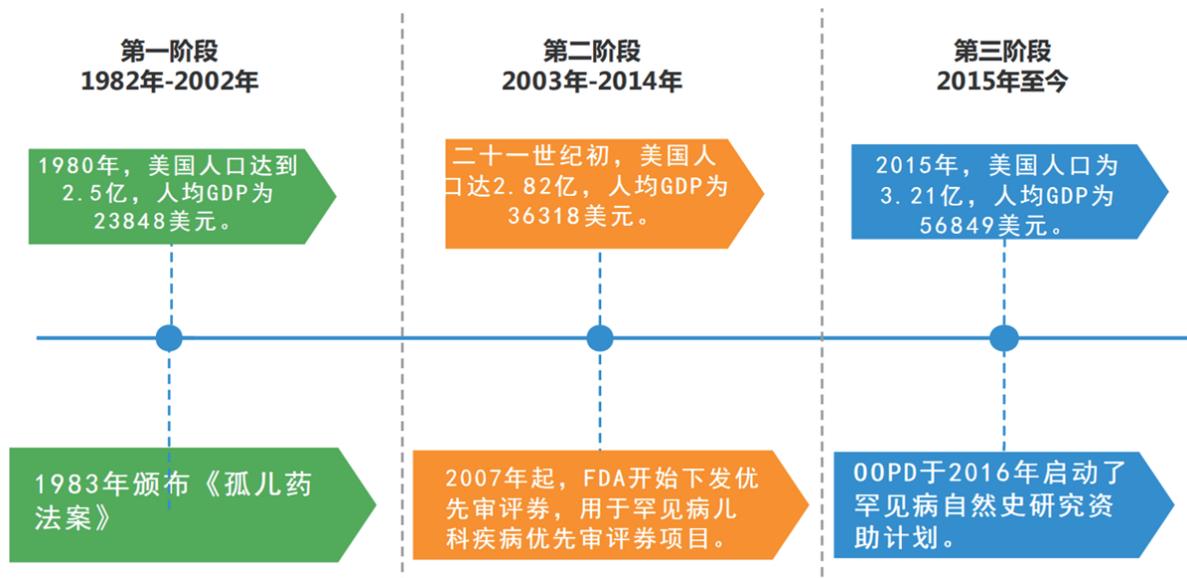


图 4-2 美国孤儿病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策

注：上图根据美国三个阶段的发展历程绘制

第二阶段则是意识到儿童孤儿病领域的创新还是远远落后于成人，要在该领域加大政策激励，但这一阶段的激励对象不仅仅是企业，还包括很多社会组织（包括在儿科器械开发方面具有广泛专业知识的儿科医疗器械顾问网络），使得社会组织也共同参与孤儿病的研发与治理过程中。同样，孤儿病自然史学的研究也是帮助孤儿病药物研发的一项重点任务，FDA 加大这方面投资以此来促进孤儿病基础研究知识的发展与传播。

第三阶段则是随着孤儿病药物研发成为热潮，越来越多的企业投身于孤儿病领域，相关的孤儿病申请也堆积得越来越多，这一阶段 FDA 主要是对自身流程和技术进行改造，包括孤儿病药物资格认定流程的改造、增加新的快速审批路径以及采取新来审评技术来帮助孤儿病药物快速上市，从而保护企业和患者利益。

据估计，到 2022 年，全球处方药销售额将达到 1.06 万亿美元，其中孤儿病药物将占销售增长额的近 1/3<sup>[82]</sup>。积极的政策激励和可观的经济回报增强了制药企业对孤儿病药物的研发动力，基因组学、遗传学、生物科学技术等领域的发展提高了制药企业的研发能力。孤儿病药物的研发创新推进了整个生物医药产业的创新。

## 4.1.2 欧盟

### 4.1.2.1 第一阶段——建立《孤儿药法规》及相关激励政策

#### (1) 社会背景

随着健康状况的改善，欧盟各国在人群健康领域取得重大进展。在大多数国家的政府在卫生领域的投入越来越多，各国的卫生支出呈现明显的增长趋势，部分国家的政府卫生支出所占GDP的比例也在逐步增加。在1997年-2006年之间，欧洲许多国家正在实行财政紧缩政策（即减少政府总支出占GDP的比例），但是，大多数国家公共财政卫生支出占GDP的比例却呈现增长趋势，欧盟国家的卫生总费用占GDP的平均比例从1998年的7.3%增加到2008年的8.3%，2000年欧盟各国GDP总和达到了7.26万亿美元。无论从正面还是侧面，都反映出许多国家提升了卫生与健康优先权<sup>[83][84]</sup>。

#### (2) 政策初建

欧盟通过立法建立了专门的罕见病药物管理政策，鼓励罕见病药物的研发。

在1990年代期间，一些成员国采取了具体措施以增进对罕见疾病及其检测、诊断、预防和治疗的了解。一些相关的立法或行政规定中提到了“孤儿”或“不经济的药物”，但这一领域的倡议很少，也没有在罕见病研究方面取得重大进展。随着社会对罕见病的关注程度提高，欧盟官方开始认识到需要在整个欧盟以及政府和工业界之间开展在罕见病领域合作的迫切性。

1995年欧洲议会1996-2002年度的公共卫生项目专门设立1999-2003年度罕见病基金支持项目<sup>[85]</sup>。

1999年，欧盟议会和理事会通过了罕见病药物法规（Regulation EC, No141/2000），规定了罕见病药物资格认定需要满足的标准<sup>[86]</sup>。法规还包括授权罕见药物可获得的药品研发和上市的激励政策，于2000年4月28号开始实施。

2000年欧盟将罕用药数据保护纳入法律范畴，在141/2000/EC和847/2000/EC中规定了罕见病药物数据保护的基本内容<sup>[87]</sup>。

2000年4月，欧洲委员会公布《罕用药相似性法规》（EC NO 847/2000 Regulation），规定罕用药上市后可享有十年市场垄断期，在此期间主管部门不再接受或批准任何治疗同一适应证的相似药品。

2004年3月，欧洲议会通过了Regulation（EC）No 726/2004，为集中审批程序提供了法律框架<sup>[88]</sup>。

2002-2006年度，欧洲委员会《第六框架计划》确定的优先发展基金中包括预防和治疗严重疾病和罕见病的项目。

2006年欧盟出台儿童用药管理规范，对儿童类罕用药增加2年市场垄断期，即12年。

2007年的《儿科条例》规定，所有为成人开发的产品都有义务同时为儿童开发，除非有充分理由不这样做。直到2018年，EMA免除了对600多种产品进行儿科研究的义务<sup>[89]</sup>。

### 4.1.2.2 第二阶段——欧盟制定共同体策略，汇聚多方力量共促发展

#### (1) 社会背景

2010年，欧盟成员国医疗卫生支出占国内生产总值的比例达9%，但欧盟成员国人均医疗卫生支出下降0.6%，结束了1975年以来逐年持续增长的现象。而2010年欧盟人均医疗卫生支出下降的主要原因是欧盟各成员国政府由于流动性减少，从而削减公共支出<sup>[90]</sup>。欧盟各成员国之间经济社会发展程度存在差异，保障情况也各有不同。2014年欧盟医疗卫生支出为11722.8亿欧元，占比29.2%，仅次于当年的养老保障支出<sup>[91]</sup>。

#### (2) 强化联盟内不同国家罕见病政策协同

2008年11月11日欧盟出台了《委员会罕见病公报：欧洲的挑战》，该公报明确制定了共同体策略，欧盟鼓励各成员国根据本国实际情况制定相关法律法规，也会发挥欧盟层面作用，提高各成员国之间的沟通协调和合作，通过欧盟各国的努力与协作共同为3600万罕见病患者提供更优质的医疗方案和可负担性更大的报销保障制度。

2009年6月8日出台的《关于罕见病领域行动方案的议会建议》指出各成员国应该根据本国的实际情况出台有关罕见病的国家战略，并加强各成员国之间的联系协作<sup>[92]</sup>。

2011年，欧盟出台《患者跨国医疗保障权利的申请指令》。各国可要求对医院保障和补偿机制的优先授权，与其国内可能接受的患者数量进行匹配。在2012年，将焦点集中在罕见病的跨国治疗<sup>[93]</sup>。

“欧盟健康规划（2008-2013）”中，罕见病被宣布成为优先领域。

“欧盟健康规划（2014-2020）”中新设立优先领域“欧洲参考网络”，是整个欧盟的罕见病知识共享和护理协调的协作网络<sup>[94]</sup>。

### 4.1.2.3 第三阶段——加快资格认定及上市审评速度

#### (1) 社会背景

2017年欧盟各成员国医疗保健支出占GDP的比重平均9.9%，各国差异较大，传统西欧国家支出多余中东欧国家。2017年法国和德国医疗保健支出占比居欧盟前列，分别相当于GDP的11.3%，其次为瑞典，占比为11.0%。从人均支出看，2017年欧盟每位居民在医疗保健方面的支出平均为2887欧元。其中瑞典每位居民支出约5200欧元，为欧盟最高<sup>[95]</sup>。

2018年，欧盟医疗保健支出占国内生产总值的比重平均为9.9%。德国（11.5%）和法国（11.3%）的医疗保健支出占比最大，其次是瑞典（10.9%）。卢森堡（5.3%）和罗马尼亚（5.6%）占比最低<sup>[96]</sup>。

#### (2) 完善审评审批政策

随着欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）成立，药品集中审评程序正式确立，为完善新药审评审批政策，EMA通过立法先后颁布多个适用于集中审评程序的加快审评审批政策。目前，欧盟的新药加快审评审批政策中，包括4种加快审评类型，分别是有条件批准、特例批准、加速审评、优先药品（PRIME）计划。

优先药品（PRIME）最大的特点就是在原有的加速审评制度的基础上，通过早期介入和任命审评员，增强申请人和监管部门之间的沟通，加快药品上市进程。所以 PRIME 计划是对药物激励制度的补充和扩展<sup>[97]</sup>。

#### 4.1.2.4 小结

可以看出，欧盟对罕见病药物研发激励过程大致分为三个阶段：

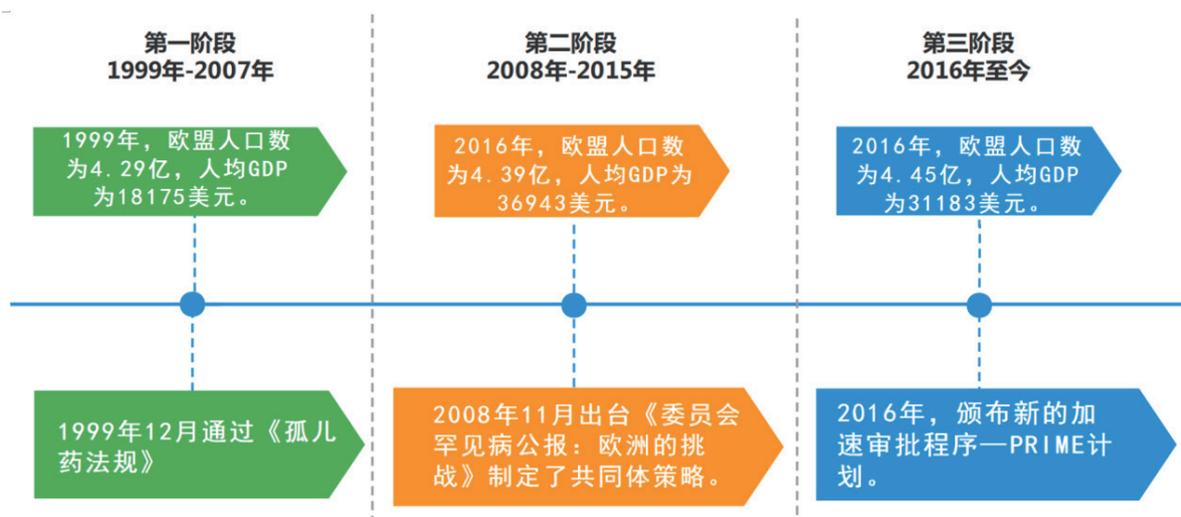


图 4-3 欧盟罕见病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策

注：上图根据欧盟三个阶段的发展历程绘制

首先欧盟制定了《孤儿药法规》及罕见病药物的激励政策，并且成立罕见病工作组促进欧洲罕见病的预防、诊断与治疗。欧盟的成员国也被要求根据国情制定符合本国特点的罕见病政策，由欧盟罕见病专家委员会进行监管，以促进罕见病领域的发展。这一阶段主要激励对象为企业，大大鼓励企业研发的积极性。

第二阶段欧盟通过研究和创新框架计划广泛支持罕见病领域；通过制定共同体策略、发布联合规划等方式来加强多国联合、相关方协作；通过开发、共享欧洲乃至全世界的研究及临床数据、材料、过程、知识和技术诀窍，提高研发研究的整合、功效、生产和社会影响。这一阶段欧盟整合多方力量，造福更多的罕见病患者。

第三阶段则在先前的罕见病药物加速审批程序基础上，颁布了新的加速审批程序——PRIME 计划，旨在加强对未满足医疗需求的药物开发支持计划，获准进入 PRIME 计划的实验性药物，将在临床试验及医药开发方面获得 EMA 大量支持，加速真正创新药物的开发的审批，以满足对有前景新药的医疗需求。

随着欧盟加速审评制度的不断完善和市场独占期等各种激励保护政策的落实，推动着欧盟罕见病药物研究的有序发展，推进了罕见病患者获得平等治疗权利的进程。同时，为鼓励罕见病药物研发而构建起的一系列研究中心、相关激励政策等也不断推动着整个医药行业的发展。

## 4.1.3 日本

### 4.1.3.1 第一阶段——引入罕见病立法及相关激励政策

#### (1) 社会背景

1961年，日本实施了健康保险制度，实现了全民皆保险。根据该制度，一般患者只需支付50%的医疗费用，1963年则进一步降低到30%。60年代以后，日本的制药行业呈现爆发式增长，年增长率超过20%，成为日本发展最快的行业之一。

1972年日本人口数为1.07亿，人均GDP为0.3万美元。70年代是日本制药行业的资本原始积累阶段。受益于全民医保政策，日本药品市场大幅增长。政府制定了高昂的药品价格，并且医生从药品销售价格中赚取丰厚利润，使得这个时候的日本药品市场成为仅次于美国的全球第二大市场。这个时候的市场主要集中在国内。整体市场规模从1970年的10025亿日元，增长至1988年的50595亿日元，占世界药品市场的18%。

#### (2) 日本将抗击罕见病的措施纳入国家卫生系统

在日本制药行业高速发展的背景下，日本政府于1972年颁布《应对难治性疾病措施纲要》，开始关注罕见病，此时没有明确的罕见病定义。

1990年，日本科学委员会再次强调了罕用药的重要性。1985年，厚生劳动省（MHLW）发布《申请批准生产（进口）孤儿药应随附的文件》规定，孤儿药非临床研究数据中有关稳定性的数据可以在批准后提交。

#### (3) 通过立法明确罕见病药品激励政策

日本1993年人口1.25亿，人均GDP为3.6万美元。80年代，日本厚生劳动省开始削减医疗支出，控制药品价格，即新药上市第一年可以定高价，以后每年平均递减5%。这一举措激励了日本企业从事药品研发的热情。80年代初期时，日本企业在新药研发上的投入比例平均高达17%，远高于同时代美国、英国等发达国家。

1993年，日本正式实施了《罕见病用药管理制度》，对临床研究的资金资助、药物注册优先审批、延长再审查期限、临床药物研究费用减免税等多个方面进行规范，以此鼓励罕见病药品的开发。并且修订了《药事法》（Pharmaceutical Affairs Law），引入孤儿药的相关立法<sup>[98]</sup>。明确了罕见病的定义，以及研究资助、优先审批、税费减免、定价优惠等罕见病药品激励政策。

### 4.1.3.2 第二阶段——补充完善罕见病资格认定、资助激励及上市审评政策

#### (1) 社会背景

日本通过上述罕见病药品开发激励政策成功地推动了日本罕见病药物的开发。在这个时期，日本出台了相关政策对国内药品价格进行保护，并且通过不同的措施限制国外药品在日本市场的准入。在90年代初期，日本本土药品的市场占有率达到了40%。然而在90年代以后，日本泡沫经济破裂，为了节省医疗支出，日本政府进一步推出了严格的限制药价政策，尤其是1997年，日本加入ICH，日本几乎完全放开医药市场。鉴于不同地区罕见病药品开发支持政策存在差异，日本在此阶段进一步出台相关政策来完善罕见病药品激励支持政策，促进日本罕见病市场进一步发展。

## (2) 完善孤儿药认定流程及管理机构

2002年重新修正的《药事法》引入了关于罕见病药品研发及认定的具体条款。在整个申请流程中由厚生劳动省（MHLW）、医药品医疗器械综合机构（PMDA）和日本医药研究所共同负责罕见病药品的认定<sup>[99]</sup>。

在日本申请孤儿药认定，须向厚生劳动省提交认定申请及相关资料，包括患者人数、医疗需求、发展的可能性。

## (3) 完善罕见病药品资助激励管理部门及相关制度

日本于2005年成立了未经批准药物使用审查委员会，以解决治疗罕见病的未经批准药物的问题，并为患者提供监管和财务安全。

2010年，日本引入了“促进创新药物发现和超说明书用药问题解决奖励”制度，以加强新药开发和解决超说明书用药问题。这项奖励是提供给解决未被满足的医疗需求的药物，例如孤儿药或抗癌药物。

2014年日本政府颁布《孤儿药指南》进一步明确孤儿药的资格认定程序、研究建议、税收制度、补助金以及市场独占期等激励措施，并修正了日本《药事法》以鼓励罕见病用药的开发。明确了罕见病用药研究的全过程可享受基金资助、减税、优先审批、药品再审查时间延长及国家健康保险支付上的优惠。其中，日本厚生省负责罕用药的认定，包括申请、审查和批准。厚生省的中央药事委员会负责新药申请和罕用药认定申请的审查，厚生省在考虑该委员会的意见后决定是否批准。

## (4) 新增罕见病药品加速上市审评通道

继美国于2012年推出“突破疗法指定制度”后，日本于2015年推出了“先驱指定制度（sakigake）”，旨在通过为产品开发人员提供从早期开发阶段起的丰富的监管和科学支持以及加速上市前评估，使患者更好地获得创新药物和再生药物产品<sup>[100]</sup>。

### 4.1.3.3 第三阶段——深入罕见病药物基础及临床研究领域

#### (1) 社会背景

2012年日本人均GDP为4.9万美元，人口数为1.28亿人。此阶段日本人均医疗支出水平较为平缓，2012年日本人均医疗支出达到最高点，之后出现缓慢下降后保持稳定，从2013年至2018年人均医疗支出大致在4000美金水平上下浮动。

并且日本政府非常重视创新药物和医疗设备的开发。罕见病也作为一个重要的创新领域得到了日本政府的重视。日本的新药开发是由临床前研究和临床试验过程推动的。在确认安全性和有效性后，制药公司可以向厚生劳动省申请上市批准。因此日本政府近年来着力推进罕见病药品的基础研究和临床研究。

## (2) 促进药物从基础研究到临床应用的转化

虽然 1993 年日本制定了孤儿药立法，以鼓励对罕见病进行药物研发，但日本市场上近一半的孤儿药来自欧盟或美国。孤儿药的可及性与“药物滞后性”现象更为复杂，这主要是由于日本临床试验环境不完善所致。许多源自日本的药物，虽然在日本已经完成了基础研究，但临床试验首先在欧盟或美国进行。因此近些年日本也在不断强化罕见病药物临床试验阶段激励政策。

政府、基础研究机构、药企通过建立包含难治性和罕见病新药开发规划的早期临床试验中心合作，促进罕见病药物从基础研究向临床应用的转化，加快日本难治性和罕见病药物的可得性，为罕见病药物研发提供了机会<sup>[101]</sup>。

## (3) 加强罕见病数据获取与共享

罕见病药品研发中一个突出的难点就是罕见病患者较少，相关数据较难获取，这严重限制了罕见病药品的研发，因此日本政府通过出台相关政策、搭建相应平台来使不同主体能够更加方便地获取相应数据，有利于促进罕见病药品的研发。

### 4.1.3.4 小结

综上所述，日本对罕见病药品研发激励政策可分为起步探索、补充完善、深入研究三个阶段。

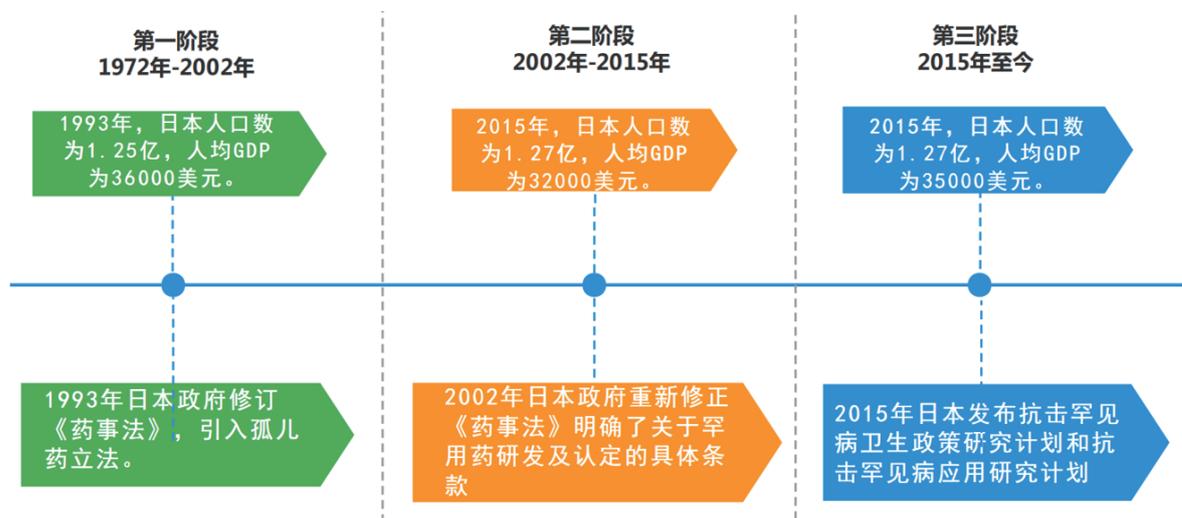


图 4-4 日本罕见病药物创新政策发展各阶段背景及代表政策

注：上图根据日本三个阶段的发展历程绘制

首先是目前罕见病药品的开发存在许多现实障碍，包括药物开发成本高、风险高，对药物所诊断或治疗的罕见疾病的病理生理机制认识不足，以及患者群体少、潜在市场小所导致临床试验困难。在正常的市场条件下，孤儿药不会带来可观的销售。因此，在起步探索阶段，日本颁布了鼓励开发孤儿药的具体立法，激励措施包括财政补贴，市场排他性，税收抵免，费用减免，快速批准和协议援助，从而大大改善了一系列罕见疾病患者的治疗。

在补充完善阶段，日本政府通过明确罕见病药品认定流程、完善管理部门及体制、增加加速审批通道来进一步补充完善罕见病药品激励政策，进一步促进罕见病药品的开发，使罕见病患者受益。

在深入研究阶段，日本政府除了出台和完善开发孤儿药的具体立法外，还加强了罕见病基础和和应用研究领域的特别研究计划，对罕见病开展多方面的研究，包括流行病学研究、基础研究、临床研究和应用研究。日本政府资助的加强基础和和应用研究的生物学专项研究计划得到了强调和实施，预计这些努力将在未来抗击罕见病方面发挥更大的作用。

## 4.2 典型国家罕见病药物研发激励政策梳理

在了解上述三个国家 / 地区罕见病药品创新政策发展历程及各阶段不同的政策侧重点后，基于本研究从创新生态系统视角构建的罕见病药物产业创新生态系统理论框架模型，从罕见病药物的资格认定、基础研究、临床研究、上市审评审批及医疗保障五个方面来对美国、欧盟和日本的罕见病药物重点激励政策进行梳理。

### 4.2.1 罕见病药物认定标准

#### 4.2.1.1 美国

##### (1) 资格认定程序

《孤儿药认定计划》于 1983 年开始实施。该计划授予旨在安全有效地治疗、诊断或预防罕见疾病或病症的药物和生物制剂“孤儿药”。孤儿药认定 (Orphan Drug Designation, ODD) 是 FDA 孤儿药产品开发办公室 (OOPD) 对符合条件的用于预防、治疗及诊断孤儿病的药物 (包括生物制品) 授予的一种资格认定 (如图 4-5)。

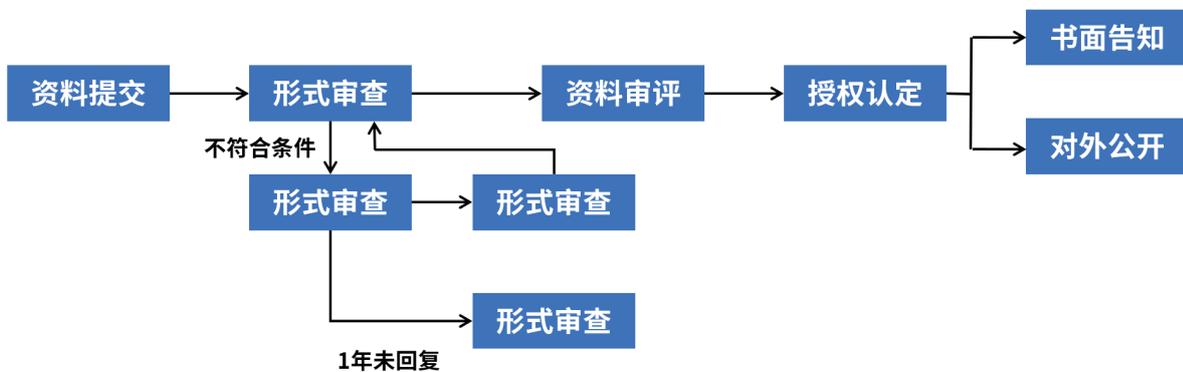


图 4-5 FDA 孤儿药资格认定程序<sup>[37]</sup>

## (2) 资格认定特点

寻求孤儿药认定的赞助商（通常是公司）必须向 OOPD 提交认定请求；该请求可以在产品开发过程中的任何时间提交，只要是在提交针对罕见疾病或病症的该药物的上市申请之前。在孤儿药资格认定申请中，申办者应提交以下材料：

- ①描述药物拟治疗或预防的疾病或病症；
- ②提交目标人群在美国的患病率低于 200,000 的证据；
- ③提供科学依据来支持药物对拟议用途的承诺。

根据 ODA 规定，如果所申请的药物在美国的目标人群超过 200,000，但申办者能够证明该药物在美国获批后 7 年内不会盈利，则仍有可能获得孤儿药资格认定。鉴于证明缺乏盈利能力的内在挑战，申办者在寻求孤儿药认定时很少依赖这一规定<sup>[102]</sup>。与孤儿药认定相关的法规旨在以多种方式促进孤儿病药物的开发（图 4-6）。例如，申办者可能会要求将以前未获准用于任何用途的药物或用于已上市药物的新用途（“再利用”）的药物认定为孤儿药。此外，申办者还可以获得针对多种罕见疾病或病症的同一种药物的孤儿称号；相反，许多申办者可能会为同一种罕见疾病或病症的同一种药物获得孤儿药资格。

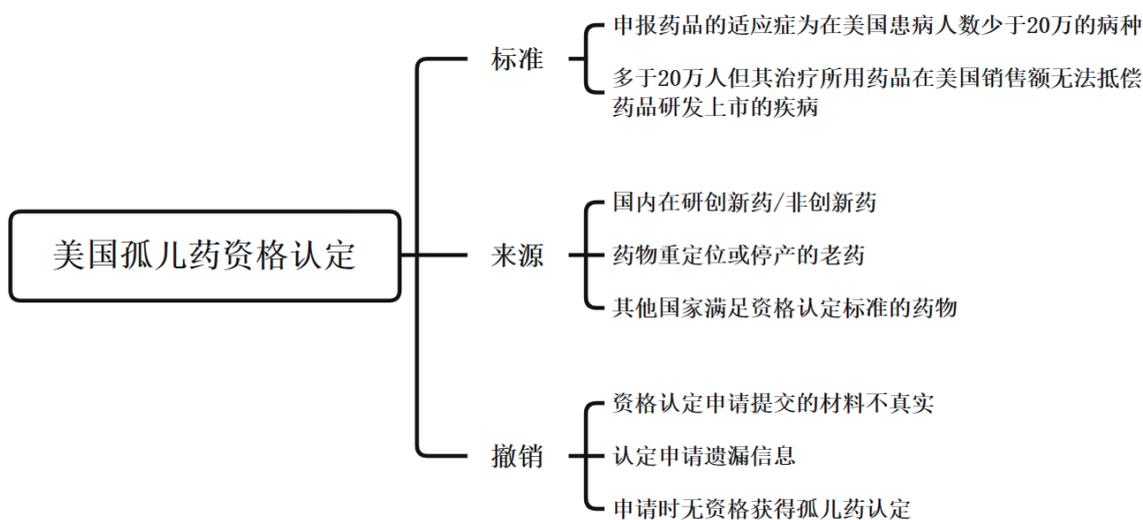


图 4-6 美国孤儿药资格认定、来源与撤销标准

注：上图根据美国罕见病药物认定标准总结绘制

然而，当申办者提交“相同药物”的认定请求时，该药物与已获得上市孤儿适应症批准的药物，如不同的制剂，申办者必须提供一个合理的假设，说明为什么其制剂在临床上可能优于批准的产品，因为它具有更高的有效性、更高的安全性，或者它为患者护理（MC-to-PC）做出了重大贡献。此要求确保根据 ODA 提供的激励措施仅保留给那些优于目前市场上可用产品的产品。一旦药物获得孤儿药认定，OOPD 在其网站上发布信息以通知公众有关产品可能正在研究相关孤儿病。被认定为孤儿药的药品与普通药品的审批标准相同；授予孤儿称号不会改变该标准。像治疗常见病的药物一样，治疗罕见病的药物必须通过充分和良好对照的研究，提供安全性和有效性的大量证据。然而，鉴于与罕见病药物开发相关的挑战，FDA 灵活地确定有多少证据足以满足该标准。尽管孤儿药必须符合与普通药相同的批准标准（因为大多数孤儿药用于诊断、治疗或预防严重或危及生命的疾病或病症），但它们通常有资格获得一种或多种快速审查途径，包括突破性治疗认定、优先审查、快速通道认定和 / 或加速批准。

#### 4.2.1.2 欧盟

2000 年欧洲药品管理局（EMA）下设罕见病药物委员会（COMP）负责审评罕见病药物认定申请，欧盟委员会（EC）根据 COMP 的审评意见作出认定决定，并在 EC 的罕见病药物登记平台发布。人用药品委员会（CHMP）负责罕见病药物的上市审评并给出审评意见，EC 根据审评意见做出审批决定<sup>[103]</sup>。

表 4-1 欧盟罕见病药物资格认定相关规定

国家	法律依据	资格认定标准	资格撤销
欧盟	《罕见病药物法规》	药品（1）用于诊断、预防或治疗危及生命或长期衰弱的影响人数少于万分之五的病症，或用于诊断、预防或治疗欧盟范围内危及生命、严重衰弱或严重慢性病，如果缺乏激励措施，上市销售不可能具有良好收益的药品；（2）欧盟尚未批准有关病症的令人满意的诊断、预防或疗法，或者比已上市药品具有良好临床优势的药品。	（1）持有人主动请求；或 （2）在上市前确定罕见病药物已不符合认定标准；或 （3）罕见病药物市场独占期结束。

此外，在罕见病药物认定上，EMA 加强了国际合作，尤其是与 FDA 的合作，保密安排下他们可共享罕见病药物信息。在罕见病药物认定申请和认定的罕见病药物开发情况的年度报告提交上，两个机构均达成了共识程序。

#### 4.2.1.3 日本

##### （1）日本罕见病药品定义

在日本，罕见病最初被称为“顽固性疾病”。直到 1995 年，卫生和福利部将难治性疾病（Nanbyo）的定义修改为“一种病因不明、没有有效治疗，造成重大经济和心理负担的疾病，这种疾病非常罕见（患者总数少于 5 万人）”，才出现了“罕见”的概念。目前，罕见病在日本被称为“罕见难治性疾病”<sup>[104]</sup>。因此目前日本将罕见病界定为患病人数少于 5 万的疾病，通过对比人口分析，也就是发病率 < 4% 的疾病。

## (2) 相关政府机构

在申请孤儿药认定的过程中，有 3 个日本政府组织参与认定评估与开发协助：厚生劳动省（MHLW）、医药品医疗器械综合机构（PMDA）和日本医药研究所。它们之间的职责与分工如图 4-7 所示。在整个申请流程中，MHLW 负责审核和认定孤儿药申请，审核与批准孤儿药上市许可和提供孤儿药认定咨询；PMDA 为申办人提供临床试验指导和上市许可指导；日本医药研究所提供研究资金补贴和科研研究指导。

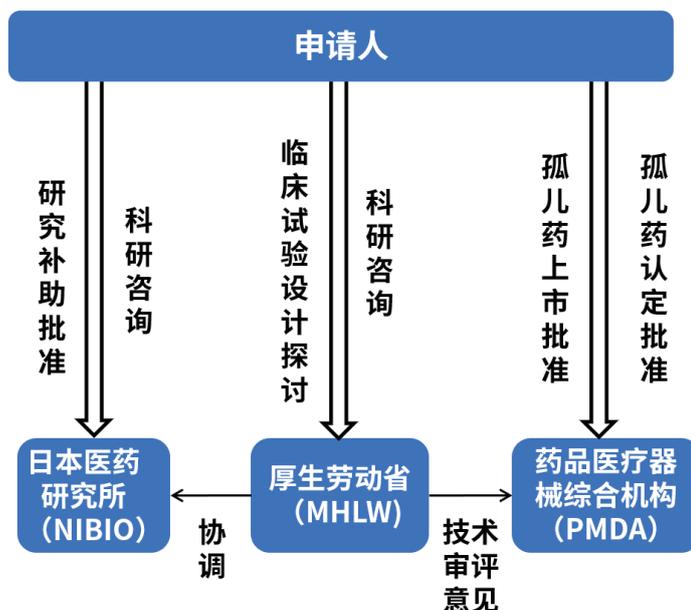


图 4-7 日本孤儿药认定机构<sup>[105]</sup>

## (3) 认定申请流程与要求

在日本申请孤儿药认定，须向厚生劳动省提交认定申请及相关资料，包括以下内容：

①患者人数。患者人数可以根据健康和劳动科学研究的报告或可靠科学协会公布的数据来估计。自 2006 财政年度起，如果申请时在日本可能使用孤儿药的估计人数少于 50000 人时，申请人可以使用以下新药申请孤儿药指定。

②医疗需求。药物或医疗器械应用于治疗严重疾病，包括难以治疗的疾病。此外，它们必须满足“没有合适的替代药物 / 医疗设备、治疗方法或与现有产品相比，预期具有高效率或安全性的高医疗需求的药物或医疗设备”。

③发展的可能性。使用该产品治疗目标疾病应有理论依据，开发计划应适当。（应根据 I 期研究后半部分或 II 期研究的前半部分的现有非临床和临床数据来解释开发的可能性，除非产品已经在海外获得批准或有足够的临床研究数据可用。）

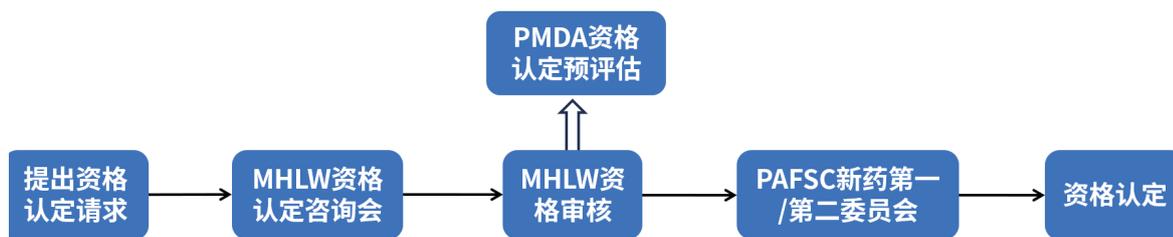


图 4-8 日本罕见病药物认定流程<sup>[106]</sup>

在提交资料后，由相关部门来进行认定，认定流程如图 4-8。

#### (4) 日本罕见病药品认定特点

日本孤儿药认定的独特之处在于，在申请时需要证明其“开发可行性”。制药公司应通过提供实质性证据，如在之前阶段获得的研究结果或其他国家的监管（例如批准或指定）地位，来证明孤儿药候选药物有一定的成功可能性。由于这些要求，与世界其他地方相比，罕见病药物在日本较难获得批准，在人用药品注册技术要求协调国际会议 (ICH) 区域内，美国拥有最多的 ICH 指定，欧盟第二，日本最少<sup>[107]</sup>。

### 4.2.2 罕见病药物基础研究

#### 4.2.2.1 美国

OOPD 于 2016 年启动了罕见病自然史研究资助计划<sup>[108]</sup>，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，解决阻碍罕见病产品开发的最常见和最紧迫的问题之一：缺乏自然历史数据。自启动以来，OOPD 承诺提供总计 1390 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<sup>[109]</sup>。

#### (1) 程序特性

罕见病自然史研究资助计划适用于任何美国国内外公共或私人、营利性或非营利性实体公司以及州和地方政府，联邦机构没有资格获得赠款。符合该计划的研究是对在美国影响不到 200,000 人的疾病或病症的自然史研究。合格的研究包括但不限于那些表征罕见疾病或病症的自然史、识别基因型和表型亚群以及开发和 / 或验证临床结果测量、生物标志物和 / 或诊断方法的研究。合格研究的例子包括但不限于涉及临床访问的前瞻性研究、回顾性研究 (如图表审查) 和调查研究。资助水平因提议的研究类型而异。一般来说，前瞻性自然史研究在 5 年内每年的总费用高达 40 万美元，而回顾性自然史研究或调查研究每年总成本高达 15 万美元。

寻求研究资助的申请人必须电子方式提交资助申请。申请必须包含支持罕见疾病或病症估计患病率的文件。申请还必须包括对疾病状况的讨论（例如，现有的自然史数据、当前的治疗方案、障碍或产品开发的进展）以及拟议的研究将如何扩展现有知识，提供产品开发所需的基本数据，或帮助支持产品批准。完整的提交要求和审查标准可在联邦公报和 OOPD 网站上发布的申请请求（RFA）中找到。

## (2) FDA 对申请和持续资助的评估

收到的所有申请都将由拨款管理和 OOPD 进行审查以确保响应能力。响应式应用程序随后由自然历史研究和特定应用程序主题领域的特设专家小组审查和评估科学和技术价值。将根据科学 / 技术审查标准为每个申请分配一个分数。审查小组可能会向 OOPD 建议该提案是否适合资助计划的目标。

如果申请获得资助，OOPD 内的项目官员将与受助人合作，以帮助确保受助人满足入学目标和监管要求。OOPD 还对受资助的研究进行实地考察，以监测这些研究的表现，以确保与资助协议的条款保持一致。

### 4.2.2.2 欧盟

EMA 并不直接向罕见病药物发起人提供研究资助，但发起人可从 EC 财政预算和其他来源获得资金，如“地平线 2020”计划在计划期内（2014-2020 年）提供 9 亿欧元用于罕见病研究项目。E-Rare 计划，一个用于罕见病研究项目的跨国计划。E-Rare 联盟旨在将负责的资助组织和部委联系起来，将稀有资源用于罕见病研究。

各成员国也采取激励措施，如比利时、丹麦、芬兰、法国、德国、匈牙利、意大利、瑞典、英国、荷兰、西班牙等国家通过建立研究院、医学中心、委员会和基金等来支持罕见病或罕见病药物的研究<sup>[110]</sup>。

### 4.2.2.3 日本

#### (1) 直接资助

1972 年在卫生福利部的支持下建立的“特定疾病治疗研究计划”，政府通过特殊研究计划和研究资助特定疾病为目标，该计划是最早研究罕见病的计划之一，以促进对特定疾病包括罕见病的研究，该计划涉及流行病学研究，基础研究，临床研究和对特定罕见疾病的应用研究<sup>[111]</sup>。

1993 年颁布的经修订的“罕见病药物条例”，以具体奖励鼓励发现和开发罕见病药物。

2010 年，日本引入了“促进创新药物发现和超说明书用药问题解决奖励”制度，以加强新药开发和解决超说明书用药问题。这项奖励是提供给解决未被满足的医疗需求的药物，例如，孤儿药或抗癌药物。

日本厚生劳动省（MHLW）于 2013 年批准了《防治难治性疾病办法的修订》。修订后的措施强调政府资助的生物医学专项研究项目，以加强基础研究和应用研究。包括政府资助的加强罕见病基础和应用研究的专项生物医学研究计划，以及指定某些医院为罕见病治疗中心。

## (2) 制定有效罕见病研究战略

2015 年日本政府为了确保为罕见病患者开发有效的治疗方法并提高诊断质量，实施了两种类型的计划：研究与罕见病作斗争的卫生政策方案和抗击罕见病的应用研究方案。作为日本罕见病研究体系的一部分，“抗击罕见病卫生政策研究计划”和“抗击罕见病的应用研究计划”有望合作促进抗击罕见病的研究。“抗击罕见病的卫生政策研究计划”由厚生劳动省监督，而“抗击罕见病的应用研究计划”由日本医学研究与发展局监督。

### ① 抗击罕见病卫生政策研究计划

为了改善罕见病患者的诊断和治疗，研究与罕见病作斗争的卫生政策计划包括：(i) 进行流行病学研究，以确定日本罕见病的实际状况；(ii) 制定客观的诊断标准和严重程度等级；(iii) 制定基于证据的罕见疾病诊断和治疗指南；(iv) 促进临床实践中诊断标准，严重程度等级以及诊断和治疗指南的实施。

### ② 抗击罕见病应用研究计划

对抗罕见病的应用研究计划包括基因治疗研究，引入包括医疗设备和药物在内的医疗技术，研究者发起的临床试验以开发新疗法，以及现有药物的扩展适应症。自从使用诱导多能干 (iPS) 细胞的治疗在 2013 年进入临床试验阶段以来，这些计划现在强调使用特定 iPS 细胞的新药开发，通过建立诱导细胞分化诱导的技术以及创建数据分析中心和支持网络。已经制定了一个明确的目标，即获得超过 11 种治疗罕见疾病的药物和医疗设备的药物批准。

## (3) 患者数据支持

### ① 建立国民健康保险报销制度与国家登记册衔接

日本国民健康保险 (NHI) 报销制度与国家登记册衔接，以收集关于诊断和治疗指定罕见病患者的流行病学数据和信息。当患有罕见疾病的患者被输入报销系统时，有关患者疾病的信息将被登记到一个研究特定疾病治疗方法的计划中。此外，日本每 2-3 年对罕见病进行一次流行病学研究<sup>[112]</sup>。

### ② 建立日本难治性疾病信息中心

日本难治性疾病信息中心 (<http://www.nanbyou.or.jp>) 于 1997 年通过厚生劳动省和日本难治性疾病研究基金会的合作成立，旨在宣传主要在日本的罕见病信息。该中心的网站目前每年有超过 1500 万人访问。它还被广泛用作患者的倡导组织，为罕见疾病患者提供高质量的信息，并促进患者、临床医生、研究人员、制药行业和政府机构之间的互动。

### ③ 建立罕见病国家数据登记平台

日本医学研究与发展局 (AMED) 于 2017 年 2 月启动了一个项目，旨在建立一个名为“日本罕见病数据登记国家平台 (RADDAR-J)”的国家平台，其目的是为日本医学研究与发展局和厚生劳动省管理的罕见病研究项目构建一个综合数据平台。该平台根据 AMED 制定的数据共享政策促进项目的数据共享，该平台集成和分析每个项目共享的数据，以增加资源的价值并促进第三方的二次使用，同时保护共享其数据的研究人员的权利。该平台旨在通过支持注册表建设或基因组分析来促进数据共享，从而为共享其数据的项目提供激励<sup>[113]</sup>。

## 4.2.3 罕见病药物临床试验

### 4.2.3.1 美国

#### (1) 临床试验资助

1983年，FDA启动政府资助孤儿药研发项目计划，每年为孤儿药研发企业提供若干个资助项目，I期临床试验资助额25万美元/年，期限最长3年；II期、III期临床试验资助额50万美元/年，期限最长4年。FDA同时视研发项目具体情况提供培训<sup>[114]</sup>。政府资助研发项目计划为孤儿药研发企业临床试验费用提供了支持，充分激发了其研发积极性。

#### (2) 临床咨询帮助

在美国赞助者可以要求OOPD提供书面的协议，指导为申请上市而进行的临床前研究和临床研究，使研究既符合FDA的要求，又能缩短研究时间，降低开发成本。

### 4.2.3.2 欧盟

#### (1) 提供研究建议

在提交上市许可申请前，罕见病药物的发起人可按规定就临床试验向EMA寻求科学建议，咨询与罕见病药物批准相关的问题<sup>[115]</sup>。

#### (2) 临床试验设计

欧盟在《临床试验中研究性先进治疗药品的质量、非临床和临床要求指南》中提到对于孤儿病的适应症，确定试验的计划应考虑到《少数人群临床试验指南》(CHMP/EWP/83561/2005)中所概述的原则<sup>[116]</sup>。《少数人群临床试验指南》中阐述了提高设计或者分析效率的方法，以及不适用上述这些方法情况下的方法，对罕见病药物临床试验的设计具有参考意义<sup>[117]</sup>。

#### (3) 欧洲罕见病研究协调和支持行动联盟 (ERICA)

欧洲罕见病研究协调和支持行动 (ERICA) 于2021年3月开始工作，旨在协调欧洲参考网络 (ERNs) 的临床研究活动。ERICA将24个ERN的专业知识结合起来，并将创建一个协作平台，通过跨不同医学领域的跨学科研究小组的组装来分享知识和良好实践活动<sup>[118]</sup>。

#### (4) 成员国措施

比利时的EORTC是一个独立的、非营利性的癌症研究组织，其使命是协调和开展国际转化和临床研究，以提高患者的癌症治疗标准。法国成立Biotherapies Institute加快罕见疾病治疗的发展，BI目的是加快罕见疾病治疗的发展，使命是联合技能、专业知识和资源，加强资源的互补性，更好地协调跨职能项目，尤其是临床开发方面；建立的ECRIN是一个非营利性政府间组织，支持在欧洲进行跨国临床试验<sup>[119]</sup>。

### 4.2.3.3 日本

#### (1) 提供临床研究建议

厚生劳动省（MHLW）和国家生物医学创新研究所就已获得资格认定的孤儿药的临床试验和上市申请提供指导和建议<sup>[120]</sup>。

#### (2) 临床研究补贴

《药事法》规定，国家支持符合条件的药品、医疗器械、再生医学产品进行临床试验，并保证其所需资金。《孤儿药指南》规定了孤儿药研发补贴付款，通常由日本国家生物医药研究所为获得资格认定的孤儿药研发企业给予补贴资金，补贴期最长 3 年，补贴额度最高可达研发成本的 50%。

#### (3) 建立罕见病早期临床研究中心

日本政府于 2011 年启动了“特定研究领域早期探索性临床试验基地”项目。药物的早期探索性临床试验以早期的小规模、人体研究和探索性目的为特点，通过“首次在人体中”和“概念验证”阶段进行，以验证药物的安全性和有效性。早期探索性临床试验的数据将有助于下一阶段的临床试验，并将加速其他类似适应症药物的开发。经过筛选，最终确定 5 家机构为癌症、心脑血管疾病、神经精神疾病、免疫疑难疾病等特定研究领域的国家早期探索性临床试验基地（表 4-2）<sup>[121]</sup>。

表 4-2 日本国家早期探索性临床试验基地

Institution	Type	Research Area
日本国家东部癌症中心	药品	肿瘤
大阪大学医学部附属医院	药品	心脑血管疾病
日本国立循环器官疾病研究中心	医疗器械	心脑血管疾病
东京大学医院	药品	神经系统疾病
庆应大学医学院	药品	免疫系统疾病

在已确认的 5 个国家早期探索性临床试验基地中包括 4 个药品基地和 1 个医疗器械基地。在 4 个药品基地中，有 2 个基地明确了难治性和罕见病新药开发规划。分别是国家免疫性疑难病症早期探索性临床试验基地（庆应义塾大学医学院）和国家精神疾病早期探索性临床试验基地（东京大学医院）。政府、基础研究机构、药企通过合作促进药物从基础研究转化为临床应用，加快日本难治性和罕见病药物的可得性，为孤儿药研发提供了机会。

## 4.2.4 罕见病药物上市审批

### 4.2.4.1 美国

#### (1) 孤儿药上市审评加速

在加速审评审批方面，美国与 1992 年建立了优先审评（Priority Review）和加速审评两条快速审评（Accelerated Approval）路径，随后又在 1997 年建立了快速通道（Fast Track）来满足不同的加速审评需求。后为了进一步刺激特殊药品（如孤儿药）的快速上市，允许其在 IND 申请后就可以提交进入快速审评通道请求，减缓了特殊药品（如孤儿药）开发相关的一些时间和成本。美国在 2012 年和 2016 年又分别建立了突破性疗法（Breakthrough Therapy）和再生医学先进疗法（Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT）。

表 4-3 美国 5 种加速审评路径

加速审评路径	建立时间	法律依据	申请时间	特点
优先审评	1992 年	PDUFAI	上市申请或有效性补充申请时提交	审评时间缩短至 6 个月（标准审评为 10 个月）
加速审评	1992 年	21CFR/FDASIA <sup>①</sup>	研发早期讨论加速审批	(1) 使用替代终点 (2) 开展上市后研究
快速通道	1997 年	FDAMA	IND <sup>②</sup> 申请或上市许可批准之前提交	(1) 频繁沟通，加快药物研发 (2) 滚动审评
突破性疗法	2012 年	FDASIA	IND 申请或上市许可批准之前提交	(1) 研发指导 (2) 快速通道资格 (3) 优先审评资格和加速审批
再生医学先进疗法	2016 年	《21 世纪治愈法案》	IND 申请后的任何时间提交	(1) 研发早期频繁沟通 (2) 优先审评资格和加速审批

注：① FDASIA：《FDA 安全性和创新法案》（Food and Drug Administration Safety and Innovation Act）；② IND：新药临床研究审批（Investigational New Drug）

2015-2019 年批准的 343 个孤儿药适应症中，有 164 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 47.8%。其中 72 个孤儿药通过单个加速程序上市，最多的为突破性疗法（约占 37.5%）。92 个通过 1 个以上的加速程序上市（见表 4-4）。加速程序极大地缩短了罕见病药物上市时间。1985-2019 年批准的 1096 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<sup>[122]</sup>。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。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<sup>[130]</sup>。

表 4-4 2015-2019 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
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
合计	21	27	14	10	15	2	26	5	2	0	12	13	11	0	6
	72				50				36			6			

注：其中 P：优先审批 F：快速通道 A：加速审批 B：突破性疗法

## (2) 优先审评券

《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&CA 法案）规定，如果已上市药品或生物制品是针对“罕见儿科疾病”，则持有可以获得一张优先审评券。是美国 FDA 对成功开发儿童孤儿药企业的奖励，使用该券可使开发商其他任何药物获得优先审评资格，从而使该药物的审评周期从标准的 10 个月缩短为 6 个月，开发者也可将该券卖给另外一家公司。

#### 4.2.4.2 欧盟

1995年随着欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）成立，药品集中审评程序正式确立，为完善新药审评审批政策，EMA通过立法，先后颁布多个适用于集中审评程序的加快审评审批政策，以统一各成员国之间不均衡的监管水平，方便制药公司同时开拓更大的市场。目前，欧盟的新药加快审评审批政策中，包括4种加快审评类型，分别是有条件批准、特例批准、加速审评、PRIME计划。政策汇总见表4-5<sup>[123]</sup>。

表 4-5 欧盟 4 种加快新药上市审评审批政策比较

项目	颁布年份	法律依据	条件	评价依据	加速作用
有条件批准	2005	EU 第 726/2004 法条第 14 (7) 条规定	严重危及生命情况，紧急使用的药品，罕见病药物；必须有未满足的临床需求	非完整的数据，并且批准上市前收集到额外数据的可能性较低	加速临床研发
加速审评	2005	EU 第 726/2004 法条第 14 (9) 条规定	符合重大公共卫生利益的药物，特别是创新药物	申请人需证明符合“符合重大公共卫生利益”	缩短审评时间（210d 变为 150d）
PRIME 计划	2016	EU 第 726/2004 法条第 14 (9) 条规定	符合重大公共卫生利益的药物，且有未满足的医疗需求	初步的临床数据	加速临床研发（早期任命审评员，各专业审评员与申请人紧密交流）
特例批准	2004	EU 第 726/2004 法条第 14 (8) 条规定	紧急公共卫生需求用药	非完整的非临床、临床数据，且完整性获得的可能性极低	加速临床研发

《罕见病药物法规》规定，欧盟的罕见病药物全部通过EMA的集中审评程序上市。Reg. (EC) No726/2004 规定，对具有重大公共健康利益的创新药可以向 CHMP 申请加速审评，申请至少在提交上市许可申请前 2 到 3 个月提交，获得加速审评资格后，审评时限将从 210 日缩短至 150 日。

##### (1) 有条件批准

有条件批准用于治疗、预防、诊断极度衰弱或严重危及生命的疾病的药品；突发公共卫生事件应急药品及指定的罕见病治疗药品。有效期为 1 年，每年可续签，其间需履行特定义务，包括完成正在进行的或新的研究，收集额外的证据，以确认药物的风险效益比是可接受的，研发导向是以通过上市注册为首要目的。

## (2) 加速审评

Reg. (EC) No726/2004 规定，对具有重大公共健康利益的创新药可以向 CHMP 申请加速审评，申请至少在提交上市许可申请前 2 到 3 个月提交，获得加速审评资格后，审评时限将从 210 日缩短至 150 日。

## (3) PRIME 计划

PRIME 是欧洲药品管理局 (EMA) 发起的一项计划，旨在加强对未满足医疗需求的药物开发的支持。该自愿计划基于加强与有前景药物开发企业的互动和早期对话，以优化开发计划并加快评估，以便这些药物能够更早地到达患者手中<sup>[124]</sup>。

PRIME 建立在现有监管框架的基础上，包括提供科学建议和用于创新药物的加速评估程序，以解决未满足的医疗需求并为患者带来主要的治疗优势。同时为中小企业和学术界提供特别支持，微型、中小型企业 (SME) 和学术部门的申请者可以在开发的早期阶段申请 PRIME，可以要求免除科学建议的费用<sup>[125]</sup>。

欧盟对进入 PRIME 制度内的药品进行了规定。首先该药品处于开发阶段，具有创新性，预计通过欧盟集中审批程序 (centralised procedure) 上市。其次该药品应与公众健康利益相关，尤其是具有创新疗法符合加速审批的标准的药品。申请人在提交申请材料的过程中，从未满足的要求、产品具备满足未满足的要求的潜力两个方面入手，并提供相关的支撑数据。

如图 4-9，在 2016 年 3 月 7 日到 2021 年 6 月 30 日期间，该机构共收到并评估了 384 份 PRIME 资格申请，372 份得到确认，95 份得到批准，总体通过率为 25%，平均每个月有 1-2 份的申请被批准。各个治疗领域申请 PRIME 的产品数量和通过率都有很大差异，肿瘤产品申请数量较大 (29%)。

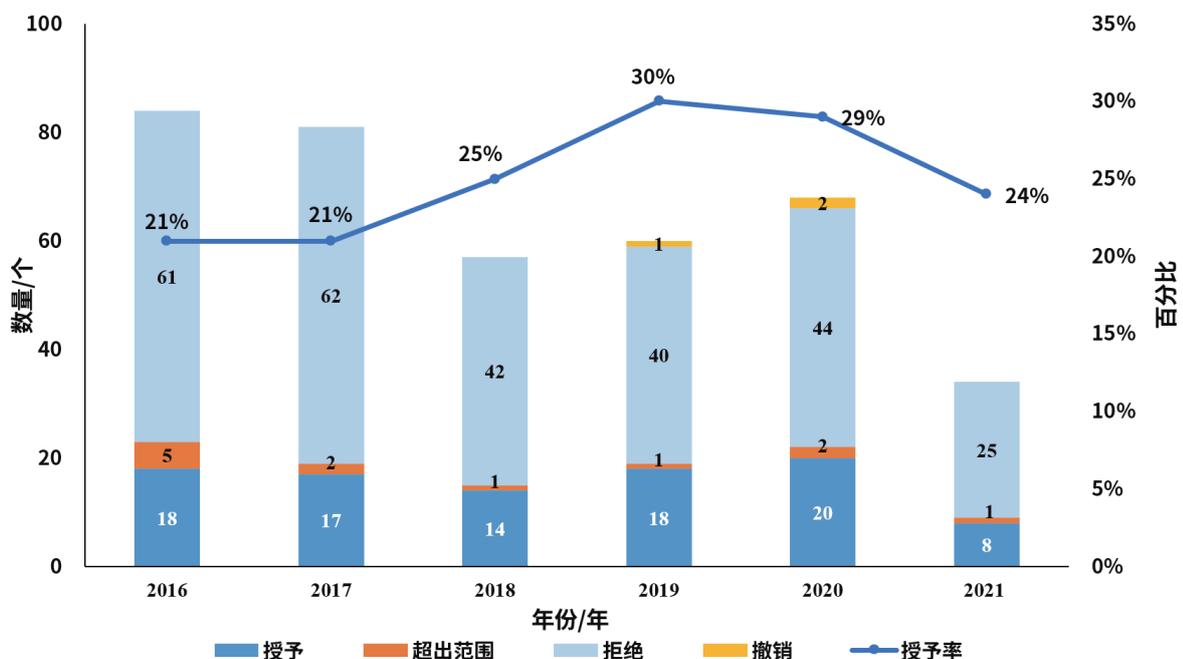


图 4-9 EMA 收到的 PRIME 资格申请概览<sup>[126]</sup>

注：2021 年数据截止 6 月 30 日

报告显示（如图 4-10），在 384 个申请中，拥有孤儿药认定的产品申请有 162 个，占 PRIME 资格申请的 42%，在通过 PRIME 申请的产品中，有 53 个产品有孤儿药认定，占比达 56%，可以看出孤儿药认定似乎增加了获得 PRIME 资格的可能性。

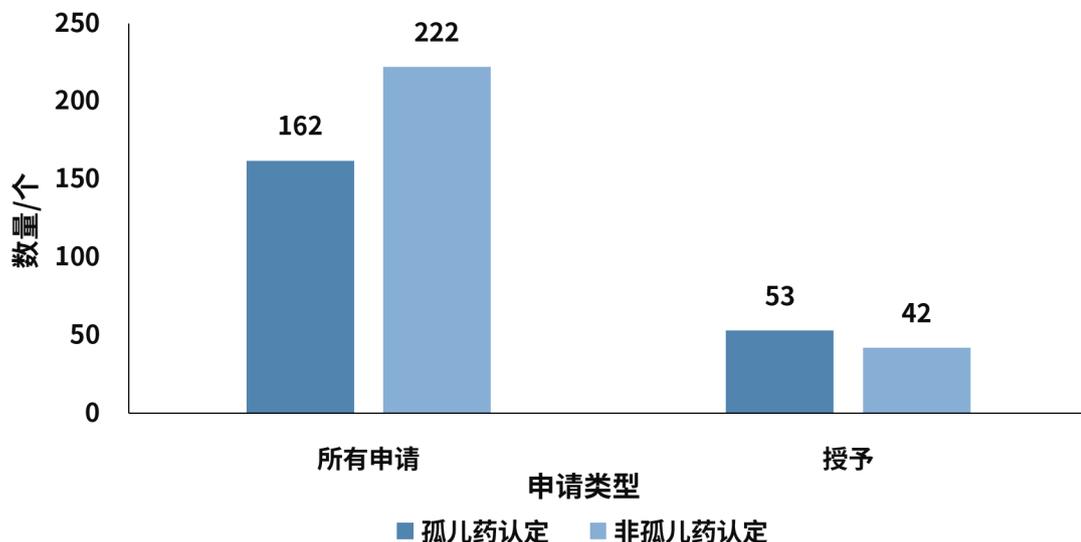


图 4-10 孤儿药与非孤儿药医疗产品的 PRIME 资格申请结果<sup>[134]</sup>

#### (4) 欧盟授权药物可在其成员国使用

在欧盟，一旦某一个药物获得欧盟委员会罕见病药物授权后，罕见病药物就可以在任何一个欧盟成员国家上市使用，但是使用品种和报销比例必须由相关国家主管部门进行审查。例如在法国，有 78.3% 欧盟药品委员会授权上市的罕见病药物被准许在国内销售，并全部纳入住院药品目录且国家医疗保险报销全部药品费用，75.6% 的罕见病药物纳入到门诊药品目录，国家医疗保险承担 72.0% 的药品费用。但在某些欧盟成员国家中，只有 33.0% 的欧盟授权罕见病药物被允许在本国销售使用<sup>[127]</sup>。

#### 4.2.4.3 日本

获得认定的罕见病药品可以通过以下快速审批通道从而获得缩短审评期限、减免审评费用等优惠条件。

##### (1) 优先审评审批

日本《孤儿药指南》规定，获得资格认定的孤儿药 / 医疗器械应优先审评，药品优先审评期限为 9 个月（标准审评 12 个月），医疗器械优先审评期限 10 个月（标准审评 14 个月）<sup>[128]</sup>。此外，审批费用也可以获得减免。

##### (2) 例外审批

例外审批主要针对可解决紧急公共卫生事件或是已在其他国家上市的某种疾病的唯一治疗药物；部长可在听取药事与食品卫生委员会（PAFSC）相关意见后授予其例外审批的方式，以提高特殊情况下药物的可获得性。

### (3) 时间限制性审批

时间限制性审批则面向已确认有效且对人体安全的再生医疗产品（细胞 / 组织产品、基因产品、病毒载体等），提供一种附带上市时间限制的许可。这项许可的有效期仅为 7 年，7 年后申请人需再次提交能够证明药品安全性、有效性的上市申请，否则 MHLW 将撤回已授予的许可<sup>[129]</sup>。

### (4) SAKIGAKE 指定

2015 年日本实行先驱指定制度，为处于开发早期阶段的药物提供全面的监管和主要监管机构的科学支持，以及加速上市前审查。

满足以下条件的药物可以申请先驱指定：①促进日本创新医药产品，医疗设备和再生医学的早期实际应用；②未批准药物快速授权计划：要求国内公司开发经欧洲和美国批准的药物，以消除药物上市时间的滞后，加快未经批准的药物、以及在欧洲和美国批准的药物在日本的实际应用<sup>[130]</sup>。

获得先驱指定的药品潜在获益如下：PMDA 优先咨询；申请前实质性审查；上市前申请优先审评；PMDA 指定的审评中心；批准后获取相关数据保护；药品定价允许有 10%-20% 的溢价。

## 4.2.5 罕见病药物医疗保障

### 4.2.5.1 美国

#### (1) 鼓励市场竞争，企业自主定价

美国制定了一系列优惠措施以保障孤儿药的供应保障，但是政府却并未干预孤儿药的定价，允许企业自主定价。美国孤儿病患者治疗所需要的药物费用由政府医疗保险、医疗补助和商业健康保险共同承担<sup>[131]</sup>。通过强烈的经济刺激，鼓励制药竞争。严格的专利保护和宽松的自由定价，保证了美国的“大市场”和“强增长”。这种刺激加速了药物供给和药物创新，同时，也推升了药物价格。2022 年 5 月美国 GoodRx 网站公布了全球 10 大最贵药物榜单，其中多个孤儿药上榜，具体见表 4-6。在这样的高定价背景下，患者的用药保障问题更加值得关注。

表 4-6 全球十大最贵药物榜单

药品名称	开发企业	适应症	治疗费用
1.Zolgensma	诺华公司	脊髓性肌肉萎缩	2125000 美元 (一次性)
2.Zokinvy	Eiger BioPharmaceutical	儿童早衰症	1032480 美元 / 年
3.Danyelza	Y-mAbs Therapeutics	神经母细胞瘤	977000 美元 / 年
4.Myalept	阿斯利康公司	先天性全身性脂肪营养不良	890000 美元 / 年
5.Luxturna	Spark Therapeutics	因视网膜营养不良而丧失视力	850,000 美元 (一次性)
6.Folotyn	Acrotech Biopharma	已经扩散的 T 细胞淋巴瘤	795000 美元 / 年
7.Brineura	BioMarin Pharmaceutical	CLN2 疾病	730000 美元 / 年
8.Blinicyto	安进公司	B- 前体急性淋巴细胞白血病	712000 美元 / 年
9.Ravicti	Hyperion Therapeutics	尿素循环障碍	700000 美元 / 年
10.Soliris	Alexion Pharmaceuticals	脊髓和视神经发炎	678000 美元 / 年

美国是用商业办法解决公众医疗需求的。经过折扣和返款的政府价格形成了美国市场的基准价格，商业医保只能在基准价格之上与供应商谈判价格。这样的博弈、调整和妥协，形成了美国药物市场的价值竞争和价格竞争态势<sup>[132]</sup>。

## (2) 商保为主，多头支付

当前，许多发达国家的孤儿病患者诊疗费用和用药费用全部或者部分置于医疗保险报销范畴中。在美国，99% 的孤儿病患者的医疗费用都源自于国家投资的医疗保健计划，患者可自由选择加入不同的保险计划，从而获取最大程度的报销<sup>[133]</sup>。以市场力量为主导、商业保险为主体的卫生医疗体系使得美国不断通过市场竞争手段将科技与资金转化为技术上的优势，但也会因为费用过高、服务重复以及保险索赔欺诈问题严重而饱受诟病。

美国孤儿病领域医疗市场的矛盾更体现在支付方式上。多头支付是美国医疗市场的典型特征。在多头支付体系下，支付方以合理价格与医疗机构、药品生产商进行有效谈判的能力较弱，对于孤儿病患者而言更是如此，巨额的医药费用使得商业保险公司极易将支付责任向支付方转嫁，如提高保费或是提高自付比例等。从而，在美国这样一个以商业保险为主体的国家，孤儿病患者多年来持续面临人均医疗费用开支高速增长的困境<sup>[134]</sup>。

#### 4.2.5.2 欧盟

##### (1) 各成员国自主实施定价策略

在欧盟的罕见病药物保障制度的推行过程中，欧盟主要集中负责罕见病药物的认定、患者援助方案的策划以及罕用药批准等工作；而对于罕见病药物定价以及如何裁定、报销比例等方面的具体细节是由各个成员国根据自己国家的医保体系和相关基金情况而实施的<sup>[135]</sup>。

对于欧盟的罕见病药物研发企业来说，同美国一样，拥有较大程度上的自主定价权，并在和支付方代表以及保险公司谈判后形成最后的定价。由于罕见病药物市场需求相对较小，而唯有较高的定价才能取得足够的投资回报。对于大部分的欧盟国家来说，虽然药企对于其产品的自主定价权更大且医疗商业保险制度也更完善，但反过来也造成了药物销售环节食利者众多导致终端药品价格极为昂贵的问题<sup>[136]</sup>。

在价格控制方面，法国政府对罕见病药物实施价格管制，即当一种药品刚上市的第一年的实际销售额与预测销售额存在差距时，政府根据差额来评价该药品是否降价。在英国和加拿大，若罕用药企业的利润过高，政府会对其进行药价评估以及勒令降价。瑞典则是通过罕见病药物的支付及报销的相关规定来间接地干预罕见病药物价格<sup>[137]</sup>。

##### (2) 多种医疗保障支付方式并行

2009年欧洲理事会大力推动各成员国根据本国的发展程度、医疗保障体系、罕见病药物可获得性和可及性的情况制定该国的罕见病防治计划。鼓励各成员国完善医疗保险和报销体系、建立罕见病基金。尽管罕见病药物的认定、激励方案和上市审批程序由欧盟集中管理，但罕见病产品的定价和报销工作由成员国根据自己国家的医保体系和相关基金情况而实施的，成员国医疗保险体系和药品报销覆盖范围影响居民对药物的可及性。对欧盟若干国家比较分析研究发现，罕见病的医疗保障支付主要分为三种类型：

①**医疗保险支付型**，其典型的代表国家有德国。在德国罕见病患者住院期间发生的除食宿以外的所有费用全部由医疗保险承担。而对于罕见病患者使用的药品在其按照一定的比例自付后，其余部分也由医疗保险承担。如果自付比例超过预定上限，可以免除超出部分。总体来说，即便罕见病患者的治疗费用过高也不会导致因病致贫或返贫的情况，基本上治疗费用都可以通过医保补偿。除此之外，德国还有其他较为完善的社会安全体系，例如年金、救助、津贴等等。

②**相关基金支付型**，其典型的代表国家有比利时、意大利和匈牙利。在比利时，只要罕见病患者的治疗费用使用情况满足预设的特定标准，罕见病患者都可以申请“特别团结基金”，以对自己使用的罕用药品费用和罕见病治疗费用进行一定比例的补偿。意大利政府2007年建立了专门治疗罕见疾病的基金，对罕见病患者的药品费用和治疗费用进行补偿，负责该基金使用方案制定的主要是罕见病国家管理委员会，该委员会主要是由政府卫生系统、机构医学专家和民政部门共同成立的。匈牙利的国家健康保险基金可以为许多罕见病患者的治疗费用进行补偿，补偿数额通常可以达到100%。

③**医疗救助型**，其典型的代表国家是法国和荷兰。法国政府专门制定了一个五年计划，从2005年开始，投入总额约为1亿欧元，该计划目标就是能够使罕见病患者享有平等的医疗水平和待遇。该计划主要内容有：对罕见病患者进行医疗保障、支持罕用药研发、提高罕见病治疗水平、探讨罕见病患者治疗机制、以及促进罕见病学术和临床领域的国际合作。荷兰政府则是设立若干个治疗中心，让罕见病患者都在治疗中心接受治疗。与此同时，其接受治疗过程中产生的各项指标数据都用于罕见病领域研发，而所有的治疗费用都是全额报销的<sup>[138]</sup>。

#### 4.2.5.3 日本

##### (1) 药企提交申请，医改局审核定价

日本的药品价格制定与偿付报销情况密切相关，在罕用药获得资格认定和上市批准后，申请人可向日本厚生劳动省提出进入药品报销目录的申请以及递交相关申请材料。厚生劳动省下属的医政局经济课与制药企业进行会议交流，制药企业陈述该药品的相关情况；由医政局经济课根据类似药效比较法或成本定价法制定出药品价格草案，随后交由药价计算组织制定出最终药价方案，并通知药企。若制药企业同意该药价方案，则提交到日本中央社会医保委员会审批，若医保委员会同意，该药品则可被医疗保险药品目录所收录；若制药企业不接受该药价方案，可再次提出申请<sup>[139]</sup>。

##### (2) 罕见病专门支援政策与患者自付政策并行

根据日本《难病法》及日本药事法规定范围内的罕见病患者享受厚生劳动省的医疗资金支援。符合条件的罕见病患者，治疗产生的费用，包括因该病引起相关其他疾病和部分护理费用，在县政府指定的医疗机构可以接受专业的罕见病医疗服务并获得部分费用的报销。

日本罕见病高额疗养费制度始于2017年，指对于医疗费用超过限额的中重度罕见病患者，为避免其家庭的医疗费用负担过重而制定的高额医疗费用制度。即罕见病患者当月在医疗机构或药店自付的医疗费用超过最高限额时，多支付的金额可以报销。这里值得注意的是，高额疗养费制度和上文已经阐述过的指定难病医疗给付制度不同的是，高额疗养费针对的是罕见病患者在自身除罕见病之外发生的医疗成本（包括药费）超过一定支付限额时给予报销的制度，而指定难病医疗给付制度指患者自身所患罕见病在厚生劳动省经研究后承认的罕见病名单上，因为医治该种罕见病及罕见病造成的其他相关医疗问题时发生的医疗费用在自付一定限额后的其他部分予以报销的政策。

除了上述2条主要的罕见病患者报销政策外，日本还有其他罕见病患者支援政策，如身心障碍患者福利金，每月由患者所在的区政府负责发放。申请前患者需提供相应级别的身心障碍证明，级别不同发放的金额也不一样。同时，政府对患有精神疾病的罕见病患者提供心理治疗服务。此外，对于长时间住院治疗的罕见病患者，可以向省政府申请特别补助。由于日本每个县的具体规定和实施情况不同，这里仅作简要介绍<sup>[140]</sup>。

罕见病患者享受以上支援政策时，还需按照一定限额自行承担医疗费用。如下表所示，表中为在日本各县患者资金支援制度官网上得到的月度报销限额的中位数，均以2020年11月平均汇率换算成人民币。此外，由于厚生劳动省新规定，在2015年前认定的罕见病患者住院时的伙食费等全额自行承担，2015年后认定的罕见病患者自行承担其中的1/2，剩下的予以报销。

表 4-7 日本罕见病患者资金支援制度报销限额表

报销级别	级别划分标准	患者月均自付额度上限		
		一般限额	长期高额报销限额	人工呼吸机等穿戴设备
最低生活保障群体	-	0	0	0
低收入人群 1	本人年收入人民币 51200 元以下	人民币 160 元	人民币 160 元	人民币 64 元
低收入人群 2	本人年收入人民币 51200 元以上	人民币 320 元	人民币 320 元	人民币 64 元
中等收入人群 1	纳税人民币 4546 元以下	人民币 640 元	人民币 320 元	人民币 64 元
中等低收入人群 2	纳税人民币 4546 元以上，人民币 16074 元以下	人民币 1280 元	人民币 640 元	人民币 64 元
高收入人群	纳税人民币 16074 元以上	人民币 1920 元	人民币 1280 元	人民币 64 元
患者住院治疗时的伙食费等非直接医疗成本		全额自行承担		

## 4.2.6 其它激励政策

### 4.2.6.1 美国

#### (1) 市场独占期保护

孤儿药被批准上市后，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同分子结构药物上市。如果期间出现以下情况：①该药物撤市；②该药物市场供应不足；③该药物持有人授权允许；④新申请药物相比该药物具有临床优势，则可以在此期间批准其他相同适应证的药物上市。

#### (2) 税收抵免和免除新药申请费用

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%<sup>[141]</sup>，2017 年将符合规定的临床试验费用税收减免至 25%<sup>[142]</sup>。

1997 年《FDA 现代化法案》（FDA Modernization Act, FDAMA）规定，豁免孤儿药上市申请或罕见病药物新适应症的补充申请费用<sup>[143]</sup>。2007 年《FDA 修正案》（FDA Amendments Act, FDAAA）豁免认定用于孤儿处方药或生物制品申请批准或许可的产品费及场地费<sup>[144]</sup>。

### (3) 针对特定领域 / 产品开发计划

由于孤儿病大多为遗传病，其自然史学研究在药物研发中有着极其重要的作用。且大部分孤儿病患者以儿童为主，约 75% 的孤儿病在其出生时或者儿童时期就会发病<sup>[145]</sup>，病情进展迅速，死亡率高。为帮助孤儿病相关法律法规政策更好的落地实施、帮助学术界以及工业界解决孤儿药研发过程中的特定困难，FDA 相应开展了一系列孤儿药激励计划 / 项目来激励特定孤儿病产品开发（如表 4-8）。

表 4-8 FDA 孤儿药激励计划

计划 / 项目	主要内容
人道主义使用设备（HUD）指定计划	成立于 1990 年《安全医疗器械法》通过后，首要目标计划是刺激孤儿病医疗器械发展，该计划不提供财务激励措施，允许指定的设备有资格获得成为人道主义设备豁免的替代营销（HDE）途径，HUD 的发起人只需要证明“可能的好处”就能获得营销批准
儿科设备联盟（PDC）资助计划	旨在应对儿科患者医疗器械发展中的挑战（市场规模小，招募儿童困难、缺乏儿科设备试验基础设置），不直接资助单个设备项目，侧重于知识平台网络的开发服务
罕见病自然史研究资助计划	旨在解决阻碍孤儿病产品开发的最常见和最紧迫的问题之一：缺乏自然史数据。通过描述罕见疾病或病症的自然历史、识别基因型和表型亚群以及开发和 / 或临床验证来推进罕见疾病医疗产品开发的研究。

### (4) 创新环境培育与科技成果转化

1980-2000 年是美国国家科技政策的爆发期，一系列法案的出台（表 4-9）为美国药品市场培育了充满活力的竞争环境，包括小企业成为促进政府科研成果转化的重要力量，帮助政府科研成果转化；同时建立了国家实验室与工业界之间的合作联盟，促进了技术转让，并保证参与“合作研发”的公司可以获得充分的知识产权，加快研发成果商业化<sup>[146]</sup>。而孤儿药法律体系完善与科技政策出台是相吻合的，使得孤儿药研发激情以及上市数量进入一个新时期。

表 4-9 1980-2000 年美国国家科技政策

美国科技创新相关方案	时间
史蒂文森技术创新法 (Stevenson-Wydler Technology Innovation Act)	1980
拜杜大学和小企业专利法 (Bayh-Dole Patent and Trademark Law Amendment Act)	1980
小企业创新发展法 (Small Business Innovation Development Act)	1982
联邦政府技术转让法 (Federal Technology Transfer Act)	1986
综合贸易和竞争法 (Omnibus Trade and Competitiveness Act)	1988
国家竞争性技术转让法 (National Competitiveness Technology Transfer Act)	1989
军转民、再投资和过渡援助法案 (Defense Conversion Reinvestment and Transition Assistance Act)	1992
国家合作研究法 (National Cooperative Research Act)	1984
联邦技术转移法 (Federal Technology Transfer Act)	1986
小企业技术转移法 (Small Business Technology Transfer Act)	1992
国家技术转让与促进法 (National Technology Transfer and Advancement Act)	1995
联邦技术转让商业化法 (Federal Technology Transfer Commercialization Act)	1997
技术转让商业化法 (Technology Transfer Commercialization Act)	2000
国家创新法 (National Innovation Act)	2005
美国竞争力计划 (American Competitiveness Initiative, ACI)	2006
美国竞争法	2007
科学与创新规划 (Science and Innovation Initiatives 2008-2013)	2008
美国食品和药物管理局安全及创新法案 (FDA Safety and Innovation Act, FDASIA)	2012

### (5) 强化小型罕见病企业研发激励

美国国立卫生研究院 (NIH) 设立小企业计划来鼓励小型企业进行商业化的研究和开发<sup>[147]</sup>, 该计划通过资金支持、技术援助计划参与和会议外联从研发与技术商业化两个方面对小型企业进行激励。其具体分为小企业创新研究 (SBIR) 计划和小企业技术转让 (STTR) 计划, 小企业创新研究 (SBIR) 计划目前占 NINDS 预算的 3.2%, 供小企业关注从事具有商业化潜力的联邦研发, 而小企业技术转让 (STTR) 计划目前占 NINDS 预算的 0.45%, 以促进小企业关注点和美国研究机构之间具有商业化潜力的合作研发<sup>[148]</sup>。美国卫生与公共服务部通过以上激励措施促进小型企业进行神经科学包括孤儿病领域的创新研究和开发。

#### 4.2.6.2 欧盟

##### (1) 市场独占期

《罕见病药物法规》规定, 欧共体和成员国不得在 10 年内受理其他相似医药产品相同适应症的上市申请, 或不得受理 / 批准已上市产品扩展相同适应症的许可申请。如果在上市第 5 年结束时, 罕见病药物不再符合认定标准, 尤其是现有证据证明产品已经获得足够的利润, 无需继续获得市场独占, 则独占期缩减至 6 年。根据 Reg. (EEC) No1901/2006 规定, 满足儿科研究计划 (PIP) 条件的罕见病药物上市后可延长 2 年市场独占期, 共计 12 年市场独占期<sup>[102]</sup>。此外, 罕见病药物创新企业还将拥有八年的数据独占期, 即该罕见病药物企业自授权之日起八年内享有该药物临床前试验和临床试验结果的专有权<sup>[149]</sup>。

##### (2) 监管费用减免

获得罕见病药物认定的企业可减免监管费用, 包括减少研究方案咨询费用、上市申请费用、批准前检查费用、上市后变更申请费用及年费<sup>[150]</sup>。

表 4-10 孤儿费用减免政策

应用程序类型	费用减免占比	
	非中小企业申请人	中小企业申请人
研究建议 (与儿科无关)	75%	100%
研究建议 (与儿科有关)	100%	100%
上市前检验	100%	100%
首次上市批准申请	10%	100%
获上市授权起第一年内的上市后申请, 包括年费	0%	100%
检查 (授权后)	-	90%

### (3) 欧洲罕见病联合规划

2019年1月推出的欧洲罕见病联合规划（EJP RD）标志着欧洲的一个重要里程碑。EJP RD正在创建一个全面、可持续的生态系统，允许在研究、护理和医疗创新之间形成良性循环。它聚集了来自35个国家超过135个机构的研究资助者，大学，研究组织和基础设施，医院和患者组织，其中包括27个欧盟国家中的26个。欧盟在超过1亿欧元的总投资中贡献了5500万欧元。EJP RD将通过开发、共享和促进欧洲/全世界共享研究和临床数据、材料、过程、知识和技术诀窍，提高研发研究的整合、功效、生产和社会影响；实施并进一步开发一种有效的财务支持模式，用于所有类型的RD研究（基础，临床，流行病学，社会，经济，卫生服务），同时加速利用研究成果以造福患者<sup>[117]</sup>。

#### 4.2.6.3 日本

除了上述罕见病药品认定、基础研究、临床研究及上市审批阶段激励政策，日本还有一些其他上市前及上市后激励措施。

##### (1) 税收抵免

日本《药事法》规定按照《特别税收措施法》，采取必要措施促进孤儿药/医疗器械和再生医学疗法的研究。非补助的剩余费用实施科研费用15%的税收减免及企业费用最高14%的税收减免<sup>[151]</sup>。

##### (2) 降低申请费用

《孤儿药指南》规定，被认定为孤儿药/医疗器械后，厚生劳动省（MHLW）将降低检查和申请费用，具体降低额度将视情况而定。

##### (3) 市场独占期

日本《孤儿药指南》规定，获得资格认定的孤儿药被批准上市后将被授予10年市场独占期，医疗器械获得7年市场独占期<sup>[5]</sup>。相比之下，其他药品的独占期为6年，在此期间，厚生劳动省（MHLW）不会受理和批准同类药品上市申请。

## 4.3 典型国家罕见病药物政策发展对比分析

对典型国家罕见病药物创新政策的发展对比分析首先结合上述典型国家罕见病药物创新政策发展历程及重点激励政策分析，分析不同国家在罕见病药物政策发展各阶段中对产业链中各周期的侧重情况，其次从罕见病药品认定与批准数量、治疗领域等政策实施效果方面对各国罕见病药物创新政策发展总体情况进行分析。

### 4.3.1 美国

美国是最早建立罕见病药物法律保障制度的国家，建立以《孤儿药法案》、《孤儿药法案实施办法》等为核心的法律体系，在孤儿病及孤儿药的界定、注册审评审批、税收减免、政策扶持等方面做出了具体要求；设立“身份认定+激励措施”形式的孤儿药管理制度来鼓励药物研发；设置专项资金、专职机构、专门通道来资助孤儿病研究、指导临床试验、加速药品上市，从而降低企业的研发成本，提高其研发积极性；并在具体环节或具体领域/产品中针对性的设置各种政策、指南以及计划，帮助孤儿病相关法律法规要求更好的落地实施。

表 4-11 美国罕见病药物创新政策发展分析

	认定标准	基础研究	临床试验	上市审批	其它
第一阶段	» 1983 年通过了《孤儿药法案》，规定了孤儿药资格认定标准。	» 1983 年，FDA 启动政府资助孤儿药研发项目计划。	» 1983 年，FDA 启动政府资助孤儿药研发项目计划，每年为罕见病药物研发企业提供若干个资助项目； » 申办者可以就与研究孤儿药相关的临床试验费用申请高达 50% 的税收抵免。	» 1992 年建立了优先审评、加速审评两条快速审评路径；	» 同类药物中首个获批用于该孤儿病的药物，在获得批准后才可能有资格获得 7 年的市场独占权。 » 申办者在提交孤儿药上市申请（新药申请 / 生物制品许可申请）时免交用户费。
第二阶段	» 1992 年出台《孤儿药法案实施办法》，内容涵盖孤儿药相关定义。		» 赞助者可以要求 OOPD 提供书面的协议，指导为申请上市而进行的临床前研究和临床研究，使研究既符合 FDA 的要求，又能缩短研究时间，降低开发成本。	» 1997 年建立了快速通道； » 激励儿童罕见病药物创新制定优先审评券（PRV）。	» 2007 年《FDA 修正案》豁免认定用于孤儿处方药或生物制品申请批准或许可的产品费及场地费。 » 出台儿科器械联盟（PDC）拨款计划，为儿科患者开发医疗器械的挑战。
第三阶段	» 2017 年 6 月提出《罕见病药物现代化计划》，减少药物资格认定申请积压。	» OOPD 于 2016 年启动了罕见病自然史研究资助计划，解决缺乏自然历史数据的问题。		» 2012 年和 2016 年分别建立了突破性疗法、再生医学先进疗法加速审评通道。	» 2017 年将符合规定的临床试验费用税收减免至 25%。

#### 4.3.1.1 孤儿药认定及批准上市数量

1983 年 -2021 年，FDA 共计认定了 6133 个孤儿病药物，年均认定 157 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 4-11），其中以 2017 年认定数量最多，为 489 个，2015-2021 年认定数量均高于往年，平均每年认定 389 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。

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罕见病药物研发，FDA 批准的孤儿药呈现逐年递增趋势。截至 2021 年底，FDA 共批准了 1035 个孤儿药适应症（见图 4-12），平均每年批准 27 个，其中 2018 年批准数量高达 95 个，2017-2021 年平均批准数量为 87 个，认定数量和批准数量的快速增长时期发生在 2017 年后，可能是由于 FDA 2017 年发布的《罕见病药物现代化计划》，大大的简化了孤儿药认定流程。

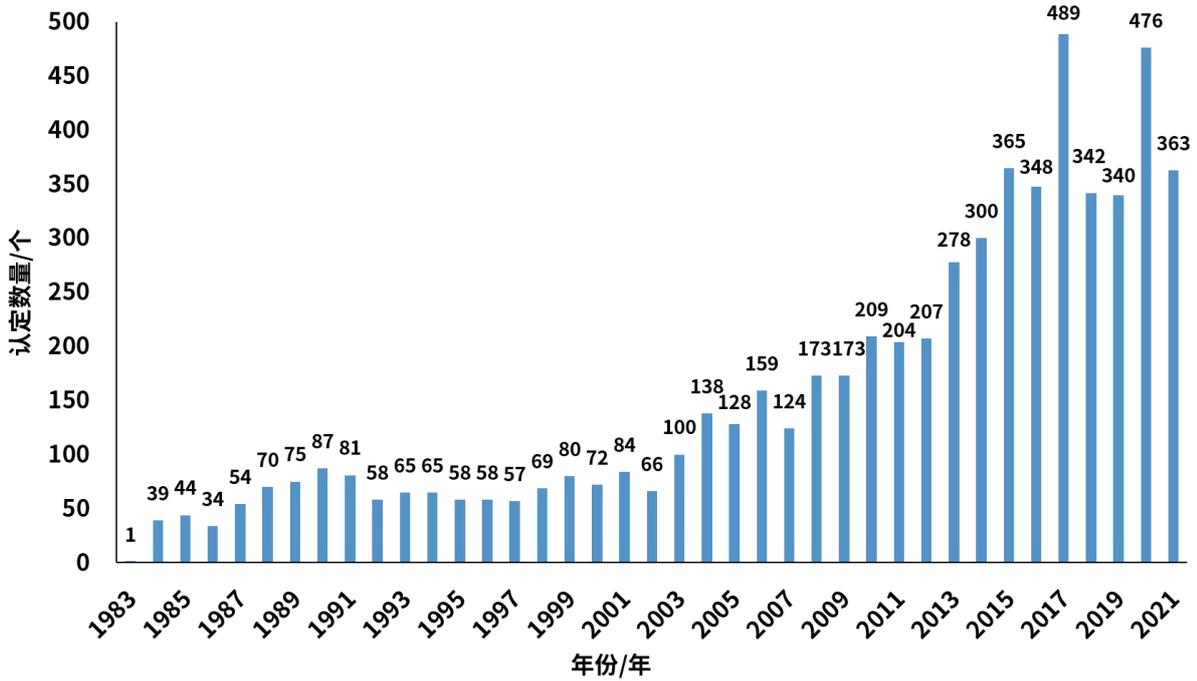


图 4-11 1983-2021 年 FDA 孤儿药认定情况<sup>[152]</sup>

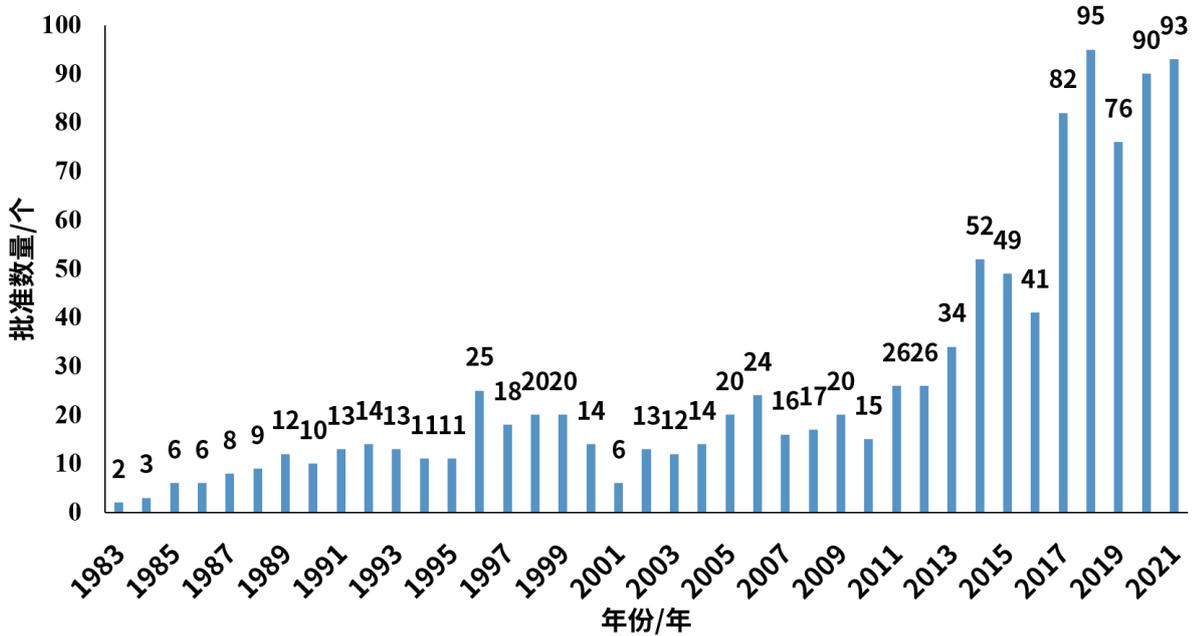


图 4-12 1983-2021 年 FDA 孤儿药适应症批准情况<sup>[153]</sup>

### 4.3.1.2 孤儿药临床试验资助情况

在 FDA 每个财政年度大约 1500 万美元的孤儿药及医疗器械临床试验资助中，约有 1000 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孤儿病临床试验，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 200000，同时需具有有效的研究性新药申请（IND）。1983-2021 年，OOPD 共资助了 669 项孤儿药临床试验（见图 4-13），平均每年新增资助项目约 17 项。在任何时候，都有 60 到 85 个正在进行的赠款资助项目。

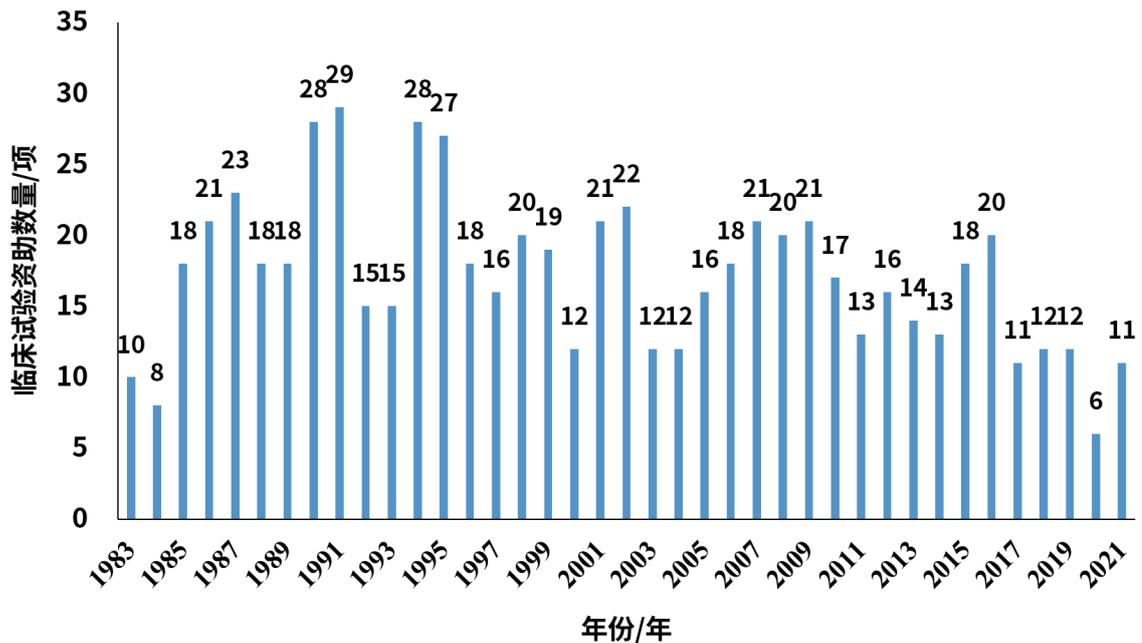


图 4-13 1983-2021 年 OOPD 资助的孤儿药临床试验<sup>[154]</sup>

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。然而 2021 财政年度 FDA “罕见病药物临床试验资助计划” 共有 11 个项目获得资助，拨款总额超过 2500 万美元。数量较 2020 年（6 项）增加近一倍<sup>[155]</sup>，可见 FDA 仍然愿意投入相当规模的资助资金去帮助孤儿药临床试验的开展。

### 4.3.1.3 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<sup>[156]</sup>（见表 4-12），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、卵巢癌和肺癌的药物的批准数量也位居前列。

表 4-12 1983-2019 年 FDA 批准孤儿药治疗领域分类

治疗领域	数量	占比 /%
抗肿瘤药和免疫技能调节药	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

#### 4.3.1.4 孤儿药新药获批数量

整体来看,1985-2020年FDA批准孤儿药新药数量占其批准新药总数的比例呈增长趋势(见图4-14),1985年FDA共批准上市31个新药,其中,孤儿药为3个,占9.7%,而2020年,FDA共批准上市53个新药孤儿药为31个,占58.5%,占比较1985年明显增大。

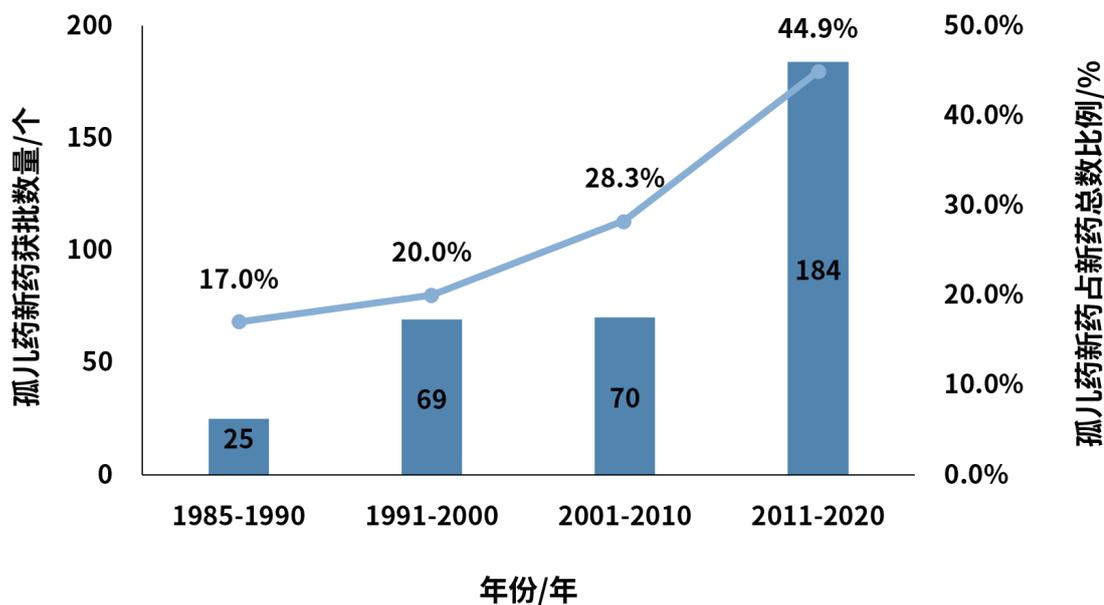


图 4-14 1985-2020 年 FDA 批准孤儿药新药数量占其批准新药总数的比例<sup>[154]</sup>

美国孤儿药新药数量以及孤儿药新药占新药总数比的快速增长表现出美国自 ODA 发布以后形成的孤儿药制度，带动了美国罕见病产业快速增长，一系列的激励配套政策成为刺激孤儿药研发的主要驱动因素。

### 4.3.2 欧盟

欧盟于 1999 年通过罕见病药物法规，以立法奠定罕见病及罕见病药物资格认定的法律基础。对欧盟罕见病药物政策按照不同的政策类型和时间阶段划分，可以看出随着时间的变化，欧盟罕见病药物政策不断完善，不断注重罕见病药物的基础研究和临床试验等阶段，整合多方资源、开展国际合作，推动着欧盟罕见病药物研究的有序发展。

表 4-13 欧盟罕见病药物创新政策发展分析

	认定标准	基础研究	临床试验	上市审批	其它
第一阶段	» 1999 年通过了《孤儿药法规》，规定了罕见病药物资格认定标准。		» 在提交上市许可前，申办者可以就临床试验向 EMA 寻求科学建议； » 2006 年发布《少数人群临床试验指南》，当可供研究的患者数量有限时，该指南考虑了与临床试验相关的问题。	» 《孤儿药法规》规定，欧盟的罕见病药物全部通过 EMA 的集中审评程序上市。	» 获得欧盟上市许可的罕见病药物可享受十年市场独占期； » 2006 年欧盟出台儿童用药管理规范，对儿童类罕用药增加 2 年市场垄断期； » 获得罕见病药物认定的企业可减免监管费用。
第二阶段	» 在孤儿药认定和审评上，EMA 加强了国际合作，与 FDA 共享罕见病药物信息，可接受相同年度报告。	» 2007-2013 “第七期发展框架计划”中为罕见病科学研究确立了发展目标； » “地平线 2020”计划在计划期内（2014-2020 年）提供 9 亿欧元用于罕见病研究项目。	» 2009 年发布 EMA 针对寻求科学建议和实验方案帮助的申请人的指南。		
第三阶段		» 欧洲各国通过建立研究院、医学中心、基金会等来促进罕见病药物的基础研究。	» 欧洲罕见病研究协调和支持行动旨在协调欧洲参考网络 (ERNs) 的临床研究活动。	» 2016 年颁布 PRIME 计划，旨在加强对未满足医疗需求的药物开发的支持	» 欧洲罕见疾病联合项目 (EJPRD) 旨在创建一个有效的罕见疾病研究生态系统，资助研究、整合资源将高质量研究转化为有效治疗。

在欧盟罕见病药物政策不断发展完善的过程中，罕见病药物资格认定与批准上市数量等逐年增长，政策实施后效果显著。

#### 4.3.2.1 罕见病药物资格认定与批准上市数量

罕见病药物研发激励政策实施以来，罕见病药物的资格认定数量逐年增长，上市批准数量也呈上升趋势。2018 年，全球罕见病药物市场规模达 1270 亿美元，约占处方药销售额的 16%，罕见病药物的市场收益前景优势逐渐凸显。

根据欧盟 EMA 发布的罕见病药物数据，据统计 2000-2021 年，EMA 共计收到 3929 个罕见病药物认定申请；COMP 对 2572 个申请给予肯定意见，36 个申请给予否定意见；EC 认定 2552 个罕见病药物资格；评估期间申办者撤回 1132 个申请（图 4-15）。

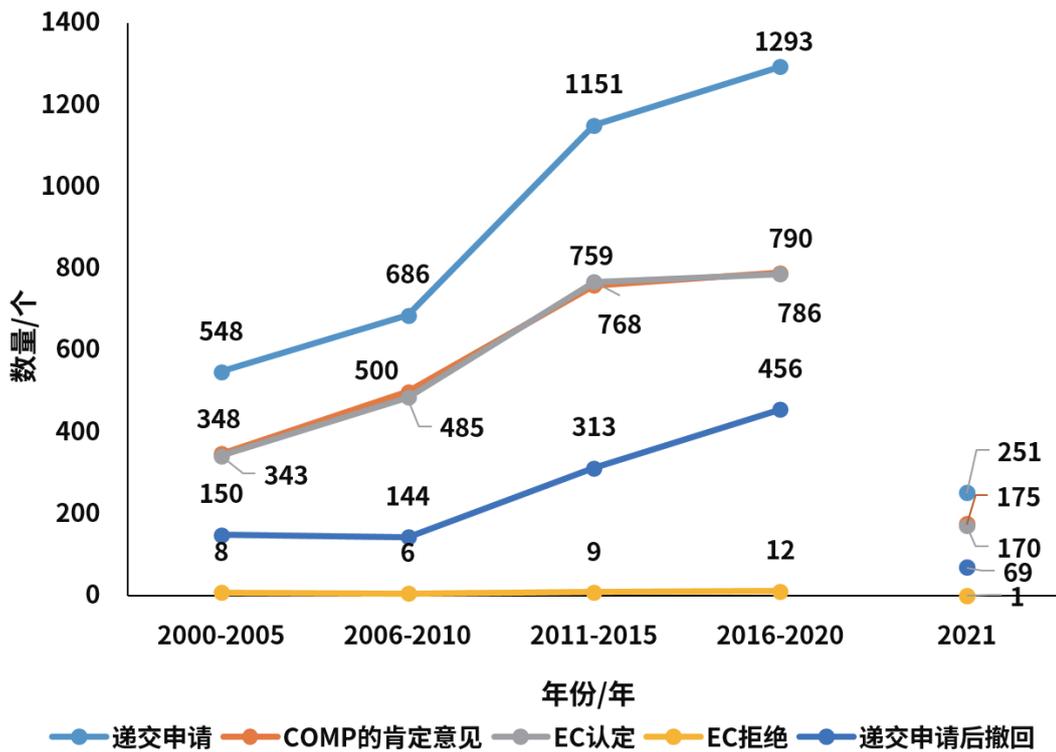


图 4-15 2000-2021 年欧盟罕见病药物申请与认定情况<sup>[157]</sup>

2000 年-2021 年，欧盟药物委员会已经颁发 2552 个罕见病药物称号，有 207 个罕见病药物获得上市许可（如图 4-16）。2018 年达到了最高峰 22 个，与 2000-2010 年年均 5、6 个罕见病药物相比，2011 年-2021 年欧盟年均上市罕见病药物 13.1 个，数量上明显增加。



图 4-16 2000-2021 年欧盟罕见病药物上市数量逐年分布情况<sup>[169]</sup>

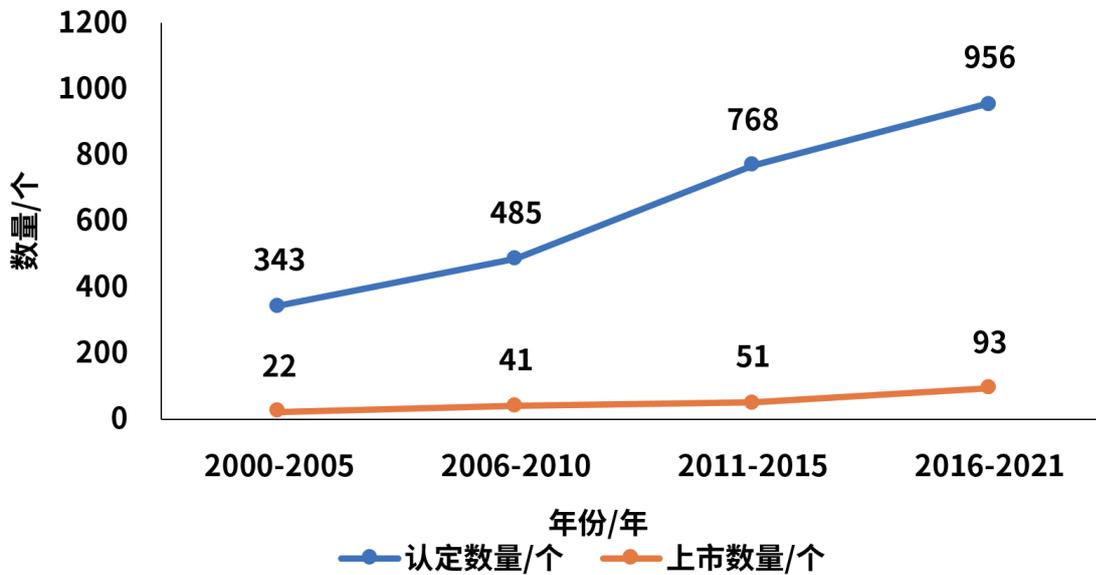


图 4-17 2000-2021 年欧盟认定、批准上市的罕见病药物数量<sup>[169]</sup>

#### 4.3.2.2 药物治疗领域分布

对 2021 年欧盟药物委员会批准上市的罕见病药物应用领域分布情况进行分析，共对 207 种罕见病药物进行授权，发现肿瘤，先天性、家族性和遗传性疾病，神经系统，呼吸、胸痛和纵隔疾病，感染和侵扰分别排在了前 5 名。

据统计，2000-2021 年欧盟批准上市许可的 207 种罕见病药物的治疗领域分布情况依次为：肿瘤药（36.73%），先天性、家族性和遗传性疾病药物（28.98%），神经系统药物（4.90%），呼吸、胸痛和纵隔疾病药物（4.49%），感染和侵扰（4.08%），具体情况见图 4-18。

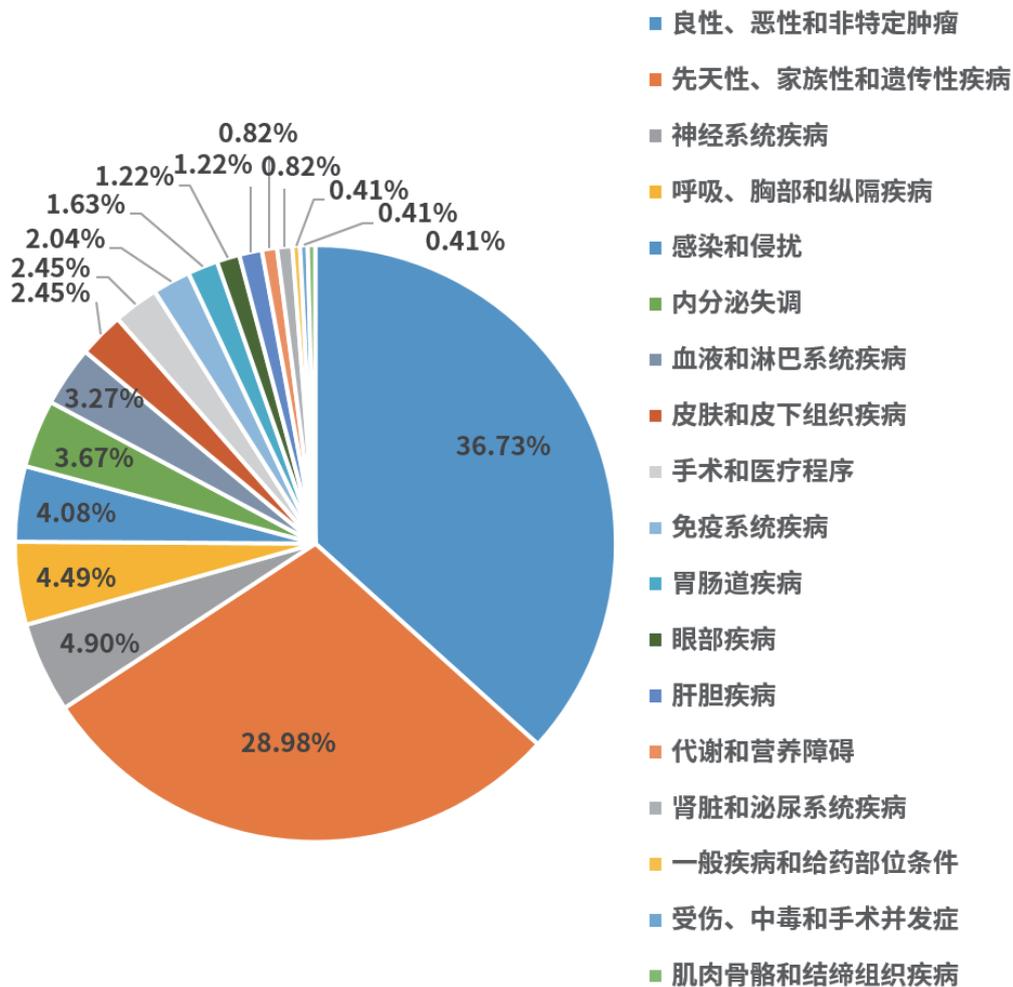


图 4-18 欧盟药物委员会批准罕见病药物治疗领域分布情况<sup>[169]</sup>

注：207 个初始上市许可 +38 个扩展适应症

其中肿瘤治疗药物是世界罕见病药物药品研发企业的主要研究方向，抗肿瘤罕见病药物占据了上市药物数目的 36.73%。肿瘤与先天性、家族性和遗传性疾病两领域占据了罕见病药物的半壁江山。2011 年—2017 年，80 个具有抗癌适应证的药物被 FDA 和欧盟指定为罕见病药物。罕见病药物适应证的肿瘤主要有慢性髓样淋巴瘤（CML）、慢性淋巴细胞性淋巴瘤（CLL）、非小细胞肺癌（NSCLC）、急性淋巴性白血病（ALL）、间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）、急性髓样淋巴瘤（AML）、慢性淋巴细胞性淋巴瘤（CLL）、小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）、T 细胞淋巴瘤等<sup>[126]</sup>。

### 4.3.3 日本

早在 1972 年，抗击罕见病就成为了日本国家卫生系统的一部分。在政府的大力支持下，日本罕见病药物政策在过去 40 年中不断发展和完善，包括 1993 年颁布了具体的孤儿药立法以鼓励罕见病药品的开发和研究，出台具体的研究计划以促进罕见病药品的研究和开发，以及建立国家信息中心以促进对罕见疾病的了解。这些政策有望在未来抗击罕见病方面发挥更大的作用。

表 4-14 日本罕见病药物创新政策发展分析

	认定标准	基础研究	临床试验	上市审批	其它
第一阶段	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 1972 年颁布《应对难治性疾病措施纲要》明确难治性疾病范围；</li> <li>» 1993 年修订《药事法》引入罕见病立法，明确罕见病药品认定标准；</li> <li>» 1995 年明确罕见病定义。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 对于获得认定的罕见病药品临床前研究提供财政补贴。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 对于获得认定的罕见病药品临床研究提供财政补贴。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 1985 年 MHLW 颁布《申请批准生产（进口）孤儿药应随附的文件》规定罕见病药品部分非临床研究数据可以在批准后提交；</li> <li>» 对罕见病药品实行优先审查和快速审批。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 对罕见病药品批准上市后给予 10 年市场独占期；</li> <li>» 对罕见病药品除财政补贴以外的研究成本进行 15% 的税收抵免及最高 14% 的公司税减免。</li> </ul>
第二阶段	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 2002 年重新修正《药事法》明确罕见病药品认定的责任单位与流程；</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 2010 年日本引入“促进创新药物发现和超说明书用药问题解决奖励”制度，为罕见病药品等药物研究提供资助；</li> <li>» MHLW 2013 年批准《防治难治性疾病办法的修订》强调政府资助的生物学专项研究项目，以加强基础研究。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>» 日本于 2015 年推出了“先驱指定制度（sakigake）”，为早期开发阶段药物提供科学支持以及加速上市前评估。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 2014 年颁布《孤儿药指南》进一步明确罕见病药品研究建议、税收制度、补助金以及市场独占期等激励措施。</li> </ul>
第三阶段		<ul style="list-style-type: none"> <li>» 2015 年日本政府实施“抗击罕见病的应用研究计划”，由日本医学研究与发展局监督；</li> <li>» 厚生劳动省和日本难治性疾病研究基金会合作建立日本难治性疾病信息中心，促进罕见病信息获取。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 2011 年启动“特定研究领域早期 / 探索性临床试验中心”项目，有 2 个基地明确了难治性和罕见病新药开发规划；</li> <li>» 2017 年日本医学研究与发展局建立“日本罕见病数据登记国家平台”，强化临床、基因组和样本相关数据的管理与获取。</li> </ul>		

### 4.3.3.1 罕见病药品认定和批准趋势

孤儿药研发激励政策实施以来，孤儿药的资格认定数量逐年增长，上市批准数量也呈上升趋势。2018年，全球孤儿药市场规模达1270亿美元，约占处方药销售额的16%，孤儿药的市场收益前景优势逐渐凸显。在日本，自1993年制定特定的孤儿药立法以来，已批准的孤儿药数量有所增加。从1993年到2018年，日本获得孤儿药认定和上市批准的产品数量如下图所示。在此期间，共有432个药物被认定为孤儿药，其中322个被批准上市。孤儿药认定和批准上市数量每年波动，但从长远来看逐渐增加。并且在日本，被指定的孤儿药批准上市比率（75%）显著高于美国的17%和欧盟的8%，这是由于在日本申请孤儿药认定是根据I期研究后半部分或II期研究的前半部分的现有非临床和临床数据来解释开发的可能性，除非产品已经在海外获得批准或有足够的临床研究数据可用。

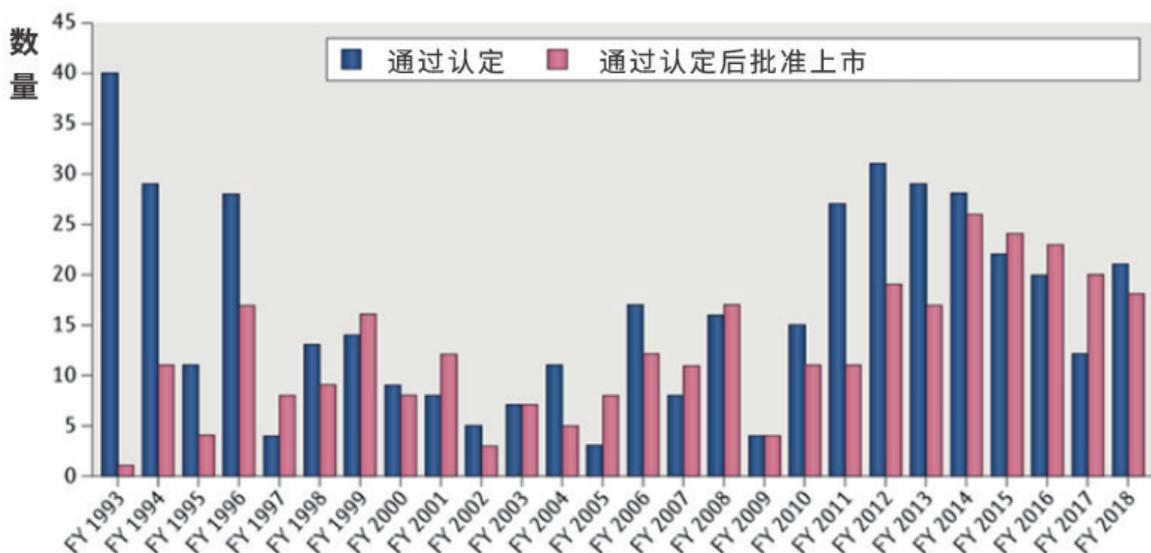


图 4-19 1993-2018 年日本孤儿药认定及批准上市数量<sup>[158]</sup>

### 4.3.3.2 罕见病药品治疗领域分布

罕见病的发病率是影响罕见病药物开发的关键因素之一，因为患者的数量对罕见病临床试验的可行性至关重要。PMDA 的研究也对日本获得认定的孤儿药的发病率与治疗领域分布进行了统计，下图 4-20 显示了日本根据所指疾病流行情况的孤儿认定和批准的分布情况。最常见的疾病流行率类别是患者人数在 1000 至 10000 人之间的疾病流行率类别，第二常见的是患者人数 <500 人的最低疾病流行率类别。获得认定的孤儿药的治疗领域分布比例如图 4-21 所示。肿瘤药物领域和中枢 / 外周神经系统药物领域是孤儿药指定的两个最常见的领域。

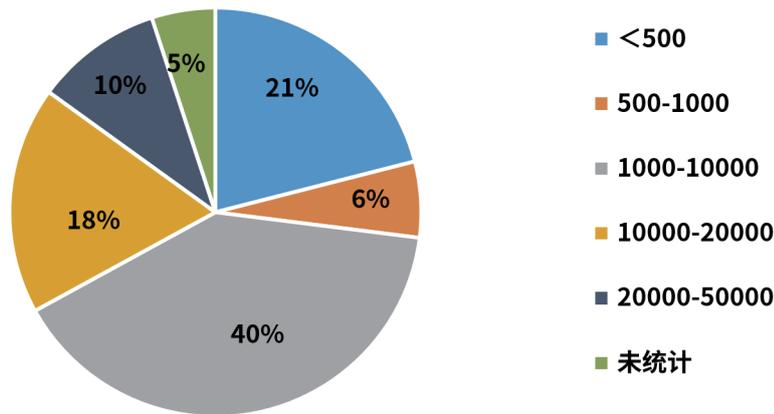


图 4-20 2004-2018 年日本认定孤儿药发病率 [159]

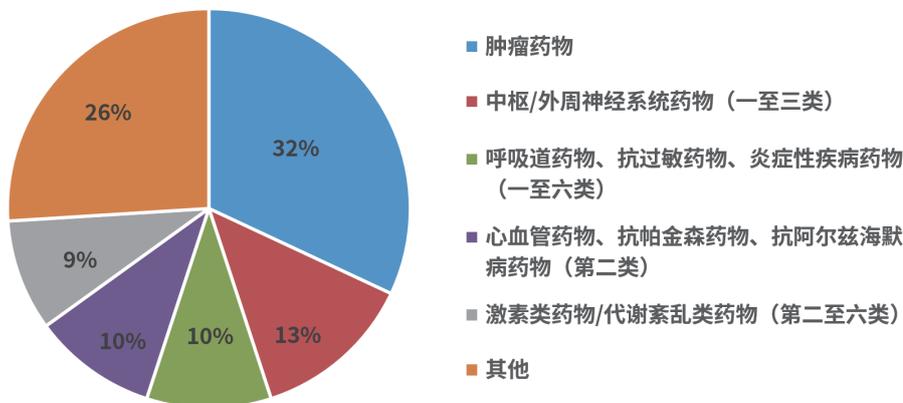


图 4-21 2004-2018 年日本认定孤儿药治疗类型分布 [159]

#### 4.3.3.3 罕见病药品申请单位分布

全球收入排名前十的大型制药公司在日本的申请量为 34.9%，而在美国和欧盟的申请量分别为 15.4% 和 9.9%。此外，基于学术机构的罕见病药品认定比例在美国和欧盟分别为 4.7% 和 6.2%，但在日本则没有。如表 4-16 所示。

表 4-15 美、欧、日罕见病药品申请单位分布

申请人类型 (%)	美国	欧盟	日本
Top 1-10 企业	15.4	9.9	34.9
Top 11-30 企业	7.9	5.2	15.9
Top 31-50 企业	4.3	4.6	14.0
Top 51-100 企业	3.1	4.2	3.8
Top 100+ 企业	64.5	69.6	31.3
学术机构 / 研究院所	4.7	6.2	0.0
其他	0.1	0.2	0.0
总计	100.0	100.0	100.0

### 4.3.4 典型国家罕见病药物政策异同点对比分析

在对美国、欧盟和日本三个国家的罕见病药物政策发展历程及不同生命周期中各环节罕见病药物研发激励政策梳理后，对比分析三个国家罕见病药物政策体系的异同点。

#### 4.3.4.1 相同点

##### (1) 罕见病药物政策发展与国家经济水平紧密相关

上述三个国家都是在人均 GDP 不低于 1.2 万美元，步入“高收入国家”行列时，颁布了罕见病法案或出台国家罕见病政策，并且都是在医药行业发展较为迅猛的阶段开始逐渐关注罕见病领域。由此可见经济水平逐渐提高也会促进医疗保障体系的完善与医药产业的高速发展，从而促进罕见病产业的发展，两者相辅相成。

##### (2) 都采用“资格认定+激励措施”来促进罕见病药物研发

上述三个国家都采用资格认定的方式对相关优惠政策的对象进行明确，美国是由 FDA 罕见病药物产品开发办公室（OOPD）对符合条件的用于预防、治疗及诊断罕见病的药物（包括生物制品）授予资格认定；欧盟是欧洲药品管理局（EMA）下设罕见病药物委员会（COMP）负责审评罕见病药物认定申请，欧盟委员会（EC）根据 COMP 的审评意见作出认定决定；日本是由厚生劳动省（MHLW）、医药品医疗器械综合机构（PMDA）和日本医药研究所协作来对罕见病药品进行认定。

##### (3) 都注重罕见病药物政策顶层设计

三个国家在罕见病政策体系制定之初就发布了相关纲领性法律文件如美国发布《孤儿药法案》、欧盟发布《罕见病药物法规》及日本修订《药事法》明确罕见病定义，同时设立专管机构负责罕见病药品的资格认定和上市审批，并且持续对罕见病药品进行监督与管理。从而形成自上而下的罕见病药物政策体系，促进罕见病产业协同发展。

##### (4) 注重罕见病药品专利保护

目前，针对罕见病药的专利保护方式主要有两种：一是专利保护，即保护已申请专利的罕见病药的产品工艺、配方及生产方法；另一种则指罕见病药市场独占制度。考虑到部分罕见病药可能存在治疗有效但尚未获得专利的情况，上述国家均设立了市场独占期制度。以美国为例，无论一项药物是否获得专利或是否已过专利保护期，只要其获得“孤儿药”地位，就能获得 7 年的市场独占期，市场独占期间，FDA 不再批准相同适应证的其他同分子结构药物上市。欧盟与日本也都为获得资格认定的罕见病药品授予了十年的市场独占期，通过多层次的专利保护措施，为研发难度较大、受众人数较少的罕见病药物建立起更完善的制度护航体系。

#### 4.3.4.2 不同点

##### (1) 罕见病药物政策发展路径不同

对比上述三个国家来看，美国与欧盟发展路径大致相同，首先通过出台相应罕见病法规发布相应罕见病药物政策；其次扩大罕见病药物政策覆盖范围，美国是重点扩大罕见病药品政策覆盖人群，促进儿童罕见病药品的研发，而欧盟是扩大罕见病政策参与主体，汇聚更多成员国力量共促罕见病产业发展；接下来美国和欧盟都把政策重点放在了加快资格认定及上市审评速度上。而日本在后两个阶段有所不同，日本在第二个阶段重点补充完善罕见病资格认定、资助

激励及上市审评政策，在第三阶段则是通过深入罕见病药物基础及临床研究领域来促进日本罕见病药品的开发。

## (2) 对罕见病的认定标准不同

与美国和欧盟不同，日本罕见病药品资格认定标准较高，在日本申请罕见病药品认定时需要根据 I 期研究后半部分或 II 期研究的前半部分的现有非临床和临床数据来解释开发的可能性，除非产品已经在海外获得批准或有足够的临床研究数据可用。因此在日本，被指定的孤儿药批准上市比例（75%）显著高于美国的 17% 和欧盟的 8%<sup>[159]</sup>。

## 4.4 典型国家罕见病药物开发案例

近年来罕见病药品市场规模不断扩大，据医药市场调研机构 Evaluate Pharma 发布的《2019 年孤儿药报告》预测，2024 年全球罕见病药品销售额将达到 2420 亿美元。

但由于患者人数少、许多疾病原理还未明确，罕见病药物研发难度和成本也相对较高。因此近年来全球有多家药企达成研发合作，联手开发罕见病药物，不断加大研发投入；并且上述典型国家的药物激励政策也为罕见病药物开发提供了大量的机会，促进了许多罕见病药物的研发和上市，部分成功上市的罕见病药品更是在日后通过拓展适应症等途径成为营收惊人的“重磅炸弹”，为企业带来了相当可观的回报。

下面通过典型国家罕见病药物政策在药品开发过程中的实践以及罕见病药物良好的市场前景两方面来介绍典型国家的罕见病药物开发案例。

### 4.4.1 罕见病药物政策在药品开发过程中的实践

#### 4.4.1.1 诺西那生钠

2022 年 1 月 1 日，曾经每针治疗费用约 70 万的诺西那生钠注射液通过谈判正式纳入我国国家医保，每针费用降价至 33180 元，不仅在业界产生了极大的影响，也让这个昂贵的“天价罕见药”引起了社会各界的关注。

脊髓性肌萎缩症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 是一种罕见的遗传性神经肌肉疾病，在新生儿中发病率约为 1/6000-1/10000。SMA 分为 SMA-I 型、II 型、III 型和 IV 型，如果不进行治疗，大多数 SMA-I 型的患儿无法存活到两岁。因此，SMA 也被称为 2 岁以下婴幼儿的“头号遗传病杀手”。并且由于 SMA 也有可能延迟发病，这意味着所有年龄段的人都可能受影响。

诺西那生钠是由渤健公司 (Biogen Idec Ltd) 研发的全球首个 SMA 精准靶向治疗药物，它是一种反义寡核苷酸药物，可通过调控 SMN2 基因，促进 SMN 蛋白产生<sup>[159]</sup>。诺西那生钠注射液上市之前，SMA 的治疗处于长期未有药品上市的空白期，全世界范围内对 SMA 的治疗措施仅限于呼吸支持、营养支持、骨科矫形等辅助治疗方法，尽可能地维持运动和生理机能。该药物上市后可通过鞘内注射给药，直接将药物输送到脊髓周围的脑脊液中，从而有效改善运动功能、提高生存率，改变 SMA 的疾病进程。

诺西那生钠注射液 2016 年在美国首发上市，在通过 FDA 孤儿药资格认定后，2016 年 9 月 26 日渤健公司和伊奥尼斯公司向 FDA 和 EMA 提交新药申请 (NDA)<sup>[160]</sup>。2016 年 10 月 28 日 FDA 已接受其新药申请并授予诺西那生钠注射液快速通道指定和优先审批来加速其审评审批。2016 年 12 月 23 日，诺西那生钠注射液在美国批准上市，审批时间远低于 FDA 标准审

查时间(10个月),并且以“儿童和成人患者脊髓性肌萎缩的治疗”适应症获得七年市场独占期,于2023年12月23日到期。除此之外,还获得了一份FDA旨在鼓励开发新药和生物制剂以预防和治疗罕见儿科疾病的计划而发放的儿科疾病优先审查券。申请单位可以在之后兑换优先审查券,以获得对其他产品申请的优先审查。这是FDA自该项目启动以来发放的第八张罕见儿科疾病优先审查凭证<sup>[161]</sup>。这些激励政策减缓其在开发期间的一些时间和成本,有效地促进了诺西那生钠注射液在美国成功上市,破除了SMA患者无药可用的困境。

在美国成功获批上市后,诺西那生钠注射液在欧盟也通过孤儿药认定,被EMA的人类用药品委员会(CHMP)授予加速评估地位并于2017年5月30日在欧盟批准上市。随后在日本,加拿大,澳大利亚、巴西等多个国家和地区获批上市。2019年2月28日,诺西那生钠注射液在中国批准上市。目前该药已在全球50多个国家获批上市,覆盖超过11000名患者。

诺西那生钠注射液的案例也体现了社会各方共同参与开发罕见病药品的重要性。该药开发历程最初是由患者组织Cure SMA提供了50万美元的种子赠款来进行研发资助,然后通过非营利机构冷泉港实验室和私营公司伊奥尼斯制药公司以及后来与马萨诸塞大学研究人员之间的合作环境下来进一步推进诺西那生钠注射液的研发。最后伊奥尼斯制药公司与渤健公司合作,渤健公司向伊奥尼斯制药公司支付了开发成本、授权费、阶段性付款和版税<sup>[162]</sup>。在独家授权下进行进一步的临床开发。

诺西那生钠注射液的成功也为渤健公司带来了巨大的利润,其在上市后的第一年全球销售额就达到8.84亿美元,在2018年和2019年更是达到了17.24亿美元和20.52亿美元,渤健公司也成为了神经科学领域公认的先锋企业。

#### 4.4.1.2 格列卫

2018年电影《我不是药神》爆火成为现象级影片,揭示了部分现代医药的伦理冲突困境,也让电影中的抗癌神药格列卫走进了大众的视野里。格列卫是诺华公司伊马替尼的品牌,用以治疗一系列罕见肿瘤。2001年伊马替尼作为靶向肿瘤治疗药物在美国上市,通过抑制酪氨酸激酶而抑制肿瘤生长。

伊马替尼从上市至2006年,陆续获批慢性髓细胞白血病(后缩窄为费城染色体阳性的慢性髓细胞白血病)、恶性胃肠道间质肿瘤、费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病、嗜酸细胞过多综合征、皮肤纤维肉瘤等一系列罕见病适应症,是FDA首次同时批准一种针对如此多疾病的靶向药物。其完全改变了慢性髓细胞白血病病人的生活质量以及预后,使10年生存率达到90%以上,自2001年以来,伊马替尼已成为CML治疗的金标准。

2000年,CML(慢性髓细胞白血病)的临床III期试验在北美、欧洲和澳大利亚开始,GISTs(胃肠道间质瘤)的临床III期试验在欧洲开始。由于当时CML的最新患病率数据表明美国只有不到50000名患者,作为CML的治疗药物,符合美国孤儿药法案中所规定的“使用该产品治疗或诊断患者群体低于200000的罕见疾病或病症”,因此2001年1月31日伊马替尼获得美国食品药品监督管理局(FDA)孤儿产品开发办公室颁发的孤儿药地位,这也赋予了诺华公司在该适应症的临床试验过程中可以享受50%税收抵免的优惠以及获得优先审批资格,2001年5月10日,伊马替尼被加速批准用于治疗原始危象、加速期或干扰素(IFN)治疗进展后的慢性骨髓性白血病(CML)。整个审批过程只用了72天,在此之前大多数像格列卫一样被授予优先审查的药物也需要六个月的时间才能获得批准,这也使其成为任何癌症治疗方法上市的最快批准<sup>[163]</sup>。

诺华在格列卫上市之后，不断以其他适应症申请孤儿药认定，共获得七个孤儿药资格认定并在之后均获批上市<sup>[164]</sup>，分别是2001年1月30日以“慢性粒细胞白血病”适应症、2001年11月1日以“胃肠道间质瘤”适应症、2005年8月25日以“特发性高嗜酸性粒细胞综合征（包括急性和慢性嗜酸性粒细胞白血病）”为适应症、2005年9月9日以“无D816Vc-kit突变的全身性肥大细胞增多症”、2005年10月5日以“与血小板衍生生长因子基因再排列相关的骨髓增殖性疾病/骨髓增生异常综合征”为适应症、2005年10月11日以“费城阳性急性淋巴细胞白血病”为适应症以及2005年12月19日以“皮肤纤维肉瘤前突起”为适应症获得孤儿药资格<sup>[165]</sup>。通过一系列孤儿药资格的堆叠，从而最大限度地延长了公司的垄断时间。虽然每个新获得的市场独占期都是针对特定疾病的，一旦任何七年期限用完，仿制药就可以进入，但市场独占期是一种强有力的定价工具，药企可以通过保护他们的药物免受竞争来收取任何他们想要的费用和扩展后续应用的方式来维持专利<sup>[166]</sup>，这也使得《孤儿药法》授予的市场独占期可以成为公司创造的保护屏障的重要组成部分。诺华将伊马替尼的市场独占期持续到了2020年1月25日，在很长一段时间都保持着高昂的价格。

毫无疑问，格列卫是医学上的重大突破，但与其临床重要性并论的还有它成功的商业性。格列卫是诺华销量第二高的品牌，在诺华2010年年报中显示其全球销售额达43亿美元，其借助美国对罕见病药品强大的政策保护实现了惊人商业价值，与传统观念上开发罕见病药物的公司会由于市场较小导致其销售金额无法弥补开发成本的描述形成强烈反差。

表 4-16 两种药品在各环节享受的激励政策

生命周期	资格认定	临床研究	上市审批	市场独占
诺西那生钠注射液	1个	临床试验资助 临床咨询 税收减免	申请费用豁免 快速通道 优先审批 儿科优先审批券	2016-2023
伊马替尼	7个	临床试验资助 临床咨询 税收减免	申请费用豁免 优先审批	2001-2020

上述案例中的诺西那生钠注射液和格列卫是美国激励制度下罕见病药品创新研发的一个缩影。两种药品在开发过程中各环节享受的激励如上表所示。通过实施有效、灵活和全面的激励政策如孤儿药资格认定、FDA 优先审评、研发指导、快速审评通道及市场独占期等形成政策合力来支持罕见病药品开发的整个生命周期至关重要，可以有效促进罕见病药物的研发和上市，最终形成可持续的长期药物创新的驱动力。

## 4.4.2 开发罕见病药物具有良好市场前景

### 4.4.2.1 欧狄沃

小野制药（Ono Pharma）是亚洲最大特种药物制造商之一，市值在 230 亿美元左右。十六年前，小野制药和另外一家药企百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）合力研发了一种可帮助人体免疫系统来对抗黑色素瘤的新药（Opdivo）（商品名：欧狄沃）。欧狄沃是一种免疫肿瘤类治疗药物，其利用患者的免疫系统来攻击癌细胞。此类药物的功效在于帮助人体对抗癌症，而非直接攻击癌细胞本身。

2014 年 6 月，欧狄沃由于被列为“孤儿药”获得了日本监管机构的许可。这是这款抗 PD-1 明星药物在全球范围内首次赢得主要市场药监机构的批准。

为了拓展适应症，小野制药也在不断加强相关临床研究，以便了解欧狄沃是否可用于治疗包括白血病在内的其他 20 多种癌症。2017 年 2 月 2 日，美国食品和药物管理局（FDA）加速批准了欧狄沃用于在铂类化疗期间或之后病情进展的，或在铂类新辅助或辅助化疗 12 个月之内病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌。2018 年在中国获批上市，用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。2021 年 12 月小野制药（Ono Pharma）与百时美施贵宝（BMS）宣布，欧狄沃在日本获得批准用于治疗：①联合化疗，一线治疗不可切除性晚期或复发性胃癌；②辅助治疗食管癌。

欧狄沃为小野制药注入了新鲜血液，此前在长达数年的时间里，这家药企一直在努力对抗销量下滑、专利期满，以及来自更廉价仿制药愈发激烈的竞争。欧狄沃的批准为小野制药带来了转机，使小野制药在获得批准的一年内股票涨幅超过 70%，达到有史以来最高水平。到 2018 年 3 月结束的财年内，小野制药的年度营收翻番至 30 亿美元左右，近年来欧狄沃表现更加亮眼，2021 年上半年营收超过 36 亿美元，2020 年销售 79.2 亿美元。

### 4.4.2.2 舒立瑞

Alexion 研发的舒立瑞（活性成分：Eculizumab）采取 4 个适应症轮动的申报策略，先申报首个适应症的孤儿药资格认定（Orphan Drug Designation, ODD），获得 FDA 在临床期间的指导，为上市获批提供保障，并利用优先审评通道快速上市，获得 7 年的孤儿药市场保护期（Orphan Drug Exclusivity, ODE）；再轮动开发第二、第三、第四个适应症，每个适应症均先申请 ODD，再申报上市，并且后续的适应症均在前一个适应症的 ODE 内获批。

在 ODE 和核心专利的双重保护下，舒立瑞在美国市场上的垄断长达 19 年。同样的申报策略也在欧洲、日本等国家实施。

虽然适应症均为罕见病，但由于舒立瑞定价高昂，在美国境内销售额可达 400,000 美元/年，自 2007 年首次上市后至 2020 年为研发公司 Alexion 带来了超过 150 亿美元的销售。随着舒立瑞的适应症和全球获批国家不断拓展，预期销售额将继续增长。直至 2014 年，舒立瑞都是 Alexion 公司的唯一产品，使得 Alexion 积攒足够资本继续丰富其他产品管线。

Soliris 充分利用孤儿药的激励政策，采取合理的申报策略，实现了产品生命周期管理的收益最大化<sup>[167]</sup>。

通过上述案例可以发现，近年来，各大主流疾病领域的药物研发加速，药物数量剧增，市场进一步饱和，新上市的药物所面临的竞争巨大，已然是一片红海。然而罕见病药物市场还远未达到饱和，甚至处于许多疾病无药可医的状态。虽然市场相对较小，但竞争小，市场需求很高，一旦研发成功，就可迅速获取较大的市场占有率。并且可以制定更高的市场价格，产品进入市场通常能取得较高回报<sup>[168]</sup>。

## 4.5 典型国家罕见病药物政策的问题与挑战

虽然上述三个国家罕见病药物政策起步较早、发展较快，罕见病生态构建较为完善，并且取得了显著的成效，但在罕见病药品资格认定、治疗领域、定价及市场独占期方面仍面临着一定的问题和挑战。

### 4.5.1 罕见病药品资格认定可能被滥用

在美国、欧盟和日本的罕见病药物政策体系中，罕见病药品资格认定都是罕见病药物政策体系中最初的环节，只有获得罕见病药品认定才能在后续的研发及上市过程中获得相应的激励。近年来随着基因组学等领域飞速发展，导致流行疾病容易被划分为更多独特的罕见疾病，孤儿药认定更为普遍。这也导致一些制药企业故意识别小患者群体，将疾病分成亚组，使药品能够获得罕见病药品资格认定，从而获得所有政府福利如研发税收减免、较高的上市批准率、市场独占期及相应补贴。

医药咨询公司 Evaluate Pharma 在其最近的报告中指出，在美国例如修美乐以及其他一些获得孤儿药认定的顶级药物的销售额中，获得认定的罕见病用途仅占 25%<sup>[169]</sup>。但这些药物通过堆叠一系列孤儿药审批，借助市场独占期的累计从而最大限度地延长了公司的垄断时间，也会间接导致这种药物的价格经常上涨。制造商可以一次又一次地用相同的药物返回 FDA，每次测试药物是否针对新的罕见疾病。因此目前罕见病药品认定标准是否合理也是国外罕见病药物政策体系需要解决的问题。

### 4.5.2 罕见病药品治疗领域分布相对集中

目前国外罕见病药品存在治疗领域相对集中的问题，罕见病药物激励政策可能会使得制药企业更专注肿瘤等利润丰厚的领域。与其他治疗领域相比，肿瘤学治疗领域的罕见病药品上市比例较高，以美国为例，从 1983 年孤儿药法案颁布以来，在成功上市的罕见病药品中抗肿瘤和免疫机能调节用药共 319 个，占总数的 37.84%。

虽然罕见癌症比例的提高可能是人口老龄化导致癌症发病率增加的结果，也可能是由于其他针对癌症治疗的政府资助计划发挥的协同促进作用。但罕见病药品的开发实际上是针对真正罕见的疾病，还是只针对罕见人群中更常见的疾病如罕见的癌症以及肿瘤学产品是否有资格获得孤儿药指定，是否应该将如此多的癌症视为罕见疾病仍是目前国外罕见病药物政策发展存在的争议。

### 4.5.3 市场独占期制度需要平衡激励与垄断

一些疾病由于患者较少从而导致其药物销售受限，许多国家出台了市场独占期对专为少数患者设计开发的药物进行补偿。美国、欧盟和日本都有着罕见病药品市场独占期制度，在美国，当一家制药企业获得孤儿病药物的批准时，该公司将获得七年的市场独占期，在市场独占期间，FDA 不再批准相同适应证的其他同分子结构药物上市。如果期间出现以下情况：①该药物撤市；②该药物市场供应不足；③该药物持有人授权允许；④新申请药物相比该药物具有临床优势，则可以在此期间批准其他相同适应证的药物上市。

市场独占期是一种强有力的定价工具，可以成为公司创造的保护屏障的重要组成部分，制药企业可以通过保护他们的药物免受竞争来收取相对较高的费用。但有部分制药企业刻意寻求对某一种药品的连续批准，借助市场独占期的累计从而实现该药品的较长时间垄断。欧盟《罕见病药物法规》规定获得认定的罕见病药品在上市后可获得 10 年的市场独占期，如果在上市第 5 年结束时，罕见病药物不再符合认定标准，尤其是现有证据证明产品已经获得足够的利润，无需继续获得市场独占，则独占期缩减至 6 年。因此定期对于取得市场独占期的制药企业所获利润进行科学合理评估有利于保持激励与垄断之间的平衡，避免制药企业操纵罕见病药品激励政策来制造垄断。但评估标准如何确定或者是否在不同阶段需要以不同的标准来评估仍然是目前国外罕见病药物政策所面临的挑战。

## 4.6 典型国家罕见病药物政策经验总结

通过对美国、欧盟及日本的罕见病药品政策发展历程及三个国家罕见病药物产业创新生态中各环节激励政策的对比分析，可以从不同角度分析得出以下经验。

### 4.6.1 各国对罕见病领域关注与经济水平密切联系

系统梳理 3 个典型国家的罕见病法案或政策颁布时的医疗保障情况、经济发展水平及国内医药行业发展背景可发现：国家完整的医保体系或基本实现全民医保是罕见病医疗保障制度建立的基础；从经济发展水平来看，上述国家在人均 GDP 不低于 1.2 万美元，步入 2015 年世界银行界定的“高收入国家”行列时，颁布罕见病法案或出台国家罕见病政策；并且上述国家都是在医药行业发展较为迅猛的阶段开始逐渐关注罕见病领域。总体而言，罕见病药品产业的发展与医保体系、经济水平及医药产业发展有着密切联系，经济水平逐渐提高也会促进医疗保障体系不断完善与医药产业高速发展，从而促进罕见病产业的发展，两者相辅相成，这是罕见病医疗保障实践的历史发展逻辑。

### 4.6.2 各国分阶段逐步推进罕见病药物政策

纵观美国、欧盟和日本罕见病药品政策法规的发展历程和取得的成效，不仅推动了罕见疾病治疗药物的研发，也带动了新药创新体系的建设和制药工业的发展，同时为其他国家地区的罕见病药品政策的制定奠定了基础。

通过对上述三个国家的罕见病药品产业发展历程分析，我们可以看出美国、欧盟和日本都是根据各国经济发展水平及医保情况，分阶段分策略来推进罕见病药品激励政策，在不同阶段明确不同的政策目标，从而逐步提升罕见病药品可及性。

美国、欧盟和日本在第一阶段都通过立法出台了相应的罕见病药品激励政策，在第二阶段，美国通过出台相应的政策法规扩大罕见病激励政策的覆盖范围，将儿童罕见病药品纳入，出台促进儿科罕见病药品研发生产的相关激励计划；欧盟则是制定共同体策略，促进各成员国的沟通与协作，纳入更多主体来参与罕见病药品激励政策的开发，促进罕见病的跨国治疗；日本在这一阶段继续完善先前出台的激励政策，明确认定流程、管理部门及相关制度等。在第三阶段，美国和欧盟都是通过建立新的审评审批加速通道来加快罕见病药品资格认定及上市审批速度；而日本则是深入探索罕见病领域基础研究和临床试验研究，预计也会在未来抗击罕见病方面发挥更大的作用。

目前我国罕见病产业政策还尚未成熟，可以借鉴发达国家经验，结合中国国情与药物研发实际情况，制定不同阶段政策目标，分阶段分策略逐步落地推进。完善我国罕见病药品政策体系，促进针对罕见病的药物研发，让我国的罕见病药品政策真正运用在临床急需的罕见病上。

### 4.6.3 各国出台罕见病法规形成顶层设计

当今，全球 35 个以上的国家和地区颁布施行了罕见药激励措施<sup>[170]</sup>，在罕见病政策起步较早的发达国家和地区，例如美国、欧盟和日本普遍重视罕见病制度的顶层设计，并出台相应的配套政策予以完善。目前美国、日本、欧盟制定了罕见病药品法律法规，形成了系统规范的罕见病药品纲领性法律。

美国是最早建立罕见病药品法律保障制度的国家，1983 年通过的《孤儿药法案》对罕见病及罕见病药品进行明确定义，并随后进行多次修订。之后，日本于 1993 年正式实施《罕见病用药管理制度》，对临床研究的资金资助、药物注册优先审批、延长再审查期限、临床药物研究费用减免税等多个方面进行规范。为规范、促进罕见病药物的研发，欧盟于 1999 年颁布《罕见病药物法规》，形成包含罕见病相关定义、罕见病药品研发、生产、定价等系统性的法律，充分保障特殊人群的权益。

通过美国、欧盟和日本颁布推动罕见病药品研发上市的法律及相关政策可以发现，无论是市场独占期，还是加速审评审批政策都能有效的提高企业研发积极性。罕见病药品资格认定与批准上市数量等逐年增长，政策实施后效果显著。

### 4.6.4 各国健全各环节罕见病药物研发激励政策

基于罕见病和罕见病药品法律法规，各国针对罕见病药品制定了一系列的激励政策，涵盖基础研究、临床试验、上市审批等环节。虽然各国出台的激励政策细节有所不同，但大致上从财务激励和行政激励两方面为罕见病药物研发提供良好的政策环境<sup>[171]</sup>，例如提供研发资助、费用减免、研究建议、快速审批通道以及上市后市场独占期等，并在具体环节或具体领域 / 产品中针对性的设置各种政策、指南以及计划，帮助罕见病相关法律法规要求更好的落地实施。

#### 4.6.5 各国推进多主体共同参与罕见病产业发展

同时，各国也建立起罕见病体系化的协同机制，凝结各利益相关方的力量，共促罕见病产业发展。美国通过多部门协作管理，将罕见病的防治工作落实到实处，如国家卫生研究院（NIH）为罕见疾病临床研究计划提供重要支持，包括罕见病临床研究网络（RDCRN）开发，涉及 NIH 罕见病研究办公室下属的国家推进转化科学中心，以及其它 8 个研究机构。欧盟通过制定共同体策略、发布联合规划等方式来加强多国联合、相关方协作，例如欧盟发布的欧洲罕见病联合规划（EJP RD）聚集包括研究资助者、大学、研究组织、医院和患者组织在内的利益相关方，共享研究和临床数据、材料和知识，加速利用研究成果以造福罕见病患者。日本也通过国家医保报销与国家登记册衔接制度促进患者参与罕见病药品开发，降低相关数据获取难度，并且将高校与研究所纳入国家罕见病早期临床研究中心，通过多主体协同促进罕见病产业发展。

#### 4.6.6 完善对于不同规模企业的激励措施

以美国为例，罕见病领域往往是小公司和生物技术公司的重点。1982-2002 年期间，美国批准的生物技术产品中有一半被指定为孤儿药，这也是刺激美国生物技术产业增长的一个主要因素，许多小公司与患者组织密切合作来促进罕见病药品研发。

近年来随着罕见病药品产业发展，许多大型制药公司也纷纷布局罕见病药品领域，如 2010 年 2 月葛兰素史克成立了专门负责罕见病药物开发的部门；2010 年 7 月辉瑞成立了专门负责罕见病新疗法的部门<sup>[172]</sup>。

并且近年医药创新分散化的趋势越发明显，罕见病领域突破性的创新许多来自小型制药企业，在罕见病领域可以看到许多跨国公司收购具有明确治疗效果的小型罕见病药品研发公司。通过并购一方面带给企业源源不断的研发动力；另一方面还可以降低药企进入罕见病领域的门槛，降低研发成本。因此小型企业在前期的研发也十分重要，应完善对于不同规模企业实施更有针对性的激励措施，推动多样化商业模式在罕见病药品开发过程中发挥更大的作用。

## 第五章 我国罕见病药物政策运行实际情况分析 ——面向企业调研与分析

### 5.1 问卷调研分析——调研基本情况概述

#### 5.1.1 调研背景

近年来，我国罕见病生态迅速发展，越来越多罕见病药物被批准上市并进入医保目录。相关方对罕见病的关注持续提升，在国家各部委的政策指引下，越来越多企业投身到罕见病事业中，有更多的组织参与和推动罕见病行业发展。

#### 5.1.2 调研目的

本次问卷调研与访谈旨在了解罕见病医药产业创新环境中制药企业的现状及政策落地情况，针对现有的罕见病医药产业政策提出相关建议与对策。

#### 5.1.3 调研方法与对象

通过问卷星向企业发布调研问卷，梳理企业在罕见病药品从研发、临床前研究、临床研究到上市过程中的难点及诉求。此次调研对象为 25 家跨国制药企业中从事准入、政府事务、注册、市场、医学、研发等职能人员，涉及神经系统、血液系统、内分泌代谢、肿瘤、皮肤系统、心血管系统等罕见病领域。

#### 5.1.4 调研问卷内容（请见附件二）

#### 5.1.5 调研局限

罕见病药物创新如同整个中国创新药产业发展的缩影，反映着整个中国医药产业的改革和发展历程，同时也像一面镜子，照出了整个医药生态链条上最薄弱的环节。本次问卷调研从产业链结构出发，收集企业在研发、临床等环节中遇到的挑战与困难，但由于受访企业有限、问卷幅长等因素，在微观细节和覆盖范围上存在一定局限性。

### 5.2 调研结果统计分析

#### 5.2.1 罕见病药物研发创新与引进现状

近年来，我国出台了一系列支持性政策，通过鼓励创新、加快罕见病药物进口和注册审批流程等，进一步促进药罕见病药物研发创新及引进上市。在我国罕见病创新药政策利好背景下，越来越多跨国药企进入我国罕见病创新药研发领域，积极布局市场，推动中国罕见病生态圈良性发展。

受调研 25 家跨国企业共有《第一批罕见病目录》中的 39 个药品在中国处于在研或已上市阶段，其中 10% 处于临床前研究阶段、36% 处于临床研究阶段、18% 处于上市申报阶段、36% 处于上市销售阶段。受调研企业通过自主研发与引进境外罕见病药品相结合的方式布局产品管线，其中自主研发和合作开发的占比达 81%，海外授权引进的占比 14%。

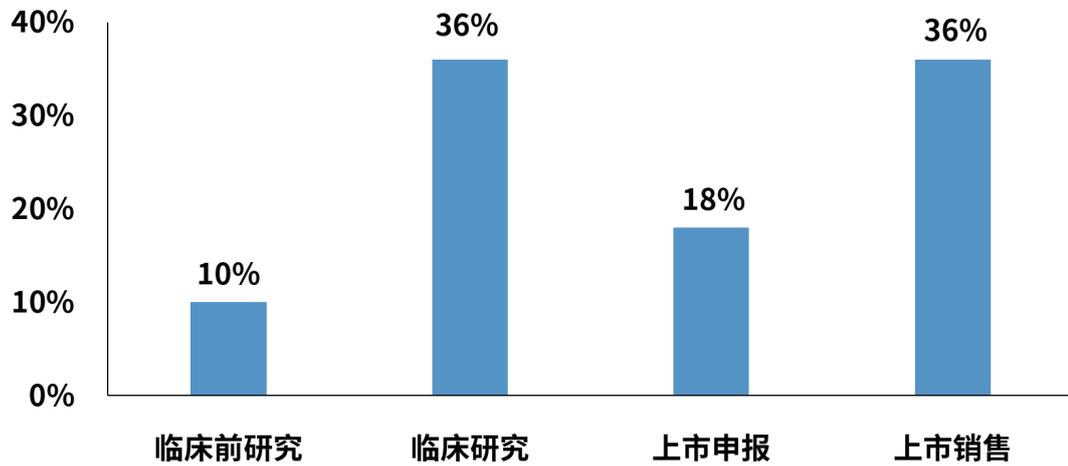


图 5-1 受调研企业研发的罕见病药品所处的全生命周期阶段

注：5.2 章节图片根据调研结果绘制

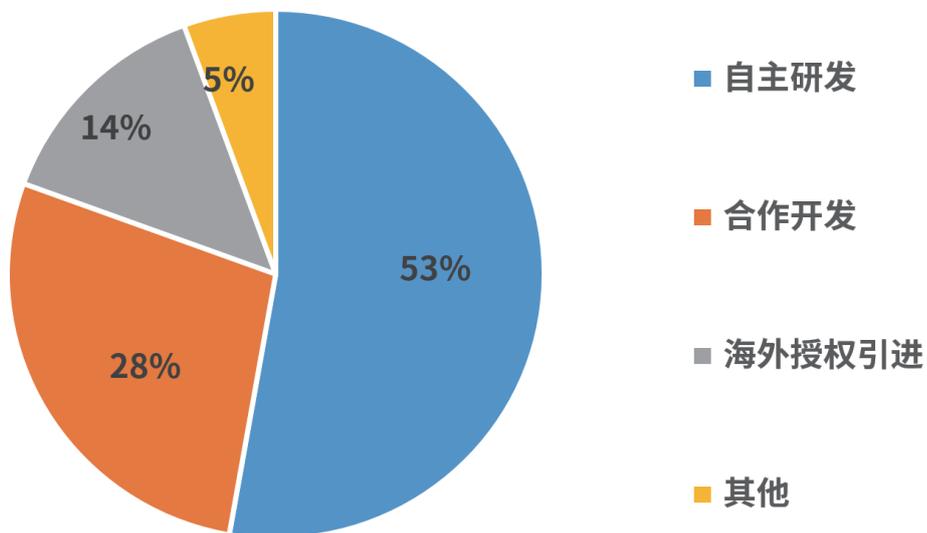


图 5-2 受调研企业获取罕见病药物的途径

## 5.2.2 罕见病政策落地的挑战与企业政策需求

### 5.2.2.1 顶层制度设计方面

受访企业在罕见病药物的研发、审批及上市等环节的顶层设计中提出了以下政策需求：

- 1) 能否对罕见病及罕见病药物专门立法；
- 2) 能否加强知识产权保护，如药品专利期延长、完善市场独占期和临床数据保护制度等；
- 3) 政府是否可以按一定比例对企业研发费用进行财政补贴；
- 4) 能否扩大罕见病药品在进口环节的税收优惠覆盖范围，加大优惠力度；
- 5) 能否建立信息共享平台，进一步扩展政府、企业和患者之间的沟通渠道；

6) 是否能够进一步完善部门协作机制，强化政策联动的灵活性和高效性，推动保障政策及时落地实施。

表 5-1 受调研企业认为罕见病用药的研发、审批、上市环境应该最先改善的方面

选项	占比
药品上市后独占期	20%
相关部委间罕见病政策的衔接与联动（进口、药检、招标、入院、保险）	20%
建立专门的罕见病产品沟通交流机制	14%
建立政府、药企、医疗机构、患者等多方信息共享平台	14%
罕见病用药专项立法	11%
加强罕见病患者筛查	11%
产品上市前后的政策衔接	5%
药物研发、审批阶段给予经济支持	4%
其他（必填）	1%

### 5.2.2.2 罕见病资格认定方面

罕见病的界定是企业最关注的政策之一，也是影响罕见病药品可及性的最重要因素之一。据问卷调查显示，在“企业关注的罕见病领域政策”和“影响罕见病药品可及性的因素”两个问题中，“罕见病的界定”均位列第二。

目前我国采取罕见病目录的形式来界定罕见病，所有相关部门的政策都是基于罕见病目录制订和执行；然而，第一批罕见病目录仅 121 种，距离全球 7000 多种罕见病还有较大差距，仍有部分市场及临床的需求还未满足。受调研企业期望目录能够定期更新，并进一步优化规则和流程，参照欧美日市场相应的罕见病认定及时更新临床急需罕见病药品名单，更好的激励产业发展。

### 5.2.2.3 基础研究环节

在基础研究环节，我国目前已建立了全国罕见病诊疗协作网，但受访企业反映对于罕见病流行病学、自然病史等数据获取仍存在困难。建议拓展与药监部门沟通、指导渠道及机制，为企业在开展基础研究时提供更多上层指导性意见。

### 5.2.2.4 临床试验环节

据问卷调查显示，在临床试验环节存在以下阻碍罕见病药物临床试验发展的关键因素：

- » 临床试验招募困难，患者少，脱落率严重；
- » 基础研究少，临床试验设计面临挑战；
- » 动物模型缺乏，大部分都是首次探索创新；
- » 整体对罕见病的认知低，研究者缺乏研究经验。

此外，流行病学数据、免除定期临床、临床实验数据保护、临床指导与资助等，成为罕见病药物临床实验的迫切需求，占比达 45%。

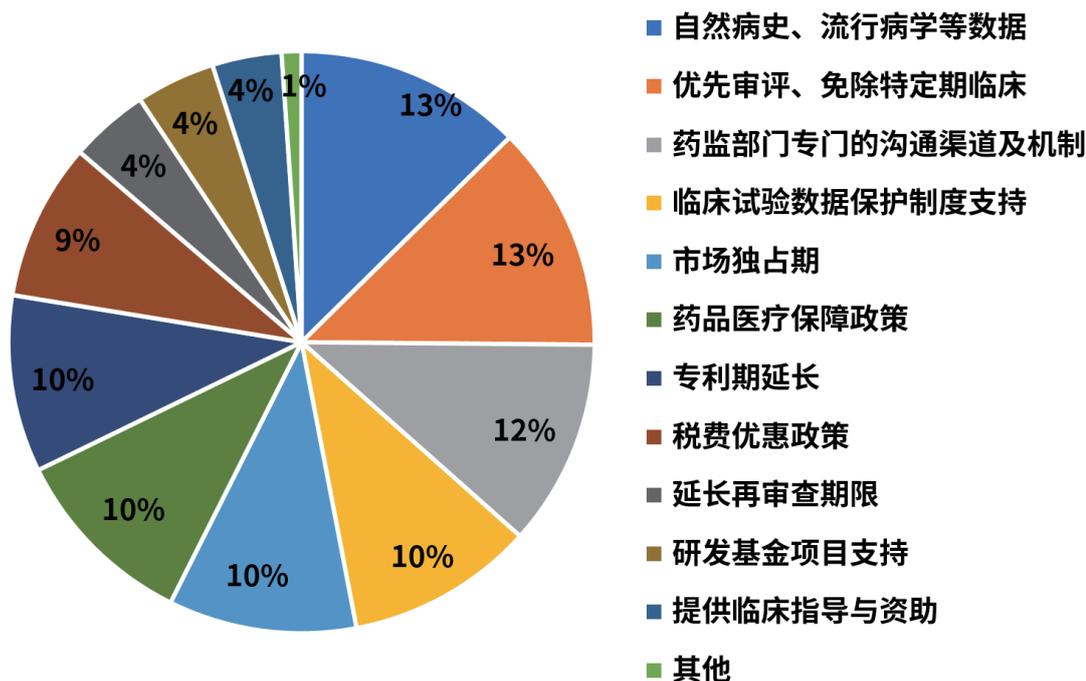


图 5-3 受访企业在罕见病药品研发过程中需要的资源或政策支持

### 5.2.2.5 罕见病注册审批环节

近年来，国家药监局不断优化审评审批程序，加快罕见病新药上市。2016年国务院发布的《深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务》中提出进一步畅通罕见病用药的审评审批专门通道，加快注册审评进度。2020年，新修订的《药品注册管理办法》明确，将具有明显临床价值的防治罕见病的创新药和改良型新药纳入优先审评审批程序，对于临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品在70日内审结。

从以上系列政策可见，在鼓励和支持罕见病药物上市方面，政策的制定越来越丰富和细致，大大推动了中国罕见病药物的研发和进口上市。由于政策的利好和推动，目前还有大量罕见病药物在申报临床试验和上市阶段。越来越多罕见病药物的申报，也给审评工作带来了挑战，从调研数据看：由于国内外上市标准不同以致境外数据难以通过国内审批、提交数据不足需要重做临床或补充数据、与监管部门沟通效率有待提高且沟通机制有待强化，是受调研企业在罕见病药品注册环节三个最大的阻碍，占比达76%。因此，希望监管部门专设罕见病药品审批部门、落实罕见病药品上市独占期，成为受调研企业在罕见病药品注册环节最迫切的两个需求。

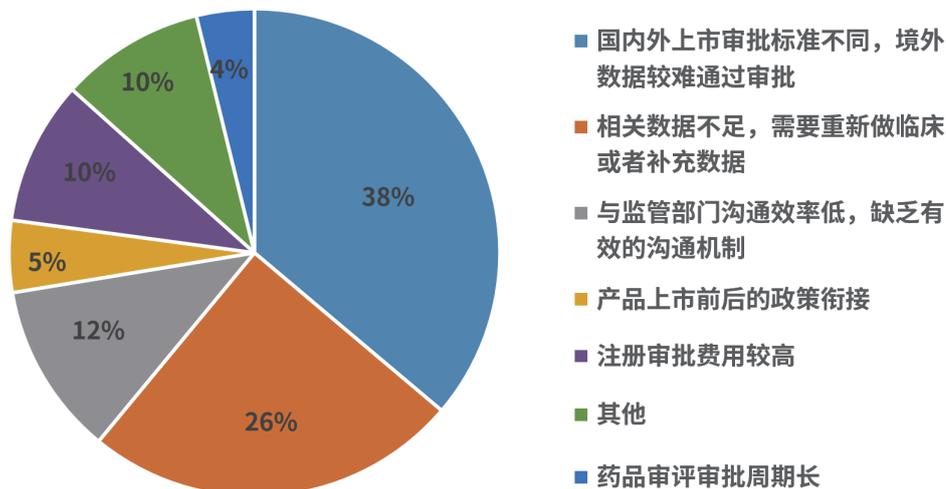


图 5-4 受调研企业在罕见病药品上市申请过程中面临的困难

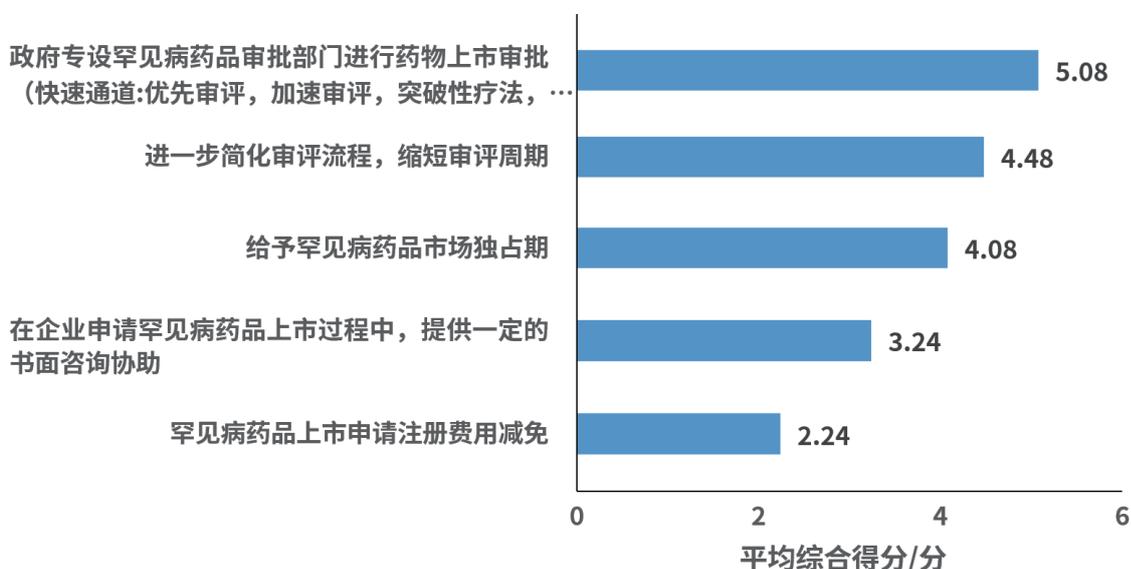


图 5-5 受调研企业认为我国罕见病药品注册审批环节最需要改进的方面（按需求等级排序）

### 5.2.2.6 罕见病进口引入环节

近年来国家政策对罕见病用药引进的扶持逐步强化，多种引进上市模式互相补充，让患者尽快用上全球最好的药物。第一是最快最直接的海南博鳌乐城和粤港澳大湾区对罕见病药物的直接引进模式，第二是减免境外原研药物临床研究以加速进入中国的模式。2018年，国家药监局和卫健委联合发布《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》明确提出对于境外已上市的罕见病药品，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。2018年11月到2020年10月期间，国家药监局共发布三批临床急需境外新药名单，73种临床急需新药名单中涉及38种罕见病药物，多种引进模式的落地显著提升了患者的用药可及性。

调研数据显示：常规进口仍是企业首选的引进模式，但常规进口模式仍面临制度不清晰、审批流程繁琐、审批周期过长、成本高昂等严峻挑战。此外，企业在常规进口罕见病药品时，也会同步推进海南博鳌引进、大湾区引进，以帮助患者早日有药可用、帮助医生及早获取使用经验，并不断积累真实世界数据。但这两种模式用药仅限于院内，无法满足全体患者治疗需要，对于产品的商业化帮助比较有限，投入产出比较低，因此企业在实际引进的环节中会将多种模式加以权衡与布局。

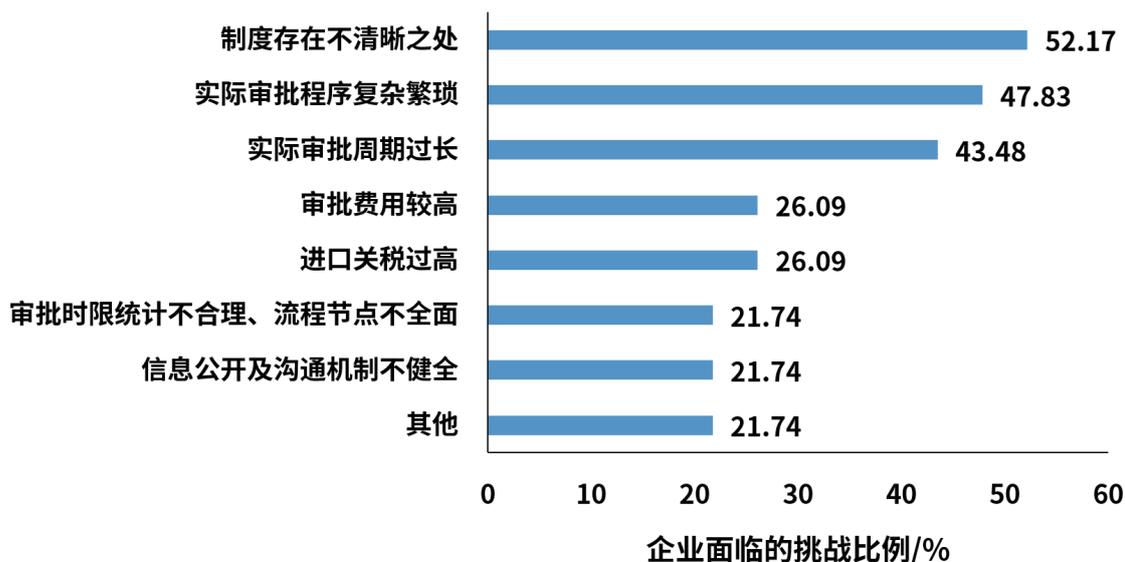


图 5-6 受调研企业通过常规进口模式引进罕见病药品时面临的挑战

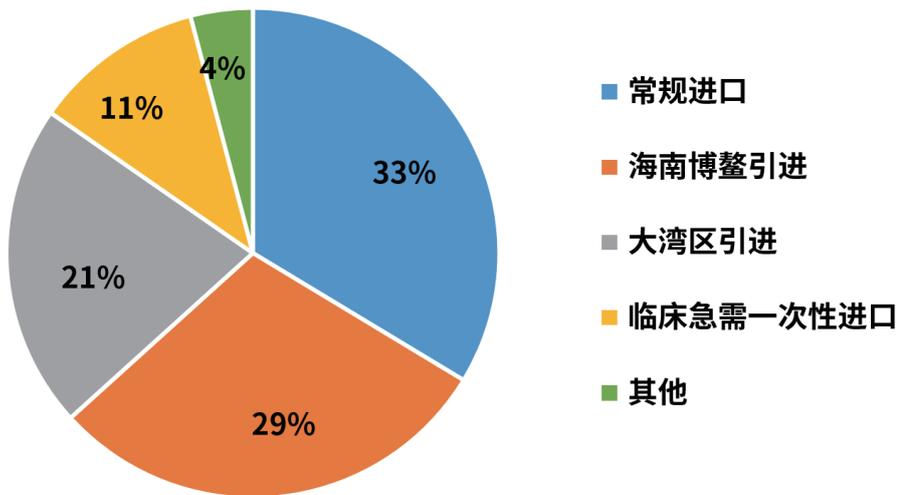


图 5-7 受调研企业罕见病药品引进模式

### 5.2.2.7 部门协作方面

罕见病相关政策的落地执行高度依赖各部门对罕见病的认识，须确保各部门对政策解读及信息的一致性，不断完善国家药监局、卫生健康委、国家医保局、科技部等部门的协同机制，达成更多共识，推动罕见病产业的发展和进步。

调研数据显示：相关部委间罕见病政策的衔接与联动，建立政府、医疗机构、药企、患者间的信息共享平台，建立专门的罕见病产品沟通交流机制，以及产品上市前后的政策衔接是受调研企业认为罕见病药物从研发、审批到上市的全生命周期中应该最先改善的方面，需求占比达 53%

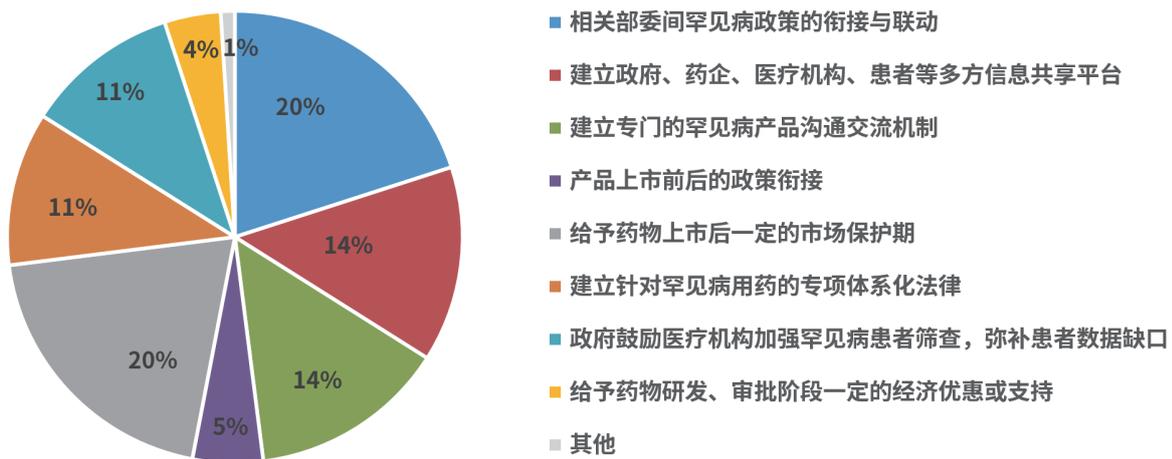


图 5-8 受调研企业认为罕见病药品生态系统应该最先改善的方面

## 第六章 罕见病药物政策运行过程中的问题与挑战 ——利益相关者访谈

近年来，国家高度重视罕见病患者的保障工作，积极出台多项政策推动罕见病药物研发及上市，提高罕见病患者的用药保障水平。本课题从医药产业创新药物供应保障角度出发，通过线上形式访谈罕见病药物政策的各利益相关方（患者组织、临床专家、制药企业、政府部门、法学专家），从罕见病药品引入、研发、上市审评审批等环节，调研各利益相关方协同参与现状和面临的挑战，为优化我国罕见病创新药物产业发展宏观政策提出建议。

### 6.1 药品引入环节

近年来，我国政府已出台多项政策措施，力图降低笼罩在罕见病药品的“市场不确定”，鼓励罕见病药品的引进、研发和生产。在罕见病引入环节，除了通过常规进口模式引进境外药品外，我国还通过多种政策性引进模式让更多患者有药可用，例如通过海南博鳌引进、粤港澳大湾区引进、同情用药引进、一次性进口等模式引进国外产品。对于国外已上市、但国内未获批上市的罕见病药品可以在海南博鳌先行区使用，这让中国罕见病患者能够更早地使用国外新药。

在国家相关政策的指引下，越来越多罕见病药品进入中国，但是相关政策在落地过程中面临着一系列问题：

#### 6.1.1 罕见病药品的进口抽检数量及批次、送检方式待进一步完善

目前我国对进口化学药品进行首批商检，对规定范围内的进口生物制品需要在每批产品上市销售前或进口时，经认定的批签发机构进行审核、检验，对符合要求的发给批签发证明<sup>[173]</sup>。根据中国食品药品检定研究院发布的《进口检验送检须知》可知，对于送检样品的数量要求为一次检验用量的三倍<sup>[174]</sup>。在访谈过程中，政府部门有关专家提出：“送检样品数量规定为一次检验用量的三倍，主要是考虑到：一倍样品用于检验，一倍样品用于留样，是仲裁检验的凭证，还有一倍样品可以用于在检验时出现意外情况，如停电、仪器故障和细胞出现问题等，还有一次重复检测的机会。对于用量较小的罕见病药品，企业可以基于产品具体情况提出申请，中检院视情况灵活开展抽样工作，同时要求申请人保障药品的质量，需要一事一议。”

参照《中国罕见病定义研究报告 2021》，预计中国罕见病总患病人数约 2000 万<sup>[175]</sup>。虽然罕见病患者总体庞大，但是相对常见疾病而言，其患病人数较少，市场需求小，导致罕见病药品的消费群体规模小，每批药品进口量也相对较少。在调研中我们了解到，以某神经免疫罕见病药品为例，2021 年 4 月在我国批准上市后，共进口 2 批，第一批 590 支，第二批 428 支。根据相关要求，该药物每批被抽样 120 支用于进口检验。而罕见病患者人数较少，进口检测用样品量在进口总量中占较大比例，有时可能超过患者使用数量，给企业和患者带来负担。

因此，针对罕见病药品的进口抽检批次、抽检数量、送检方式有待进一步完善，例如明确在检验中可酌情减量药品的具体判断标准、与企业建立良好的沟通机制等，这样可在一定程度上缓解企业的压力，提高罕见病药品利用率，惠及更多的罕见病患者。

### 6.1.2 药品检验需求增加、技术难度提高

2022年6月,国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验进展年度报告(2021年)》,该《报告》对比分析近三年的临床试验数据,发现我国新药临床试验数量占比逐年增加。分析2021年登记的新药临床试验中,化学药、生物制品和中药分别登记1069项(52.6%)、886项(43.6%)和78项(3.8%)。从各类药物占比趋势来看,生物制品试验数量增幅较为明显,2020年和2021年登记量分别较上一年增加31.5%和46.4%。对罕见病近三年药物临床试验进行分析,按药物类型来看,治疗罕见病疾病的药物主要为化学药和生物制品<sup>[176][177]</sup>。事实上,随着新药注册临床试验数量的增加与技术的不断发展,相关检验部门也面临一些难题。

在访谈中,政府部门有关专家提出“在检验时面临一些挑战,对生物制品需要进行多个项目的检测,部分检测方法所需的检测周期较长;当产品情况复杂时,例如涉及到复杂细胞的培养以及一些动物试验时,操作的复杂程度较大;另外,如果产品送检较为分散,可能会影响到检验的效率。”因此,相关部门应提前做好技术储备,进行前瞻性的技术布局规划,企业方应在早期阶段与检验部门进行技术交流,共同提高检验效率,尽快让患者获益。

### 6.1.3 相关罕见病政策有待及时更新与调整

我国于2018年5月发布了《第一批罕见病目录》,涵盖121种罕见病,目前第二批罕见病目录处于材料审核阶段<sup>[178]</sup>。我国还急需完善罕见病目录更新机制,明确罕见病药品的“身份”,尽快让罕见病患者有药可用。此外,自2018年起,CDE相继发布了三批临床急需境外新药名单,对纳入名单的药品,能够通过国家药监局(NMPA)优先审批审批程序并快速上市。在三批名单共计73个药物中,罕见病药品超过一半,截至2022年4月,其中有21个罕见病药品已获批上市<sup>[179]</sup>。但是当前医药行业研发生产新药节奏较快,例如对于不在罕见病目录且不在临床急需境外新药名单里的进口罕见病产品,难以获得政策的优惠。

对罕见病仍然没有一个统一的官方定义,在罕见病政策发展较为成熟的美国、欧盟和日本,制定有明确的罕见病定义与罕见病药品的定义,我国可结合实际情况,循序渐进的推动罕见病药物政策的系统发展。

### 6.1.4 医疗特区模式引入境外药品面临挑战

目前,对于国内无药的罕见病药品,可以通过海南博鳌等医疗特区引入药品,在海南博鳌乐城和粤港澳大湾区这类医疗特区先行先试,可以形成局部的经验,患者可以从中获益,也为真实世界研究提供了相关中国人群数据。

2022年6月,海南省药监局联合省卫健委印发《海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区临床急需进口药品带离使用管理办法》,扩大带药离院的范围。根据监管需要,带药离院量原则上不超过4周;病情稳定、药品不良反应较轻的慢性病患者,带药离院量可适当延长,但应限于12周内。而罕见病患者有限,在该模式下面对的患者更为有限,管控式用药销量不大,对企业而言该种引进模式相对普通进口模式获益较少,成本较高,投入产出较低,故将药品引入中国市场的意愿度相对较低。在访谈中,相关专家指出:“从需方出发首先可以发现罕见病患者,例如在全国罕见病诊疗协作网登记罕见病患者信息;对于目前国内无药的罕见病药品,可以通过海南博鳌等医疗特区引入药品,还可以在北京协和医院与海南博鳌之间建立合作平台,满足患者用药需求。”因此,可以在保证药品安全性和有效性的前提下,充分发挥海南博鳌等医疗特区的优势,惠及更多罕见病患者。

## 6.2 药品研发环节

### 6.2.1 基础研究环节

全球共有 7000 多种罕见病，其中 80% 的罕见病属于遗传性疾病。罕见病的发病率极低，疾病类型复杂，诊断难度大、可治愈率低。同时，罕见病表现为多系统受累，病程发展呈现出慢性、渐进性的发展<sup>[180]</sup>。在治疗用药时多为超适应症和经验用药，多数缺乏严格的循证医学证据<sup>[181]</sup>，面临的具体问题与挑战总结如下：

#### 6.2.1.1 罕见病动物模型有待进一步开发

罕见病药物的开发很大程度上依赖于在动物模型中获得的安全性和疗效数据。如果使用了错误的或者并非最理想的模型，或者体内实验设计不正确，临床前阶段所获得数据的价值将会受到限制，并且将会导致结果转化价值较低。所以对于罕见病动物模型构建的可靠程度在很大程度上会影响罕见病药物的研发。

在访谈中，临床专家提到：“在构建动物模型时，会出现基因敲除后的小鼠表型与人类不一致的问题，用实验动物来模拟临床的基因型和表型的过程困难。目前干细胞和类器官研究正在发展，但患者的细胞采集过程复杂，成本较高，技术要求也高，同样面临困难”。

国际上有多小鼠基因组研究与数据共享机构，如欧洲生命科学样本（小鼠）资源与研究基础设施（INFRAFRONTIER）和国际小鼠表型联盟（IMPC）。前者是欧洲哺乳动物模型基因组的生成、表型、归档和分布研究基础设施，有助于利用小鼠模型改善对人类健康和疾病中的基因功能的理解。后者是一个由 19 个研究机构组成的国际组织，旨在确定小鼠基因组中每一个蛋白质编码基因的功能，还旨在为疾病的遗传基础提供变革性的见解，将影响临床诊断和管理，并最终预防、检测、诊断和治疗疾病。我国可借鉴国际经验，有效推动罕见病动物模型的研究。

#### 6.2.1.2 罕见病基础研究关注度有待提高

由于罕见病定义长期不明确，罕见病的研究起步晚，企业、医生、科研人员乃至全社会对罕见病相关基础研究重视程度不够，相关政策及科研环境给予的激励不足。我们在访谈中了解到，有罕见病患者组织已联合医院项目基金开展一些基础研究，但由于研究经费支持不足，限制了其罕见病基础研究的投入。

以国家自然科学基金医学领域资助情况为例，截至 2021 年，医学科学部共资助重点项目、重大项目、专项项目等遗传与罕见病相关研究约 112 项，总金额达 3.0 亿，约占医学科学部遗传相关研究总投入的 28%。虽然总体来说对于罕见病基础研究的投入呈逐年递增的趋势，但总投入仍然较少，仍需要在罕见病研究领域加强布局和引导，将有限的资源得到更为广泛的应用<sup>[182]</sup>。

放眼罕见病基础研究的全球资助格局，有学者基于 Dimensions 数据库所收录资助项目，统计全球资助前 10 位领域的项目数及经费，如图 6-1 所示，可以看出生物化学和细胞生物学等基础研究受到了各国高强度地资助。

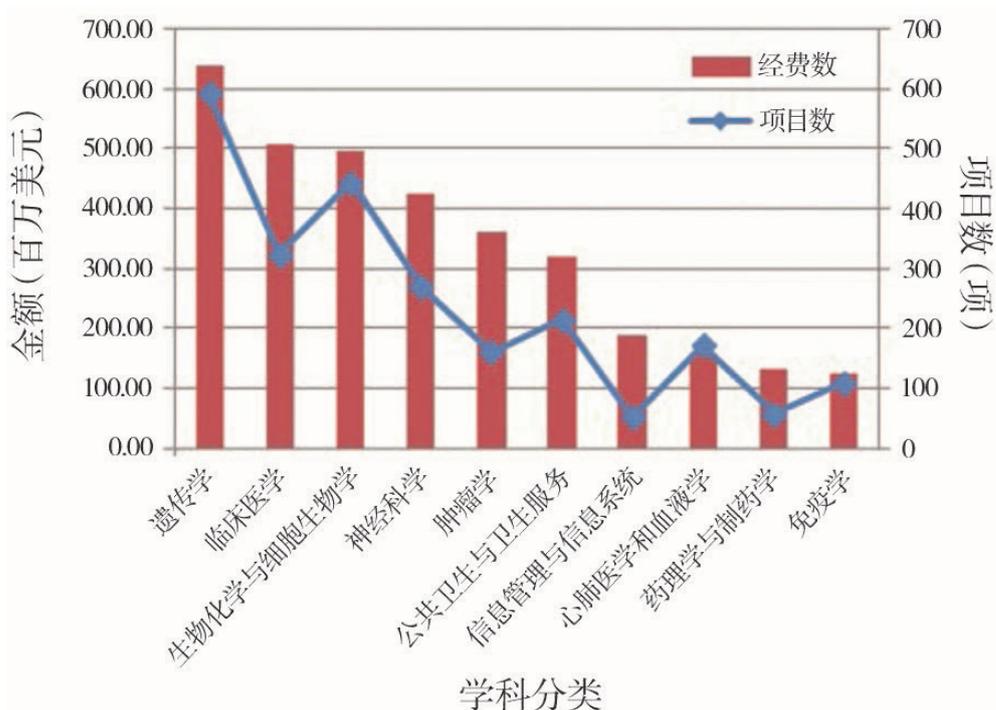


图 6-1 全球受资助的前十位罕见病领域学科项目数及经费<sup>[183]</sup>

除国家直接基金资助以外，各国也采取其他措施来推动罕见病的基础研究。如日本制定罕见病研究策略，为加强患者数据支持，建立国民健康保险报销制度、难治性疾病信息中心、罕见病国家数据登记平台等。我国在 2019 年也开展罕见病病例诊疗信息登记工作，但在落实并且真正应用于罕见病基础研究方面仍然有待完善。

## 6.2.2 临床试验环节

我国目前已上市的罕见病药品主要由外资药企引进，少数为本土药企引进或仿制。我国罕见病药物的研发仍然处于起步阶段，截至 2022 年 11 月 3 日，ClinicalTrials.gov<sup>[184]</sup> 平台检索到的 552 项针对罕见病的临床试验中，在美国开展的项目占 45% (248 项)，欧洲占 21% (117 项)，而我国仅有 8 项。与其他疾病药物相比，罕见病患者人数少，临床试验难度更高。罕见病药品临床试验环节中面临的问题与挑战总结如下：

### 6.2.2.1 罕见病自然史研究面临患者易流失、疾病数据重叠等挑战

罕见病自然史研究是真实世界研究的一部分，罕见病自然史研究获得的信息可以作为真实世界证据在药物研发上市的各个阶段发挥重要作用。由于罕见病的特殊性，在对疾病周期较长的罕见病进行自然史研究时，需要定期、不断地进行评估。同时，罕见病研究需要一定样本量，并且需要进行跟踪随访，在此过程中的投入较高。此外，根据中国罕见病联盟对 20804 名患者的调查，42% 患者曾被误诊，确诊所需的平均年限为 0.9 年。由于临床医生对罕见病知晓率低，以及医疗资源分布不均，罕见病患者可能会选择到不同的医疗中心寻找不同的医生，容易出现罕见病患者的数据重复，患者流失的问题。而不同医院评估的能力、方法学和时间节点不同，导致评估资料参差不齐，最终可能影响评估的结果。

### 6.2.2.2 罕见病临床试验需加以重视

我国国家药监局药审中心于2022年6月发布《中国新药注册临床试验进展年度报告（2021年）》，该报告显示2021年罕见病药物临床试验总量接近2019年的2倍，适应症领域呈逐步扩大趋势。然而，根据《第一批罕见病目录》所收录121种疾病，目前针对目录收录疾病的国内临床试验仍较少，需加以重视<sup>[185]</sup>。

一方面，由于罕见病基础研究的不足，导致罕见病的临床试验设计面临挑战，疾病异质性强，临床终点选取困难，对药物的疗效缺乏科学的评估方法。另一方面，罕见病患者人群小，临床试验缺乏足够数量的患者参与，受试者入组困难，脱落率高。70%罕见病患者在儿童期发病，儿科患者占比高。而儿科的临床试验路径有异于成人，在判断严重不良反应时具有特殊性，在临床试验设计、纳入排除标准、伦理道德、监护人配合等方面都面临挑战。而且罕见病临床试验相比于普通临床试验投入更高，且临床资源占用较多，临床试验开展困难。

美国、欧盟和日本纷纷通过提供临床试验资助、临床咨询帮助来激励企业进行研发，欧盟开展欧洲罕见病研究协调和支持行动来协调欧洲参考网络（ERNs）的临床研究活动，日本通过建立罕见病早期临床研究中心来支持罕见病临床试验的开展。我国为鼓励罕见病药物研发发布了一系列利好政策，例如为提高临床试验效率和质量，国家药监局发布了《罕见病药物临床研发技术指导原则》，相对放宽了临床试验的要求。但罕见病药物的研发依旧任重道远，除借鉴发达国家的先进经验外，我国仍需积极探索，为罕见病药物的发展构建良好的环境。

## 6.3 上市审评审批环节

近年来，国家在罕见病药品审评审批方面不断出台激励政策，罕见病药品审评审批通道不断完善，在2020年出版的新《药品注册管理办法》中正式将罕见病创新药物纳入快速审评审批通道，并规定了审评时限，大大加快了罕见病创新药物的审评上市速度。并且我国对临床急需的罕见病新药予以优先审评审批，对于诊断或者治疗罕见病且具有明显临床优势的医疗器械也予以优先审批。中国罕见病相关审评政策的出台大大激励了国内罕见病药物研发，但随着申报数量和种类的增加，还存在一些技术和政策上的具体问题，仍需积极探索，为中国罕见病药品发展创造良好的环境。罕见病药品上市审评审批环节中面临的问题与挑战总结如下：

### 6.3.1 部分国外已上市罕见病药品国内上市成本较高

2018年10月，国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会发布《临床急需境外新药审评审批工作程序》，对于近十年在美国、欧盟或日本上市但未在我国境内上市的新药，符合相应标准可提交境外取得的全部研究资料等直接申报上市，并且可申请通过专门通道审批上市。对于罕见病治疗新品，在受理后3个月内完成技术审评<sup>[186]</sup>。

在提速的同时，出于对药品安全性的考虑，审批环节也强调质量、风险管控技术等指标，导致有部分已在欧美国家上市的罕见病“老药”仅拓展适应症后，如需在国内上市，需要重新去制作原料药、设计辅料包材，投入的时间和费用成本较高。由于我国目前罕见病保障体系还有待进一步健全，支付水平与欧美国家仍有较大差距，因此部分国内企业进口海外罕见病药品在国内上市的意愿不高，其海外合作企业配合积极性也较低，从而阻碍部分国外已上市的罕见病药品进口国内上市。因此可以积极探索这类药品在审评审批时能否在保证安全性和有效性的前提下调整相关审评审批指标来促进境外已上市罕见病药品在我国的上市和使用。

### 6.3.2 我国还需探索建立独立的罕见病管理部门

由于罕见病种类较多，且多为遗传性疾病，患者人数较少，因此罕见病药品研发难度普遍较大。我国政府已出台多项政策措施以加快罕见病药品的注册审评审批，但缺乏独立的罕见病药品管理部门，仍在一定程度上影响着罕见病药品研发和可及性。罕见病药品和常见病药品相比，面临着需要专门认定、研发周期较长、临床试验目标不易寻找、购买渠道不充分等问题，因此建议我国可以探索建立专门的管理机构，以加强罕见病的统一管理。

许多欧美国家均有设立罕见病专管机构，如欧洲药品管理局（EMA）下设罕见病药物委员会（COMP）负责审评罕见病药物的认定申请，美国FDA设立罕见病药物产品开发办公室（OOPD）对用于预防、治疗及诊断罕见病的药物（包括生物制品）进行资料审评和资格认定。我国也可以参考国际经验，设立罕见病药品管理部门。可以探索在国家药品监督管理部门下设立罕见病管理办公室，促进我国罕见病诊断治疗水平和罕见病产业的快速发展。并且由于罕见病与常见病之间的差异，我国药品审评审批部门也可以探索建立专门从事罕见病药品审评审批的专家库，从而提升审评审批人员对于罕见病的了解水平，提高罕见病药品审评审批工作的效率。

### 6.3.3 罕见病药品审评审批方法还需提升科学性与创新性

中国同欧美发达国家一样并没有为罕见病药品提供单独的监管标准，罕见病药品的开发必须符合公认的科学原则。对于国内外均未上市的新分子实体，必须进行相应的临床前研究和临床研究，同样要求获得安全性和有效性数据，按药物研发的一般性要求和逻辑推进整个研发过程。但由于罕见病发病人群较小，样本数量不足，临床试验难以完全遵循常规临床试验进行。

目前我国药品审评审批部门也在积极探索更加适合罕见病的科学方法对罕见病药品进行监管，如使用真实世界证据方法来识别和开发评估罕见病药品临床结局的指标等，2020年1月7日，国家药品审评中心发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，明确罕见病以“自然疾病队列形成的真实世界数据及相应的真实世界证据可以作为外部对照”<sup>[187]</sup>。

但我国罕见病药品审评审批科学方法还存在挑战，如我国真实世界研究用于罕见病的研发和监管决策尚处于起步阶段，真实世界证据来源与数据质量需要进一步规范，真实世界证据应用的技术和方法学也需要进一步提高。因此我国罕见病药品审评审批需要提高科学性与创新性，在坚持科学审评和保证药品质量的同时，找到罕见病药品研发的平衡点。

### 6.3.4 市场独占期政策还未落地

罕见病药品市场独占期制度是国外罕见病药品发展的一项核心制度，建立罕见病立法的国家均有相关制度规定，美国罕见病药品独占期为7年，欧盟和日本罕见病药品独占期为10年。它能够有效激励罕见病药品研发创新、提高罕见病药品可及性。

2022年5月9日，国家药监局公开征求《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）》意见，其中在罕见病方面，征求意见稿显示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。药品上市许可持有人不履行供应保障承诺的，终止市场独占期<sup>[188]</sup>。

为了平衡罕见病药品创新与法制的关系，对于罕见病药品“强保护”，激励罕见病药品的研发，目前我国罕见病药品领域关于罕见病药品的数据保护、市场独占期制度的一套组合政策还有待进一步落实。

## 6.4 利益相关方协同参与现状

罕见病药物产业政策的发展涉及到多方利益主体，需要政府和全社会的共同努力。在政策建议提出时，应考虑到每一个主体所发挥的影响力，做到“一个都不能少”，从而汇聚全社会力量共同应对罕见病挑战。但目前我国在各利益相关方协同参与方面还未形成政策合力，应在“一个都不能少”的原则指引下破解罕见病诊疗和用药难题，促进我国罕见病药品政策生态持续向好。罕见病药品利益相关方协同方面面临的问题与挑战总结如下：

### 6.4.1 部分主体间沟通渠道尚不明确

首先是企业与医院之间的沟通途径还未打通，目前企业缺乏临床沟通的思维，与医院、高效或科研院交流互动较少，通常企业的新药进入到临床阶段才会找到临床医生进行沟通，但罕见病药品研究的突破点应更聚焦在临床方面。我国罕见病领域有很多具有创新激情和创新能力的医生，应该引起企业的重视。其次我国目前缺乏有效的互动机制，沟通方式多局限于举办交流论坛，没有打破企业与临床医生的对话障碍。

第二是企业与药品监管部门的沟通，这两者间沟通相对较多，如CDE的制度设计已较为完善，2020年12月国家药监局发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，向药品注册申请人提供面对面会议、视频会议或书面回复等多种主动沟通交流途径。在药物研发与临床试验申请前及注册申请技术审评过程中，申请人均可与国家药监局药审中心就关键技术等问题进行沟通交流，指导药物研发，鼓励创新药的研发与申报，加快药品上市步伐。但在一些方面仍有待加强，如企业与中检院的交流有待畅通，企业可与中检院就具体罕见病药品进行技术交流或技术转移，在一定程度上可降低等待时长，提升检验效率。

第三是企业与患者组织的沟通，通过企业与患者组织的深入交流，患者组织能够向企业提供更为全面的信息，让企业明确预期市场，从而推进相关药品的开发。许多国外企业明确了与患者组织交流的部门和流程，但国内企业大多还没有形成相关行业共识，患者组织缺乏与有资质的大公司的沟通渠道，企业也无法更深入地了解患者需求。

最后是患者组织与药品监管部门之间的沟通，罕见病药品审评审批需要在一定程度上考虑患者的合理诉求，例如美国与欧盟在药品审评会上邀请患者组织参与并参考他们的建议。我国可在该方面进一步出台相关举措，药品监管部门将罕见病药物研发的相关政策进展及成就与患者组织进行分享的渠道有待完善，患者组织呼吁普及的作用有待更充分的发挥。

### 6.4.2 各部门政策之间统筹协同性有待提升

当前我国已制定出台的系列文件中，已有诸多与罕见病相关的政策。在中共中央、国务院以及多部委发布的多个文件中，已有涉及诊疗、药品研发、药品注册、科技转化、税收、医疗保障等与罕见病相关的政策。大多是基于《第一批罕见病目录》，但目前我国关于罕见病的政策并不是系统化的，还未完全明确出台罕见病相关政策的主导方、制定方，不同种类的政策缺乏顶层规划统筹，尚未形成系统推动作用。

### 6.4.3 患者组织在罕见病药品研发中发挥作用有限

患者组织是罕见病药品产业中一个不可或缺的主体，并且其对于罕见病药品相关研究如自然史研究的参与热情很高，也能够提供一些科学、高效的证据，全球有关罕见病的基础研究及药物研发已经越来越突显以患者及患者组织为主导的价值模式。

在参与促进药物研发方面，中国的患者组织起步晚、数量少、组织化专业化程度低、社会资源有限，中国罕见病患者组织的专业化和资金体量、行业对患者组织的认可度、宏观政策导向等真正促使患者组织全面参与并有效推动罕见病药物研发进程的核心因素和欧美国家相比更是有着不小的差距。

随着越来越多的患者组织成立并发展，其在罕见病基础研究、临床研究及药物研发等方面都在不断地进行积极尝试。虽然长期以来中国的医疗行业对患者组织的价值缺乏重视，但国家也正努力探索搭建患者组织参与相关研究的路径，2022年7月6日，国家药品监督管理局药品审评中心发布了关于公开征求《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（征求意见稿）》意见的通知，从多方面明确了患者组织参与药物研发的基本原则，鼓励申办者直接组织患者参与药物研发工作。

下一步政府部门还需加强与患者组织正向合理的沟通，落实各环节的对接工作，给予患者组织基础性的引导和专业性的支持，也可以探索设立国家罕见病专项基金，促进患者组织更全面地参与到罕见病药物研发过程中。

## 第七章 我国罕见病创新药物产业宏观政策优化建议与研究总结

### 7.1 我国罕见病创新药物产业发展宏观政策研究总结

#### 7.1.1 我国罕见病药物政策发展评价

##### 7.1.1.1 我国罕见病药物政策发展历程

本研究对我国罕见病药物政策的发展历程进行划分，具体阶段如下：

**2007年以前，随着我国医药产业的发展，罕见病领域开始起步。**我国医药产业发展起步晚、卫生资源有限，早期在罕见病领域的探索较其他发达国家和地区相对落后。1986年我国批准了《高技术研究发展计划（863计划）纲要》，高技术研究发展进入了一个新阶段。但在这一时期，我国聚焦于罕见病的政策不多，不过在一些法规和文件中对罕见病药物的研究与开发提供了政策优惠，特别是罕见病药物上市加快审评方面。同时存在以下几方面问题：缺乏罕见病合理的定量标准；缺少罕见病的流行病学资料；罕见病的信息服务缺乏，制药企业、研究者和病人之间缺少联系；社会对罕见病不够重视，罕见病方面研究难以获得资助，罕见病药物研究与开发不足。

**2007年至2016年之前我国罕见病药物政策的发展处于初步探索阶段。**为加速罕见病药品上市，2007年原国家食品药品监督管理局出台了《药品注册管理办法》：“对治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病具有明显临床治疗优势的新药实行特殊审批”。2016年原国家食药监局颁布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》，提出了优先审评审批的范围、程序和工作要求，罕见病治疗用药作为具有明显临床优势的药品被纳入了可申请优先审评审批的范围内。此外，我国在罕见病目录制定方面也开始了摸索。2016年原卫计委成立罕见病诊疗与保障专家委员会，主要负责研究提出符合我国国情的罕见病定义和病种范围等。可以看出我国在此阶段高度重视并极力推动罕见病事业的发展，但是由于我国罕见病发展起步晚、人口多、地域差异性大，罕见病药物政策还需进一步完善。

**2017年至今，我国罕见病药物政策进入快速发展阶段。**社会对罕见病问题的关注越来越高，我国政府相继推出多项政策：**（一）加速新药审评审批、配套研发激励政策，让患者有药可用。**我国在罕见病药物创新研发方面出台相应激励政策，涵盖基础研究、临床试验、上市审评等环节；另一方面在罕见病药物进口引入环节，我国先后发布三批临床急需境外新药名单加速引入境外药品，并出台罕见病药物税收优惠政策，鼓励罕见病药物上市与进口。**（二）确立罕见病目录、搭建诊疗协作网络、推广疾病筛查和诊疗规范。**2018年我国发布了《第一批罕见病目录》，这是我国政府首次以疾病目录的形式界定何为罕见病。2019年，国家卫生健康委印发了《关于建立全国罕见病诊疗协作网的通知》，在全国遴选了324家医院作为协作网医院。2020年，全国罕见病诊疗协作网办公室正式成立，进一步加强了罕见病诊疗协作网的组织管理。建立相关网络后，为协调协作网中各家医院信息共享，国家卫生健康委还组织开发了全国罕见病诊疗服务信息系统。不断健全全国新生儿疾病筛查网络，对包括罕见病在内的新生儿出生缺陷进行筛查。**（三）国家医保目录调政策向罕见病用药倾斜，让患者用得起药。**近几年，国家医保谈

判高度关注罕见病药品，罕见病产品不断被纳入。在 2021 年公布的国家医保药品目录中，新增罕见病用药 7 种，医保目录中总共有 58 种罕见病药物。但仍有 14 种疾病的全部治疗药物未纳入医保，其中包括 9 种年治疗费用超 50 万的高值药。总的来说，近 5 年我国罕见病事业经历了快速发展的过程，保障体系的架构初见雏形，在各方面已逐见成效。但建立和完善整个罕见病药物研发保障体系，让更多的罕见病患者有药可用，用得起药，仍需要政府、社会、个人等多方面的共同努力。

不忘初心、牢记使命，各部委和各级政府始终把广大人民群众健康安全摆在首要位置，坚持问题导向，在罕见病的治理和保障上实现“医疗”、“医药”、“医保”三医联动，以全民健康为出发点，全面决胜小康社会的奋斗目标。2022 年 6 月 29 日，国家医疗保障局发布了《2022 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》及相关文件的公告，目录调整工作方案在调整目录外药品中特别提到 2022 年 6 月 30 日前经国家药监部门批准上市的“纳入鼓励仿制药品目录或鼓励研发申报儿童药品清单的药品”，以及“罕见病治疗药品”<sup>[189]</sup>，足见国家对儿童用药和罕见病药品申报的重视。

2022 年 7 月 22 日，中共中央政治局委员、全国人大常委会副委员长王晨在京就罕见病防治法治保障工作进行专题调研。他强调，要以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，加强罕见病防治能力建设，努力提升罕见病防治工作法治化水平，解决群众急难愁盼，守护人民健康福祉。王晨指出，党的十八大以来，各有关部门和方面加强罕见病研究、诊疗和药品研发供应，完善罕见病医疗保障体系，取得良好成效。同时，我国人口基数大，罕见病患者占比虽小但绝对数已达上千万，不少罕见病患者依然面临“诊断难、治疗难、治疗贵”的难题。要坚决贯彻党中央决策部署，在健康中国建设道路上，坚持对每一个困难群体都要关爱、都不能放弃。要依法加强预防，抓好源头防控，降低罕见病发生率；摸排底数，更新罕见病目录，提高诊疗能力；促进罕见病药品创新研发，提升药品供应保障水平；推进罕见病医疗保障体系建设，加强罕见病社会保障和慈善救助，让更多罕见病患者吃得起药、看得起病，切实造福广大人民群众。要对照药品管理法、医师法等法律，针对防治存在的短板弱项，抓好贯彻落实。要以问题为导向，就调研中部分专家提出的有关罕见病立法等问题广泛听取意见，加强研究论证，进一步为罕见病防治提供法治保障<sup>[190]</sup>。

可以看到不论是政府部门、高效院所、临床机构、社会组织等各方对罕见病话题都高度关注，已初步形成整个罕见病防治与保障的生态圈，因此在生态圈中各利益相关方如何协作，政策如何达到叠加的效应，值得我们去研究和探索。

### 7.1.1.2 我国罕见病药物政策发展评价

本研究收集 2007-2022 年间国家层面发布的罕见病药物政策，对其总体特征及我国罕见病药物政策在药物生命周期各环节的分布情况进行分析。并利用内容分析法，构建政策主体—政策工具—政策目标的三维分析框架，研究发现：

(1) 我国政府各部门联合发文的罕见病药物政策相对较少，政策主体间协调性有待进一步提升，统筹力度有待加强。

(2) 政策工具的选择存在一定空白。供给型政策工具中，资金投入和基础设施建设类工具运用较少；在环境型政策工具中，知识产权保护和考核评估类工具运用较少；需求型政策工具总体运用不足，有待进一步完善。

(3) 政策工具的有效性没有得到充分体现。目前我国仍有 35 种罕见病面临“全球无药”、9 种罕见病面临“境外有药、境内无药”的困境<sup>[191]</sup>，且我国上市的罕见病药品大多数依赖于国外进口。提高药品可及性的政策文本虽然整体上来看数量较多，但内部工具使用存在失衡，激励型工具运用过少，政策工具结构还有待优化。

(4) 政策文件之间的前后配合衔接度有待加强。应加强提高罕见病药品可及性政策与其他政策文件之间的配合衔接度，尤其后者应持续成为前者支付使用的重要保障，避免政策执行不畅。各项政策之间的关联协调，形成整体合力，才能真正发挥政策工具的作用。

### 7.1.2 典型国家罕见病药物政策经验借鉴

罕见病不仅仅是一个医学问题，更是一个复杂的社会学问题，不仅是中国面临的挑战，也是全球面临的难题与挑战。本研究选取国际上罕见病药物政策较为完善的国家，以美国、欧盟和日本为例，研究其罕见病药物相关激励政策，分析政策发展历程，并从药品全生命周期角度来看具体的政策，得出以下经验，以期为我国的罕见病药物政策制定提供参考。

(1) 对罕见病有明确的法律定义，美国将罕见病定义为患病人数少于 20 万人的疾病；欧洲将罕见病定义为发病率低于 1/2000 的疾病。虽然各国对罕见病的定义有所不同，但是明确的罕见病定义给产业及相关方提供了清晰的方向及路径。

(2) 对罕见病领域关注与经济水平密切联系。罕见病药品产业的发展与医保体系、经济水平及医药产业发展有着密切联系，经济水平逐渐提高也会促进医疗保障体系不断完善与医药产业高速发展，从而促进罕见病产业的发展，两者相辅相成。

(3) 分阶段分策略逐步推进罕见病药品保障工作。美国、欧盟和日本根据各国国情及经济发展状况分阶段分策略来推进罕见病药物激励政策的发展与落地，在不同阶段有不同的政策目标，从而逐步提升罕见病药品可及性。

(4) 对罕见病及罕见病药物进行专门的立法，完成罕见病防治与罕见病药物政策的顶层体系设计。美国、欧盟和日本普遍重视罕见病防治与保障制度的顶层设计，形成了系统规范的纲领性法规及政策，并逐步出台相应的配套政策予以完善及落地。

(5) 关注罕见病药品全生命周期发展的保障政策，从而激励罕见病药物研发。基于罕见病和罕见病药品法律法规，各国针对罕见病药品研发制定了一系列的激励政策，涵盖基础研究、临床试验、上市审批等环节。并在具体环节或具体领域 / 产品中针对性的设置各种政策、指南以及计划，帮助罕见病相关法律法规更好的落地实施。

(6) 各国推进多主体协同参与罕见病产业发展。各国建立起罕见病体系化的协同机制，凝结各利益相关方的力量，通过多主体协同促进罕见病产业发展。

### 7.1.3 我国罕见病药物政策发展面临的挑战

本研究采用问卷的形式对 25 家跨国制药企业中从事准入、政府事务、注册、市场、医学、研发等职能人员进行了调研，了解罕见病医药产业创新环境中制药企业面临的挑战及已出台政策落地情况；在此基础上，针对重点问题对各利益相关方（患者组织、临床专家、制药企业、政府部门、法学专家）进行了深入访谈，梳理分析当前各方参与罕见病创新药物产业发展的现状、需求及难点，将我国罕见病药物政策发展过程中面临的挑战及政策需求总结如下：

### **(1) 罕见病防治与保障顶层制度体系缺乏**

在罕见病政策起步较早的发达国家和地区，例如美国、欧盟和日本普遍重视罕见病制度的顶层设计，并出台相应的配套政策予以完善。美国于1983年通过《孤儿药法案》，并通过设置专管机构负责罕见病药品的资格认定和上市审批<sup>[192]</sup>。为了让更多罕见病患者有药可用，我国出台一系列支持政策，通过鼓励创新研发、加快境外罕见病药品引入等，推动更多罕见病药品在国内上市。但是我国目前仍缺乏类似美国《孤儿药法案》等的纲领性法律文件，罕见病药物保障政策体系需要完善。同时据调研，受访企业在罕见病及罕见病药物立法、数据保护、税收优惠等方面存在政策需求。我国还需在罕见病药物的早期研发、临床研究、审评审批、供应保障等环节出台相应的政策，需要全面统筹及协作，逐步建立罕见病信息共享平台，完善部门协作及沟通机制等。

### **(2) 罕见病目录的更新周期及流程不明晰，各界高度关注罕见病目录更新工作**

目前我国采用罕见病目录的形式定义罕见病，相关部门的政策及工作都依据目录来开展，因此罕见病目录的更新及概念界定在一定程度上影响着罕见病药物相关优惠政策的范围。第一批罕见病目录纳入了121种罕见病，全球大约有7000多种罕见病，还有很大一部分罕见病未纳入目录，但是患者的用药需求是真实且迫切的，企业也希望通过罕见病目录范围的扩大而享受到一系列的罕见病优惠政策，因此各方都高度关注罕见病的目录更新工作。

### **(3) 罕见病药品进口引入环节周期长，成本高，企业缺乏积极性**

罕见病由于人数少，药品市场销售总量有限，但是在进口引入环节的程序与其他药物一样，没有特殊的通道及简化程序，导致一些外资企业没有将药物引入中国市场的积极性，大部分无药可用的中国患者需要通过更高的成本或者违法渠道去代购。这是大部分罕见病患者的真实写照。罕见病药物的进口与其它药物一样需要批批检，而罕见病药物成本一般要远远高于普通新药的开发，希望可以考虑定期进口检验，如每进口5批次检一次，降低进口抽检的批次及数量。同时，希望对罕见病生物药可以在安全科学的范围内适当放宽检验政策，提高药物使用效率，并惠及更多患者。

随着新药注册临床试验数量的增加与技术的不断发展，相关检验部门面临检验需求增加、技术难度增加等难题。对于进口检测中样品需求量较大的检项，如无菌检测可适当调整检测所需量。国家也在积极的探索一些特殊通道来解决罕见病患者的用药可及性。例如海南博鳌乐城模式、粤港澳大湾区模式等，不过每种模式都有其局限性。海南博鳌等医疗特区费用较高，能负担的起的患者有限、罕见病患者用药需要长期随访，在用药安全性上面临一定挑战。

### **(4) 罕见病药品研发成本高，回报不确定，缺乏对企业的激励政策**

在罕见病基础研究环节，面临着患者人数少、罕见病流行病学数据缺乏、罕见病动物模型缺乏、自然病史研究等数据获取困难等挑战。对罕见病基础研究的关注度有待提高，仍需加强在罕见病研究领域的布局和引导，建立企业与药监部门的沟通、指导渠道及机制，为相关机构开展基础研究提供指导意见。

罕见病临床试验环节面临患者易流失、疾病数据重叠等挑战。罕见病临床试验设计较为困难；罕见病患者人群小，临床试验缺乏足够数量的患者参与，受试者入组困难，脱落率高。企业提出以下建议和诉求：包括罕见病知识产权保护，市场独占期制度，罕见病临床试验数据保护制度，罕见病企业的CRO/CDMO费用或者是企业自己产生的研发费用可以享受财政补贴。

可以参考当前提供给一些行业的政策，把医药行业的研发人员列入科技人才，从而享受税收优惠或者是税收返还，以吸引更多人才加入罕见病研发行业，令该领域更有竞争力。目前符合税收优惠的品种数量有限，有必要进一步扩大税收优惠政策覆盖的罕见病品种范围。建议被《罕见病治疗指南》列入的品种原料药和制剂增值税调整为0%-3%；罕见病药物增值税调整为可以抵扣；需要各级政府资助罕见病药物临床研发，减轻企业压力，减少企业风险；给予罕见病原辅料一定的优惠政策。企业希望针对上述挑战出台相应的政策。

#### **(5) 药监部门大力支持罕见病药品的研发，但是还需给企业提供更多的专业性指导及沟通渠道**

在上市审批环节，部分国外已上市罕见病药品在国内上市成本较高，企业引进进口海外罕见病药品的意愿不高。我国罕见病药品审评审批方法还需提升科学性与创新性，同时需要探索建立独立的罕见病管理部门。此外，我国罕见病市场独占期政策有待落地，从而激励企业对罕见病药物研发的积极性。企业提出以下困难及诉求：临床试验招募困难，患者少，脱落率严重，基础研究少，临床试验设计面临挑战，临床终点选取困难，对药物的疗效缺乏科学的评估方法；动物模型缺乏，大部分都是首次探索创新，整体对罕见病的认知低；研究者缺乏研究经验，罕见病多种多样，而对某种疾病可参考的新药开发临床试验设计、指南或CDE指导原则非常有限，某些生物标志物等的检查仅在有限的医院可以进行；CDE鼓励灵活的适应性设计或篮式设计，所以样本量和生物样本的采集量有一定的不确定性，为此需要多次通过遗传办的审批流程而大幅延长试验用时；临床试验用药的生产和稳定供应，特别是CDMO模式下；期待能够进一步强化与CDE的沟通，获得一些政策落地的指导原则。企业希望能在这些方面出台一些激励措施。

#### **(6) 各利益相关方缺乏有效的协同与协作机制**

罕见病药物产业政策的发展涉及到多方利益主体，部分主体之间的沟通渠道还有待加强，目前企业与医院、高校或科研院所、药品监管部门、患者组织之间的沟通有待加强；罕见病药品评审批需要在一定程度上考虑患者的合理诉求，优化患者组织与药品监管部门之间的沟通渠道。

此外，各部门政策之间的统筹协同性还有待提高，不同种类的政策由于目前还未出台顶层规划统筹，尚未形成系统推动作用。我国罕见病患者组织在罕见病药品研发中发挥的作用有限，下一步可促进患者组织更好更全面地参与到罕见病药物研发过程中。

## **7.2 我国罕见病药物政策完善建议**

### **7.2.1 罕见病药物保障需国家层面进行统筹规划，逐步推动罕见病立法**

#### **7.2.1.1 从国家层面建立起对罕见病药物保障的分阶段统筹规划**

十四五规划提出，要全面推进健康中国建设，把保障人民健康放在优先发展的战略位置，坚持预防为主的方针，深入实施健康中国行动<sup>[193]</sup>。罕见病用药保障也是健康中国不可忽视的重要一环，提升罕见病用药保障水平对建设“健康中国”有着积极意义。

为加快罕见病药品上市，我国出台鼓励创新、优先审评等政策，但我国尚未对罕见病药物保障进行国家层面的战略规划。在罕见病政策发展较完善的欧盟，成员国根据本国实际情况出台国家层面的战略规划，提高各方对罕见病的重视程度，共同保障患者的权益。我国可在现有

政策基础上继续完善罕见病药物政策的顶层设计，从短、中、长期规划出发，层层递进，树立罕见病药物保障政策的各阶段发展目标，建立起涵盖罕见病诊疗、研发、生产、流通、使用、医疗保障等环节的国家层面的战略规划，加强社会各方对罕见病的关注度，定期对规划的实施效果进行评价，保证其可持续进行，切实解决罕见病患者的用药保障。

### 7.2.1.2 循序渐进推动罕见病及罕见病药物立法工作

在罕见病政策起步较早的美国、欧盟和日本，通过制定专门的法案规范、促进罕见病药物的研发。我国可借鉴国外经验，适时制定罕见病及罕见病药品相关法律。同时，结合访谈中专家的建议，目前我国社会经济条件有限，短时间内架构好针对罕见病及罕见病药品立法比较困难，相关部门可专门围绕罕见病出台一些政策文件指引，在政策落地一段时间后需要第三方定期评估执行效果，产业界给予政策效果反馈意见，从而才能设计协调优化机制、将一些成熟的政策条例转化为法律或指导原则等。同时在政策架构时，可以先厘清各利益相关者的责任，分析其存在的瓶颈和障碍，形成相关研究成果或文件，在特定的时机下，形成自上而下的推动。

## 7.2.2 罕见病药品可及性需要分步骤、分阶段逐步解决

### 7.2.2.1 加快国外已上市国内未上市罕见病药品的引入

#### (1) 优化罕见病药品进口引入环节政策，降低医药企业成本

在罕见病药品引入环节，企业可通过常规进口模式引进境外药品。但是在引入环节的相关政策在落地时面临着一些问题，还有待改善。在常规进口模式下，针对罕见病药品的进口抽检批次、抽检数量和送检方式有待完善，相关部门应在检验环节中探索更灵活、合理且科学的抽检机制，与企业建立良好的沟通机制，提高罕见病药品利用率，惠及更多罕见病患者。检验部门可提前做好技术人才储备与优化，进行前瞻性的技术布局规划；在抽检时可探索基于风险评估的方式，建立起科学的监管途径，优化检验资源配置等。企业方则应在早期阶段与检验部门开展技术交流，合理安排送检时间、次数，共同提高检验效率，尽快让患者获益。

#### (2) 探索发挥医疗特区优势，加速境外罕见病药品引入

目前，海南博鳌等医疗特区引进模式下还面临着罕见病患者有限等挑战。建议从需方出发提高罕见病诊疗水平，在全国罕见病诊疗协作网登记罕见病患者信息；还可在海南博鳌与北京协和医院等医疗机构之间建立合作平台，发现未满足的用药需求。另外，企业应践行社会责任，加快引进更多国际先进药品，为罕见病患者用药提供更多的选择。

同时，2019年国家在海南博鳌乐城先行区开展临床真实世界数据应用试点。目前该工作取得突破性进展，先后有22个药械产品纳入真实世界数据应用试点<sup>[194]</sup>。乐城先行区应继续加强真实世界研究的机构建设与人才培养，充分发挥先行区“先行先试”作用，吸引更多的国际药械厂商进行合作，为我国患者提供更多选择。

### 7.2.2.2 保障已上市罕见病药品的稳定供应

价格高昂的罕见病药品在上市或医保准入环节面临多重挑战，而部分价格相对低廉的罕见病药品则面临供应不足或断供的现象。对于罕见病患者而言，保障已上市的罕见病药品十分重要。我国于2018年发布《关于组织开展小品种药（短缺药）集中生产基地建设的通知》，通知明确，对小品种药（短缺药）市场用量小、企业生产动力不足的实际情况，将组织开展小品

种药集中生产基地建设<sup>[195]</sup>。截止 2020 年底，6 家小品种药联合体共实现了 100 个小品种药的生产保供。

在罕见病药品存在市场失灵问题，保障罕见病药品稳定供应还需要政府进行积极干预，营造良好的已上市产品的保供环境，建立全产业链保供机制（包括研发、生产、销售及使用等环节），必要时给予企业一定的资助，解决企业生产积极性不高等问题；企业也需积极履行社会责任，共同推动低廉罕见病药品的供应保障。

### 7.2.2.3 探索高值罕见病药品的多元创新支付模式，发挥商保的价值

我国政府高度重视罕见病患者的用药保障工作，高值罕见病药品的保障就是其中一环，例如 2021 年国家医保谈判之后，高值罕见病药品诺西那生钠注射液和阿加糖酶 α 注射用浓溶液被纳入医保，但是基本医疗保险处于“保基本”的定位，难以将市场上所有罕见病药品都纳入支付范围。在高值罕见病药品保障问题上，还需多元支付方式的参与。

因此，建议探索高值罕见病药品的多元创新支付模式，在基本医疗保险保基本的基础上，建立罕见病专项基金，发挥商业健康保险、慈善捐赠、财政专项等在内的多渠道支付模式，缓解罕见病患者高额医疗费用负担，切实提高罕见病患者的健康保障水平。

### 7.2.2.4 对从事罕见病药物研发的企业进行激励或者特殊考虑

#### (1) 强化知识产权保护力度

修改后的《专利法》自 2021 年 6 月 1 日起实施后，在专利保护方面为包括罕见病药品在内的药品研发生产提供了更好的法律制度与保障<sup>[196]</sup>。但目前我国罕见病药品领域还没有落实关于罕见病药品的数据保护、市场独占期制度，没有将其作为组合政策。建议加快推进罕见病药品市场独占期和数据保护政策的有效落地，平衡罕见病药品创新与发展的关系，构建起综合性的知识产权保护网，激励罕见病药物的研发。

同时，罕见病各相关方在开展合作研究时，例如企业与高等院校、医疗机构等开展罕见病药品的研究时，各方应加强知识产权保护意识，注重合法性、规范性。建议在合作前期通过合同等方式明确利益分配、知识产权归属等问题，特别是在创新后端（药物上市后）的利益问题，降低违背知识产权保护的风险，共同促进罕见病药物的创新。

#### (2) 完善药物临床试验数据保护工作

我国药监局于 2018 年发布《药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）》，但我国目前尚未出台相关配套规章制度。随着我国医药企业的创新能力不断增强，给予如罕见病药品一定的临床试验数据保护期限对保护药物科研成果、促进药物研发创新、提高创新药物可及性等方面有着积极意义。建议加快推进罕见病药品临床试验数据保护工作，激励罕见病药品研发企业研发积极性，满足临床用药需求。

#### (3) 探索罕见病药物研发企业税收优惠政策

我国通过国家财税政策支持罕见病药品研发，先后发布《关于罕见病药品增值税政策的通知》等政策文件，并于 2021 年起调整了进口关税。但是目前符合税收优惠的品种数量有限且税收优惠清单更新较为缓慢，建议探索扩大税收优惠政策覆盖的罕见病品种范围，探索罕见病药品研发企业税收优惠政策。可在一定程度上激励企业对罕见病药品研发投入的热情，降低罕见病患者的负担。

## 7.2.3 罕见病目录更新标准的探索及研究

### 7.2.3.1 现阶段完善罕见病目录更新机制

目前，我国采取罕见病目录的形式来界定罕见病。2018年5月，我国发布了《第一批罕见病目录》。随着罕见病药品市场的快速发展，相关罕见病药品的支持政策也应进一步更新、完善。建议在现有罕见病目录更新机制下，进一步完善其动态更新机制。同时相关部门应紧密协同，及时调整审评审批制度和财税政策等政策的优惠范围，鼓励罕见病制药产业发展，降低患者用药成本。

### 7.2.3.2 不断探索科学、合理的罕见病概念界定方法

国际上对罕见病并没有统一的定义，在罕见病政策发展较为成熟的美国、欧盟和日本，通过患病人数、患病率或疾病危重程度来定义罕见病。“罕见病”概念构成了界定我国罕见病药品范围和调整医保目录药品的重要基础，因此从长期出发，需要不断探索科学、合理地的罕见病概念界定方法。建议在现行罕见病目录的基础上，凝聚起政府部门、医疗机构、专家学者、患者组织等相关方，研究提出符合我国国情的罕见病定义，为后续罕见病的诊疗、药物研发、社会保障等政策的制定进一步提供参考依据。

## 7.2.4 着力加强罕见病研究，加快医学转化，推动中国医药创新发展

### 7.2.4.1 通过国家重大专项、设立国家罕见病专项基金等举措支持罕见病药品研发

我国通过“重大新药创制”科技重大专项等项目推动生物医药产业的快速发展，同时也支持着罕见病药品的相关研究。建议在现有的罕见病相关资助基础上，继续丰富罕见病资助的布局，发挥其在促进罕见病药品研发中的作用，对罕见病药品的创新研发全链条进行布局，鼓励罕见病流行病学、发病机制、基因治疗等项目的研究。科技部门加大对罕见病药品创新研发的投入，同时完善多部门协调能力，鼓励罕见病药品的研发。

另一方面，我国通过中央财政科技计划对符合条件的相关科研活动进行支持，例如国家自然科学基金等。建议进一步加大对罕见病研究的支持力度，成立国家罕见病专项基金，确定罕见病研究的战略部署与资助布局，为罕见病研究提供有力的资金支持，对推动罕见病药物的科技创新工作有积极影响。

### 7.2.4.2 建设国家罕见病药物创新研究中心

建设国家级罕见病药物创新研究中心对罕见病药物创新发展有着积极意义。建议加大对罕见病技术攻关的支持力度，加快布局建设罕见病国家临床研究中心，进一步提升罕见病临床研究创新能力；与此同时加快建设国家级罕见病药物创新研究中心，建设涵盖基础研究、临床试验开发、转化能力的研发生态体系，提升我国罕见病药品的自主研发能力。

### 7.2.4.3 调动国家级科研院所开展罕见病相关研究

我国罕见病药品的研发尚处于起步阶段，还需营造良好的罕见病药物创新科研环境。建议积极协调相关部门，通过专项经费等形式，加大对医疗领域中央级科研院所、国家重点实验室的支持力度，改善科研基础条件，加强罕见病基础研究、应用研究和转化医学研究。

#### 7.2.4.4 建设罕见病研发公共服务平台

由于罕见病的发病率低、患者人数少，政府与社会各方可采集到的流行病信息与其他相关基础数据较为缺乏；且我国当前相关罕见病数据信息平台的建设处于起步阶段，信息沟通与共享效率还有待提高。

因此，我国亟需建立与完善多元共建共享的罕见病研发公共服务平台，同时采取多方面监管措施，为参与罕见病研发的社会各方提供全面、及时、准确的信息，提高社会协同的效率，更好地解决罕见病研发难题。

#### 7.2.4.5 加大罕见病诊疗与罕见病药品研发人才培养力度

罕见病发病率低，病型复杂且患病人数少，相关研究较少，罕见病的诊断率较低，因此可以通过医师培训等途径，不断丰富临床一线医生的罕见病医学知识，加强临床医生的罕见病医学知识储备，提升我国罕见病规范化诊疗能力。另一方面，还应统筹利用各类资源，健全人才培养机制，着手建设罕见病科研团队，培养罕见病药品研发领域人才；健全人才激励机制，调动科研人员研发积极性，促进我国罕见病药品的原始创新。

#### 7.2.4.6 完善人才引进优惠政策

对于罕见病药品研发企业而言，除了需要相应的资金支持满足科研活动需要之外，引进优秀的人才也是必不可少的一环。建议国家完善高科技人才引进优惠政策，实施更加积极、开放、有效的人才引进政策，例如通过一系列人才政策加强罕见病医药领域人才引进，为罕见病领域专家的人才引入提供保障，加强罕见病领域的交流与合作，提高罕见病诊疗水平、促进我国罕见病药物创新研发，惠及更多罕见病患者。

#### 7.2.4.7 加强罕见病临床医生与药物科研人员的沟通

目前医疗机构与企业的交流互动有所局限，通常企业的新药进入到临床阶段才会与临床医生进行沟通。在研究的突破点上，企业应该提高对临床端的重视程度，与在罕见病领域具有创新激情和创新能力的医生多加沟通，建立起良好的互动机制与互动平台，营造良好的交流氛围，共同促进罕见病药品的创新研发。

#### 7.2.4.8 激活全国罕见病诊疗协作网的创新活力，用创新思维及视角为临床医生的创新保驾护航

临床医生是罕见病药品创新的重要主体之一，可以通过完善激励政策和评价机制，调动临床医生参与罕见病药品研发，鼓励临床医生在接触罕见病患者过程中产生新想法、新观点，依托全国罕见病诊疗协作网将信息聚集起来，激发全国罕见病诊疗协作网成员机构的创新活力，通过多方交流，探索罕见病的发病机制、基因表型等。医疗机构管理层与企业在此过程中应给予支持，企业与临床医生形成良好地互动，医疗机构管理层需具备创新思维和风险防范的能力，平衡创新风险与创新机会。

## 7.2.5 加强患者及患者组织在罕见病药物全生命周期研发中的参与

在罕见病领域，可以通过扩大建立患者网络和倡导团体，赋予患者在研究环节更高的参与度。目前，患者组织在许多方面都发挥极其重要的作用：提高公众意识、收集疾病信息、为受影响的家庭提供支持和信息、维护患者登记和生物库标本收集、鼓励基础研究和资金资助，并与科研高校、研发企业和卫生当局建立沟通网络等。

### 7.2.5.1 鼓励患者组织参与到罕见病药品研发

从全球来看，罕见病患者组织和患者倡导团体在提高罕见病药物可及方面发挥了重要作用。在罕见病药品审评审批方面，一定程度上考虑了罕见病药品研发企业与病患的合理诉求。例如美国与欧盟在药品审评会邀请患者组织参与并参考他们的建议。美国罕见疾病组织（NORD）和欧洲罕见病组织（EURORDIS）分别在美国和欧盟深入参与了罕见病药物立法 / 法案的制定。COMP 是 EMA 中第一个有患者代表作为正式成员的委员会。EURORDIS 还为罕见病新药上市许可申请审查过程中的欧洲公共评估报告（EPARs）的编写提供便利；NORD 也为产业提供孤儿药产品的基础研发支持，与 NIH 和 FDA 密切合作，通过制定政策来促进罕见病研究和罕见病药物开发<sup>[197]</sup>。

我国 CDE 于 2022 年 7 月发布了《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（征求意见稿）》，指出申办者可以根据研发目的决定是否以及何时开展患者参与工作，鼓励申办者在药物研发整体计划中纳入患者体验信息和数据<sup>[198]</sup>。我国的患者组织发展处于初步阶段，可通过学习国外患者组织先进经验，强化罕见病相关学会、协会、研究机构等相关主体间的协同性，鼓励患者及患者组织在罕见病研发中参与，充分发挥患者组织在我国罕见病领域的重要作用。

### 7.2.5.2 发挥患者组织价值导向作用

患者组织的目标之一是改善受某种疾病影响的患者及其家属的生活质量。它们将患者和患者的家属聚集在一起，分享照护指南并给予心理支持等。并通过线上直播、专家讲座、国外疾病手册翻译等方式，让患者更清楚自身疾病状况。此外，患者组织还可通过慈善基金等形式为患者家庭减轻经济负担，缓解家庭压力。

患者组织可通过传播疾病及其治疗信息，提高公众对疾病的认知程度，引导人们更好地了解这种疾病，促进对罕见病的科学研究。同时，罕见病的注册登记取决于医生的意愿程度和病人的信任度。患者组织可在此环节发挥积极作用，通过患者组织的渠道及影响力，宣传罕见病的注册登记项目。

同时，还可通过组织罕见病患者参与患者咨询会议，参与企业临床三期实验，对研究方案提供建议及相关信息。并通过与监管当局、行业代表和医疗保健专家密切合作，有助于推动开发和获得适当的治疗，惠及更多罕见病患者。

## 7.2.6 探索完善罕见病药品医保谈判准入机制

目前我国的医保体系是按照仿制药体系设立的，在基本医疗保障资金有限的条件下，可以做到在一定程度上向罕见病弱势群体倾斜，但将高值罕见病药品全部纳入医保支付体系难以实现。可借鉴国际高值药品准入管理协议的方式，以支付创新、风险共担等形式解决高值罕见病药物的医保准入问题。

建议探索建立罕见病多层次保障机制。由政府主导，建立适合国情的、创新的罕见病医疗保障机制（如国家层面罕见病专项基金等），通过多渠道做好罕见病患者医疗保障，鼓励国家医保、商业保险、慈善组织、地方罕见病支持政策以及其他社会主体共同参与，共同应对罕见病的挑战。

### 7.2.7 实现罕见病药品“最后一公里”的突破

我国医院的药品准入是根据科室需求程度来发起的，再由药剂科进行药学评估，最后由管理委员会进行讨论和审议是否通过该准入需求。但对于罕见病而言，由于病人群体小，罕见病药物在医院准入方面仍存在一定挑战。

建议将进入国家医保的罕见病药物免除医院列名限制，不计入医院列名；同时，增开绿色通道，将罕见病一线药物各地挂网采购、议价准入。

### 7.2.8 凝聚资源、优化配置，提升罕见病药品审评审批专业性及效率

在罕见病药物的审评审批方面，进一步缩短审评周期，推进上市进程，让患者能有药可医，对保障罕见病患者的权益有着重要意义。目前，我国已在《药品注册管理办法》等政策文件中规定，罕见病等疾病的创新药和改良型新药在上市时可申请使用优先审评审批程序，并缩短审结时限。“十四五”规划中提出要深化药品医疗器械审评审批制度改革，对符合要求的罕见病治疗药品等加快审评审批，全方位推动医药工业创新发展。

为此，建议 CDE 在审评、咨询、医学、卫生、基本药物等各方面建立相应的专家库，让更多在罕见病领域深耕的专家进入药品审评等环节，制定标准、规范、审评要点和方法，凝聚专业力量与资源、提升我国罕见病药品审评审批方面的专业性，提升审评审批效率。

### 7.2.9 罕见病药品监管体系的探索及创新，赋能药物研发企业

美国罕见病药品企业可以要求罕见病药品开发办公室（OOPD）提供书面的建议，指导申请上市罕见病药品的临床前研究和临床研究，这样使研究既符合 FDA 的要求，又可以缩短研究时间，降低开发成本。我国于 2022 年发布《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》，监管机构鼓励申请人就治疗罕见病药物研发过程中的关键技术问题及时提出沟通交流申请<sup>[199]</sup>。

建议我国可以在现有的罕见病药物临床研发相关指导原则的基础上，进一步鼓励申请人与监管机构及时沟通，设置有效的沟通渠道，共同提高罕见病药品临床试验研发的效率和成功率；还可以探索将沟通交流涉及的环节进一步前移，例如对有价值的罕见病药品，申请人可以就药物的临床前研究阶段中的关键技术问题提出沟通申请，为后续的罕见病药物临床试验研发打下基础。同时应加强国际沟通交流与合作，探索创新罕见病药品监管体系，在坚持科学审评和保证药品质量的同时，找到罕见病药品研发的平衡点。

### 7.2.10 健全罕见病防治与保障工作协作与沟通机制

#### 7.2.10.1 完善政府与研发端的价值导向沟通渠道

目前我国政府和研发企业之间已建立起沟通渠道，其中针对罕见病药品还可进行早期沟通，对每一类药品可进行单独沟通。但总体而言，相较于上市后交流，在上市前的指导较少，对某种疾病可参考的新药开发临床试验设计、指南或 CDE 指导原则较为有限。

建议药审部门通过早期介入罕见病药物的研发过程，组织审评专家、临床专家与药物研发企业的沟通交流会，或在设立专家咨询委员会，针对前沿产品、短板环节给予企业更多地研发指导，便于更快捷地通过系列审核。

同时，由于罕见病药品的临床开发难度大、患者数量少以及研究周期长等因素，建议可以将罕见病与其他药品的交流沟通路径区别开来，设立专门沟通窗口，缩短与 CDE 沟通的周期，确保企业可以及时获得 CDE 的指导性建议。

#### 7.2.10.2 完善政府各部门间沟通协作机制

美国在《孤儿药法案》出台之前，在 FDA 设立下属机构—罕见病药品开发办公室 (OOPD)，主要负责罕见病药物的认定工作，并与 FDA 另一下属机构药物评估与研究中心 (CDER) 相互配合完成对罕见病药物的上市审批。而我国在罕见病领域没有专管部门统一领导的情况下，不同协作部门之间可能存在沟通不及时的情况，也在一定程度上影响了罕见病及罕见病药物保障政策的落地执行效率。

我国可借鉴国际经验，建立负责罕见病药品的专管机构，由专人定期解决和协调出现的问题；明确各部门间职责分工，共同建立健全有效的协同机制，加快目录的动态更新以及罕见病的界定工作，进而推动我国罕见病和罕见病药物保障政策稳步向前发展。

#### 7.2.10.3 加强政府部门与地方政府部门之间的政策衔接

目前我国已有十余个省市地方探索建立了罕见病药物保障模式，鼓励各地在中央的指导下自行探索地方层面的保障政策，并做好地方和中央政策的衔接。国家层面应进一步加强地方部门对罕见病的认识，并确保各部门对政策解读及信息的一致性。

### 7.2.11 充分发挥罕见病联盟平台资源凝聚力，推动罕见病数据平台建设

中国罕见病联盟于 2018 年成立，坚持以患者为中心，有效推动了我国罕见病事业的发展。建议联盟发挥自身统筹、协调能力，推动罕见病数据平台的建立，打破数据孤岛，摸清中国罕见病患者底数，从而促进流行病学的研究，在一定程度上有利于罕见病目录、医保目录的及时动态更新。

此外，在现有基础上，应更加充分发挥罕见病联盟平台的凝聚力，整合我国现有罕见病防治资源，调动医疗机构、医药企业、慈善组织、科研院所等社会各方积极性，开展多方合作，推动我国更多罕见病相关政策落地，提升我国罕见病诊疗能力、药物创新能力、科研成果转化能力，有效解决罕见病患者诊疗、用药问题，推动我国罕见病社会生态更快、更好发展。

## 7.3 研究局限

此次研究立足于罕见病创新药物产业发展宏观政策，从罕见病背景与我国罕见病政策发展进程出发，将我国罕见病可及性现状进行梳理，并针对罕见病药物政策各激励环节于美国、欧盟和日本国家进行对比分析以探求我国在罕见病创新药物政策建设上的不足之处。但由于我国和上述发达国家在基本国情上存在差异，他国政策措施并不能完全适用于我国现阶段的政策体系建设。

除文献研究外，此次研究还采用了问卷调查法和访谈法，但存在调研对象数量和访谈方法受限等因素，故在微观政策细节和覆盖范围上存在一定局限性。

## 7.4 未来展望

罕见病是当今社会关注的热点问题，推进罕见病创新药物政策建设也是关系着数以千万计民众切身利益的社会大事。目前我国在罕见病的研发创新上与发达国家仍有较大差距，在罕见病法律法规及罕见病药物保障政策的制定上也尚未完善。因此，我国应借鉴国际罕见病政策经验，尤其是同一发展阶段的发展中国家的政策建设情况，结合我国国情，制定出适用于我国的罕见病药物创新产业政策，加速国内罕见病药物创新生态环境建设，提高罕见病患者用药保障，保证罕见病患者的生命健康等合法权益。

## 附件一 我国国家层面罕见病药物政策

### 我国国家层面罕见病药物政策

序号	时间	发文名称	发文主体
1	2007	药品注册管理办法 (国家食品药品监督管理局令第 28 号)	原国家食品药品监督管理局
2	2009	关于印发新药注册特殊审批管理规定的通知 (国食药监注〔2009〕17 号)	原国家食品药品监督管理局
3	2012	关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知 (国发〔2012〕5 号)	国务院
4	2012	关于做好 2012 年新型农村合作医疗工作的通知 (卫农卫发〔2012〕36 号)	卫生部、财政部、民政部
5	2013	关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的 意见(国食药监注〔2013〕37 号)	原国家食品药品监督管理局
6	2015	关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 (国发〔2015〕44 号)	国务院
7	2015	关于药品注册审评审批若干政策的公告 (2015 年第 230 号)	原国家食品药品监督管理总局
8	2015	关于成立国家卫生计生委罕见病诊疗与保障专家委 员会的通知(国卫办医函〔2015〕1163 号)	原国家卫生计生委办公厅
9	2016	关于印发深化医药卫生体制改革 2016 年重点工作任 务的通知(国办发〔2016〕26 号)	国务院办公厅
10	2016	《医药工业发展规划指南》	工业和信息化部、发展改革、科技、商务、原 卫生计生、原国家食品药品监督管理总局
11	2016	关于印发“十三五”卫生与健康规划的通知 (国发〔2016〕77 号)	国务院
12	2017	关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干 意见(国办发〔2017〕13 号)	国务院办公厅
13	2017	关于增补并调整部分罕见病诊疗与保障专家委员会 成员的通知(国卫办医函〔2017〕419 号)	原国家卫生计生委办公厅
14	2017	关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见(国 卫药政发〔2017〕37 号)	原国家卫生计生委、国家发展改革委、工业 和信息化部、财政部、人力资源社会保障部、 商务部、国务院国资委、工商总局、原国家 食品药品监督管理总局

15	2017	印发的《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》(国办发〔2017〕13号)	国务院办公厅
16	2017	关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见(食药监药化管〔2017〕126号)	原国家食品药品监督管理总局
17	2018	关于加强和促进食品药品科技创新工作的指导意见(食药监科〔2018〕14号)	原国家食品药品监督管理总局、科技部
18	2018	关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见(国办发〔2018〕20号)	国务院办公厅
19	2018	国家药品监督管理局办公室公开征求《药品试验数据保护实施办法(暂行)》意见	国家药品监督管理局办公室
20	2018	《第一批罕见病目录》	国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局
21	2018	《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》(2018年第23号)	国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会
22	2018	关于印发罕见病目录制订工作程序的通知(国卫办医发〔2018〕11号)	国家卫生健康委员会
23	2018	关于发布接受药品境外临床试验数据的技术指导原则的通告(2018年第52号)	国家药品监督管理局
24	2018	关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知	国家药品监督管理局药品审评中心
25	2019	关于建立全国罕见病诊疗协作网的通知(国卫办医函〔2019〕157号)	国家卫生健康委办公厅
26	2019	关于印发罕见病诊疗指南(2019年版)的通知(国卫办医函〔2019〕198号)	国家卫生健康委办公厅
27	2019	关于罕见病药品增值税政策的通知(财税〔2019〕24号)	财政部、海关总署、税务总局、药监局
28	2019	关于发布第二批临床急需境外新药名单的通知	国家药品监督管理局药品审评中心
29	2019	国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知(医保发〔2019〕46号)	国家医保局、人力资源社会保障部
30	2019	中华人民共和国药品管理法(2019年国家主席令第31号)	法律
31	2019	关于开展罕见病病例诊疗信息登记工作的通知(国卫办医函〔2019〕775号)	国家卫生健康委办公厅
32	2019	关于促进中医药传承创新发展的意见	国务院

33	2020	关于设立全国罕见病诊疗协作网办公室的通知 (国卫办医函〔2020〕2号)	国家卫生健康委办公厅
34	2020	药品注册管理办法 (国家市场监督管理总局令第27号)	市场监管总局
35	2020	关于深化医疗保障制度改革的意见 (2020年第9号国务院公报)	国务院
36	2020	关于印发国家卫生健康委第二届罕见病诊疗与保障 专家委员会名单的通知(国卫办医函〔2020〕718号)	国家卫生健康委办公厅
37	2021	关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展 的意见	国务院办公厅
38	2021	《中国罕见病防治与保障事业发展报告》	国家卫生健康委医政医管局
39	2021	中国药品监管科学行动计划第二批重点项目	国家药品监督管理局
40	2021	《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》	国家药品监督管理局药品审评中心
41	2021	关于印发健康儿童行动提升计划(2021—2025年) 的通知(国卫妇幼发〔2021〕33号)	国家卫生健康委
42	2021	关于公开征求《罕见疾病药物临床研究统计学指导 原则(征求意见稿)》意见的通知	国家药品监督管理局药品审评中心
43	2021	关于健全重特大疾病医疗保险和救助制度的意见 (国办发〔2021〕42号)	医疗保障局
44	2021	“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划	国家药品监督管理局
45	2022	关于印发“十四五”市场监管现代化规划的通知 (国发〔2021〕30号)	国务院
46	2022	关于印发“十四五”医药工业发展规划的通知 (工信部联规〔2021〕217号)	工业和信息化部、发展改革委、科技部、商 务部、卫生健康委、应急管理部、国家医保 局、国家药监局、国家中医药管理局
47	2022	关于就《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯 巴占临时进口工作方案》公开征求意见的公告	国家卫生健康委药政司
48	2022	关于印发“十四五”国民健康规划的通知 (国办发〔2022〕11号)	国务院办公厅
49	2022	关于印发深化医药卫生体制改革2022年重点工作任 务的通知(国办发〔2022〕14号)	国务院办公厅

## 附件二 企业调查问卷

### 尊敬的罕见病产业从业者：

您好！欢迎您参与本项目研究！非常感谢您花费宝贵的时间填写这份调查问卷。2007 年至今，我国政府对罕见病防治保障事业越发关注，从预防诊疗、药品研发、注册审批上市、医疗保障方面出台了一系列政策用于促进罕见病医学诊疗及药品产业发展。

本研究由北京罕见病诊疗与保障学会课题《罕见病医药产业发展宏观政策研究》支持。本次问卷调研旨在了解罕见病医药产业创新环境中制药企业的现状，梳理企业在罕见病药品从研发、临床前研究、临床研究到上市这一过程中的难点及诉求，从而针对现有的罕见病医药产业政策提出相关建议与对策。

本问卷的调查内容仅用于本项目研究，不另作他用，敬请您放心、客观的填写问卷，感谢您的支持与配合。

#### 1. 您所在企业的名称：

#### 2. 您的企业所在地区： （具体到市级行政单位）

#### 3. 您所在的企业类型

跨国制药企业  国企  民营企业  研究机构  其他

#### 4. 您所在的部门： [ 单选题 ] \*

董事会  总经办  研发部  生产部  政府事务

注册部  市场部  销售部  医学部  法务部

财务部  其他 （必填）

#### 5. 您所在企业从事或关注的罕见病领域： [ 可多选题 ] \*

肿瘤  消化系统  血液系统  神经系统  内分泌代谢

心血管系统  呼吸系统  免疫系统  耳鼻喉系统  皮肤系统

骨骼肌肉系统  其他 （必填）

6. 您所在的企业是否有已上市销售的罕见病药物？（《第一批罕见病目录》里的病种）

是 否

7. 公司目前在研或者已上市的罕见病药品有？（包括在研和已上市品种，且属于国家《第一批罕见病目录》的病种）

1 个  2 个  3 个  4 个  5 个  其他 \_\_\_\_\_

8. 贵企业上述已有的罕见病药品分别处于什么阶段？

临床前研究 数量（ ）

临床研究 数量（ ）

申报上市 数量（ ）

上市销售 数量（ ）

9. 贵公司的罕见病产品是通过什么途径获取？什么类型？（可多选）

主要是海外授权引进 自主研发 合作开发 其他

10. 公司目前最关注哪方面的罕见病药物政策？（排选择 5 项，并按关注度由高到低排序）

研发基金支持政策 加快审评审批政策 罕见病目录的制定及发布

罕见病医疗保障政策 罕见病立法或国家战略 税收优惠政策

知识产权及市场独占保护政策 产品医院端的准入政策

抽样药检政策 罕见病诊疗相关政策 其他

11. 据贵公司的实际情况，您认为哪些因素影响罕见病药品可及性？

注：请按影响因素进行排序。（排序越靠前，影响因素越大）

罕见病药品的身份认定

罕见病基础研究难度大，相关激励措施有待完善

临床试验患者样本量不足、研究设计难度大、招募患者困难

审评审批流程及周期

医院准入难度大

- 临床医生对疾病及药品的认知度低
- 患者经济负担重 / 支付能力较低
- 产品未纳入医保
- 商保未发挥有效补充作用
- 其他 \_\_\_\_\_ (必填内容与序级)

**12. 在研发罕见病药品过程中会需要哪些资源或政策支持? (多选, 可全选)**

- 研发基金项目支持
- 自然病史、流行病学等数据
- 临床试验数据保护制度支持
- 提供临床指导与资助
- 优先审评, 免除特定期临床, 并行通道
- 延长再审查期限
- 专利期延长
- 给予税费优惠政策
- 一定的市场独占期
- 药监部门专门的沟通渠道及机制
- 明确的药品医疗保障政策
- 其他 \_\_\_\_\_ (必填)

**13. 贵公司在申请罕见病药品上市过程中遇到了哪些问题? (多选, 可全选)**

- 相关数据不足, 无法通过审批, 需要重新做临床或者补充数据
- 药品审评审批周期长 (请说明品种和等待时间) \_\_\_\_\_ (必填)
- 注册审批费用较高
- 国内外上市审批标准不同, 境外药品数据较难通过审批
- 与监管部门沟通效率低, 缺乏有效的沟通机制
- 其他 \_\_\_\_\_ (必填)

**14. 您认为我国罕见病药品在申请审批上市时，最需要在哪些方面进行改进？**

注：请对需求级别进行排序。（至少选5项，排序越靠前，需求等级越高）

政府专设罕见病药品审批部门进行药物上市审批（快速通道：优先审评，加速审评，突破性疗法，并行通道，延长再审查期等）

进一步简化审评流程，缩短审评周期

罕见病药品上市申请注册费用减免

在企业申请罕见病药品上市过程中，提供一定的书面咨询协助。

给予罕见病药品市场独占期

其他 \_\_\_\_\_（必填内容与序级）

**15. 您认为从企业角度，根据目前罕见病用药的研发、审批、上市环境，最先应该改善哪些方面？（多选，最多选3项）**

建立针对罕见病用药的专项体系化法律

政府鼓励医疗机构加强罕见病患者筛查，弥补患者数据缺口，提高参与临床患者数量

政府有关部门在药物上市后给予一定的市场保护期

建立政府、药企、医疗机构、患者等多方信息共享平台

政府有关部门在药物研发、审批阶段给予一定的经济优惠或支持

建立专门的罕见病产品沟通交流机制

产品上市前后的政策衔接

相关部委间罕见病政策的衔接与联动（进口、药检、招标、入院、保险）

其他 \_\_\_\_\_（必填）

**16. 您所在的企业是否有引进境外已上市、境内未上市罕见病药品的经验或引入计划：[单选题]\***

是（转第17题） 否（转第18题）

**17. 企业引进境外已上市、境内未上市罕见病药品的模式：[可多选题]\***

普通进口模式 海南博鳌引进模式 粤港澳大湾区引进模式

同情用药模式 临床急需一次性进口 其他（请补充）

**18. 企业关注的引进境外已上市、境内未上市罕见病药品的模式：[可多选题]\***

- 普通进口模式    海南博鳌引进模式    粤港澳大湾区引进模式  
同情用药模式    临床急需一次性进口    其他            (请补充)

**19.2018年5月卫健委、国家药品监督管理局联合发布的关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告〔2018年第23号〕》中提到的“对于境外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药品，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请”，您认为该条政策对您所在企业引入进口罕见病药品进行临床试验是否有帮助？[单选题]**

- 有（具体体现在哪些方面：            ）  
无（具体体现在哪些方面：            ）  
政策建议                                    (请补充)

**20.2020年3月国家市场监督管理总局发布的《药品注册管理办法》中提出“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天”，您认为对您所在企业在引入进口罕见病药品进行药品上市注册环节减少审评时长等方面是否有帮助？[单选题]**

- 有（具体体现在哪些方面：            ）  
无（具体体现在哪些方面：            ）  
政策建议                                    (请补充)

**【面临挑战】****21. 您所在企业通过普通进口模式引进罕见病药品时面临的挑战有：[可多选题]**

- 通过普通进口模式引进的罕见病药品制度方面存在不清晰之处  
通过普通进口模式引进的罕见病药品实际审批程序复杂繁琐  
通过普通进口模式引进的罕见病药品实际审批周期过长  
通过普通进口模式引进的罕见病药品审批时限统计不合理、流程节点不全面  
通过普通进口模式引进的罕见病药品审批费用较高  
进口关税过高  
信息公开及沟通机制不健全  
其他                                        (请补充)

【提出建议】

**22. 您认为目前中国罕见病药品保障政策有哪些方面需完善？**

- 建立专门的罕见病药品谈判机制
- 适当增加罕见病药品的阈值
- 需探索多层次保障机制
- 支持商业保险发挥作用
- 建立罕见病专项基金
- 其他

**23. 国家出台的保障罕见病患者的政策是否满意？**

- 非常满意  比较满意  一般  比较不满意  非常不满意

如不满意，主要在哪些方面不满意 \_\_\_\_\_ (请补充)

**24. 您对我国罕见病药品的产业发展有什么建议？**

## 参考文献

- [ 1 ] 新浪财经.《人民日报:努力破解罕见病救治难题》[EB/OL].(2022-04-08) [2022-05-28] <https://finance.sina.cn/2022-04-08/detail-imcwipii2982245.d.html>
- [ 2 ] 腾讯新闻.《中国罕见病定义有了最新修订! <中国罕见病定义研究报告 2021> 发布》[EB/OL].(2021-09-11) [2022-05-28] <https://new.qq.com/omn/20210911/20210911A06YW900.html>
- [ 3 ] 央广网.《国际罕见病日:我国罕见病患者约 2000 万人 每年新增超 20 万人》[EB/OL].(2022-02-28) [2022-05-28] [http://china.cnr.cn/xwwgf/20220228/t20220228\\_525753395.shtml](http://china.cnr.cn/xwwgf/20220228/t20220228_525753395.shtml)
- [ 4 ] 新浪医药.《罕见病之痛:如何跨过一道道“超纲题”?》[EB/OL].(2022-03-01) [2022-05-28] <http://www.damor.c/article/7288n>
- [ 5 ] 新浪财经.《人民日报关注罕见病:病虽罕见,关爱不能罕至》[EB/OL].(2022-02-28) [2022-05-28] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1725995945556190368&wfr=spider&for=pc>
- [ 6 ] 第一财经.《国内外巨头拥入罕见病“赛道”,数百亿市场实现还得解决这一难题》[EB/OL].(2021-06-12) [2022-05-28] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1701422757361484947&wfr=spider&for=pc>
- [ 7 ] 华夏时报.《罕见病保障“破冰”:药物研发走进春天,天价救命药迎来多个买单方》[EB/OL].(2021-07-22) [2022-05-28] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1705981509880363404&wfr=spider&or=pc>
- [ 8 ] 健康一线.《全球研发管线占比超三成 罕见病用药后期研发迎挑战》[EB/OL].(2019-07-26) [2022-05-28] <https://www.vodjk.com/news/190726/1591065.shtml>
- [ 9 ] 新京报.《最新数据:73 款临床急需境外新药 超六成在国内获批》[EB/OL].(2022-04-26) [2022-05-28].<https://www.bjnews.com.cn/detail/165092715014232.html>
- [ 10 ] 华夏时报.《2022 中国罕见病行业趋势观察报告:价格较低的高质量罕见病仿制药将不断问世》[EB/OL].(2022-02-28) [2022-07-18] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1726018511859278529&wfr=spider&for=pc>
- [ 11 ] 中国新闻周刊.《罕见病患者,不该成为“医学的孤儿”》[EB/OL].(2022-03-12) [2022-07-18] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1727091550870597182&wfr=spider&for=pc>
- [ 12 ] 小宫隆太郎,奥巧正宽,铃村兴太郎,日本的产业政策(中译本)[M].国际文化出版公司,1988.
- [ 13 ] 管家茂.现代日本经济事典[M].中国社会科学出版社.1982.
- [ 14 ] 林毅夫.产业政策与我国经济的发展:新结构经济学的视角[J].复旦学报(社会科学版),2017,59(2):148-153.
- [ 15 ] 王健聪.生物医药产业发展规律与政策研究——基于产业经济的视角[D].湖北:华中师范大学,2011.
- [ 16 ] 曹瑞耘.产业政策内涵、度量与经济后果——基于宏观经济政策与微观企业关系视角的研究综述[J].现代商业,2022(18):79-82.
- [ 17 ] 范国睿.教育生态学[M].北京:人民教育出版社,2000.
- [ 18 ] 赵放,曾国屏.多重视角下的创新生态系统[J].科学学研究,2014,32(12):1781-1788,1796.

- [ 19 ] 单蒙蒙, 尤建新, 邵鲁宁. 产业创新生态系统的协同演化与优化模式: 基于张江生物医药产业的案例研究 [J]. 上海管理科学, 2017, 39(3):1-7.
- [ 20 ] 高宏, 茅宁莹. 我国生物医药产业创新生态系统的构建研究 [J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4):377-382.
- [ 21 ] Freeman R E. Strategic Management: A Stakeholder Approach [M]. Boston: Pitman, 1984.
- [ 22 ] 王世长, 吴爽, 李晨辉. 家庭医生签约服务主要利益相关者作用机理及损益分析 [J]. 中国卫生经济, 2020, 39 ( 5 ) : 57-60.
- [ 23 ] Freeman RE. Strategic Management: A Stakeholder Approach [M]. Boston: Pitman, 1984.
- [ 24 ] 曾祥英. 公立医院改革中取消药品加成的核心利益相关者分析 [J]. 现代医院, 2017, 17(11):1564-1570.
- [ 25 ] 谢金平, 张雪瑞, 张赫等. 国家药品集中采购政策的主要利益相关者分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(21):2677-2682.
- [ 26 ] 孙思萌, 孙梦婷, 王高玲. 基于政策工具量化分析的我国罕见病医药保障政策研究 [J]. 现代医院管理, 2019, 17(5):28-31, 63.
- [ 27 ] 胡坤. 卫生领域利益相关者分析: 方法学和医药改革评价研究 [D]. 山东: 山东大学, 2007.
- [ 28 ] 威廉. N. 邓恩. 公共政策分析导论 [M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2001.
- [ 29 ] 刘文莲, 何敏媚, 武佳敏, 等. 我国医联体建设省级政策的量化研究——基于政策工具、利益相关者、政策效力的三维分析框架 [J]. 卫生软科学, 2022, 36(2):6-13.
- [ 30 ] 叶隽. 以精神底气审视制度问题 [J]. 读书, 2008(10):129-133.
- [ 31 ] 李瑛, 康德颜, 齐二石. 政策评估的利益相关者模式及其应用研究 [J]. 科研管理, 2006, 27(2):51-56.
- [ 32 ] HUANGHP. Critical review of lifecycle management [J]. Acta Ecol Sin (生态学报), 2017, 37(13):4587-4598
- [ 33 ] 袁妮, 周娜, 张海军, 等. 药品全生命周期视角下中国罕见病药物保障政策简析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1):1-5.
- [ 34 ] 唐凌, 张杰, 赵伯媛, 等. 罕见病药物研发现状与思考 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23):3295-3299.
- [ 35 ] 蒋蓉, 邵蓉. 美国罕见病药物资格认定管理政策分析及对我国的启示 [J]. 中国食品药品监管, 2020(4):88-93.
- [ 36 ] 王茜, 陈永法. 欧盟罕用药政策的分析及其对我国的启示 [J]. 中国医院管理, 2015, 35(4):78-80.
- [ 37 ] 丁志琛, 韦冠, 丁锦希. 日本罕用药制度及其对中国的启示——基于对日本罕用药可及性的评价 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(1):118-124.
- [ 38 ] 张冀. 建立中国罕见病医疗保障体系的几点探讨 [J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(2):85-86.
- [ 39 ] 中国医疗保险研究会. 部分国家和地区罕见病保障状况 [J]. 中国社会保障, 2014(10):71-73.
- [ 40 ] 人民网. 《国家卫生健康委员会等五部门联合制定第一批罕见病目录》[EB/OL]. (2018-06-11) [2022-05-30]. <http://health.people.com.cn/n1/2018/0611/c14739-30050014.html>
- [ 41 ] 董慧慧. 罕见病医疗保障制度研究 [D]. 华北理工大学, 2019.

- [ 42 ] Richards D, Smith MJ. Governance and Public Policy in the United Kingdom. Oxford University Press; 2002.
- [ 43 ] 廖联明. 各国罕见病药物政策解读 [N]. 医药经济报, 2018-02-26(003).
- [ 44 ] 白桦, 张抒扬. 有关促进国内罕见病药物临床试验的几点建议 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(9): 679-684.
- [ 45 ] 张爱丽, 李静, 李祎, 等. 孤儿药临床试验伦理保护的思考 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(35): 171-173.
- [ 46 ] 中国网商务. 《全国政协常委周汉民: 推动罕见病药物加速开发, 提升我国在罕见病药物研发生产中的国际地位》 [EB/OL]. (2021-03-05)[2022-06-29].  
<https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20210803/content-1248842.html>
- [ 47 ] 王子琪, 闵连星, 田兴军, 等. 我国罕见病医保政策的现状及优化路径 [J]. 卫生经济研究, 2021, 38(11): 22-25.
- [ 48 ] 健康界. 《进了医保目录, 就能解决高值罕见病用药患者的经济负担吗?》 [EB/OL]. (2021-08-03)[2022-06-29]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20210803/content-1248842.html>
- [ 49 ] 徐志浩, 蒋理添, 林艾灵, 等. 我国罕见病药品上市后保障的政策梳理和分析 [J]. 中国卫生产业, 2021, 18(31): 187-190.
- [ 50 ] 王子琪, 闵连星, 田兴军, 等. 我国罕见病医保政策的现状及优化路径 [J]. 卫生经济研究, 2021, 38(11): 22-25.
- [ 51 ] 王雪, 赵聪, 许淑红, 等. 我国罕见病用药可及性现状分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 1026-1032.
- [ 52 ] 马正, 高嘉敏, 赵艺皓, 等. 罕见病政策国际经验及对我国的启示 [J]. 中国卫生政策研究, 2018, 11(11): 61-67.
- [ 53 ] 牟燕, 宋奎劼, 吴敏, 等. 基于政策工具视角的我国罕见病领域政策文本分析 [J]. 中国卫生政策研究, 2021, 14(1): 17-23.
- [ 54 ] 孙思萌, 孙梦婷, 王高玲. 基于政策工具量化分析的我国罕见病医药保障政策研究 [J]. 现代医院管理, 2019, 17(5): 28-31, 63.
- [ 55 ] 陶勇, 邵元福, 张纯, 等. 国外罕用药政策研究与中国罕用药政策探讨 [M]. 第二军医大学, 2002.
- [ 56 ] 刘慧敏. 关于建立我国孤儿药政策的研究 [D]. 黑龙江中医药大学, 2012.
- [ 57 ] 张楠. 我国罕用药管理法律制度的研究 [D]. 南京中医药大学, 2013.
- [ 58 ] 龚时薇. 促进我国罕见病患者药品可及性的管理策略研究 [D], 博士学位论文, 华中科技大学, 2008.
- [ 59 ] 马端, 李定国, 张学, 贺林. 中国罕见病防治的机遇与挑战 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(02): 81-82.
- [ 60 ] 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(08): 561-564.
- [ 61 ] 康琦, 杨燕, 何江江. 我国罕见病保障工作的进展、问题与建议 [J]. 卫生软科学, 2018, 32(7): 20-23.
- [ 62 ] 潘锋. 以患者为中心, 提高中国罕见病治疗水平——访罕见病发展中心创始人黄如方主任 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(31): 1-3.

- [ 63 ] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知 .[EB/OL]. (2018-11-01)[2022-11-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/21de8acd6c395746b041b2ad93eb5c43>
- [ 64 ] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 关于发布第二批临床急需境外新药名单的通知 .[EB/OL]. (2019-05-29)[2022-11-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/82f3bf94dc2c38d1a24d851f0e44914b>.
- [ 65 ] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 关于发布第三批临床急需境外新药名单的通知 .[EB/OL]. (2020-11-19)[2022-11-12].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/08818b168ccc85db9a42a0f6623b5688>.
- [ 66 ] 中国罕见病联盟 . 首批国产仿制氯巴占正式获批上市; 国家药品监督管理局支持罕见病创新药研发 [EB/OL]. (2022-11-12) [2022-11-30]. [https://mp.weixin.qq.com/s/NRLFeCOx62GmpYU\\_fh469g](https://mp.weixin.qq.com/s/NRLFeCOx62GmpYU_fh469g).
- [ 67 ] 病痛挑战基金会, 沙利文 . 2022 中国罕见病行业趋势观察报告 [R/OL]. (2022-02-27) [2022-07-04] [https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm\\_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable\\_autofill=0](https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable_autofill=0).
- [ 68 ] 常精华, 赵艺皓, 郑晓瑛, 等 . 罕见病新生儿筛查与患者登记现状研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37(6):4.
- [ 69 ] 国家医保局: 罕见病治疗药品数据保护制度正在研究中 [EB/OL]. (2019-9-29) [2022-07-21]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1646013540041235925&wfr=spider&for=pc>
- [ 70 ] 医保谈判药品名单正式发布, 癌症、罕见病不再是“贵族”病! [EB/OL]. (2019-11-28) [2022-07-21]. [https://www.sohu.com/a/357184464\\_99930887](https://www.sohu.com/a/357184464_99930887)
- [ 71 ] 波士顿咨询: BCG 罕见病产业报告——产业价值篇 [R/OL].(2021-5-13).[2022-06-07].<https://www.waitang.com/report/32310.html>
- [ 72 ] 蔻德 & 艾昆纬 . 共同富裕下的中国罕见病药物支付 [R/OL]. (2022-10-23) [2022-11-20]. [https://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzU0MTg4MzQ1MA==&mid=2247540098&idx=2&sn=30df8214d3dbecb43b83281d35481b9a&chksm=fb2130d7cc56b9c1b2ef63ceecf644d50f9488567c2f797a9dafd4eb2c0a2445686613b3a9a&scene=27](https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzU0MTg4MzQ1MA==&mid=2247540098&idx=2&sn=30df8214d3dbecb43b83281d35481b9a&chksm=fb2130d7cc56b9c1b2ef63ceecf644d50f9488567c2f797a9dafd4eb2c0a2445686613b3a9a&scene=27)
- [ 73 ] 车峰 . 基于政策工具视角的我国健康服务业政策分析 [J]. 大连理工大学学报 (社会科学版), 2018, 39(06):75-81.
- [ 74 ] 许闲, 周源, 余安琪 . 美国医疗保险改革的经验与启示 [J]. 复旦学报 (社会科学版), 2022, 64(01):156-164.
- [ 75 ] IOM (Institute of Medicine) (2010) Rare diseases and orphan products: accelerating research and development. The National Academies Press, Washington, DC
- [ 76 ] 李春潇, 胡欣 . 美国《孤儿药法案》建立与修订过程研究及对我国的启示 [J] . 中国药房, 2013, 24(17): 1550 - 1552.
- [ 77 ] 高山行, 韩晨 . 美国《孤儿药法案》的变迁及启示——基于对中国生物医药产业的研究 [J] . 西安交通大学学报 (社会科学版), 2015, 35(6):100-106.
- [ 78 ] 易八贤, 王广平, 姬海红, 等 . 美国孤儿药法案 30 年历程与我国新药创新制度体系完善 [J] . 中国新药杂志, 2014, 23( 10): 1107 - 1114.

- [ 79 ] D R UMMOND M, TOWSE A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment [J]. Eur J Health Economics, 2014, 15 ( 4 ):335 – 340.
- [ 80 ] Priority Review Vouchers.Priority Review Vouchers[EB/OL]. (2019-10-29) [2022-02-10]. <https://priorityreviewvoucher.org/>.
- [ 81 ] Misty, M, Attwood, et al. Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development: (Trends in Pharmacological Sciences 39, 525-535, 2018).[J]. Trends in pharmacological sciences, 2018.
- [ 82 ] 何江江. 欧盟卫生概况: 趋势、问题与挑战 [J]. 国外医学 ( 卫生经济分册 ),2012,29(03):97-99.
- [ 83 ] 李奇峰, 王小万. 欧洲卫生费用的增长趋势及分析 [J]. 国外医学 ( 卫生经济分册 ),2011,28(01):5-8.
- [ 84 ] 龚时薇. 促进我国罕见病患者药品可及性的管理策略研究 [D].2008.DOI:10.7666/d.d066054.
- [ 85 ] 马正, 高嘉敏, 赵艺皓, 等. 罕见病政策国际经验及对我国的启示 [J]. 中国卫生政策研究, 2018(11).
- [ 86 ] 沈斌. 罕用药制度系列谈 (一): 欧盟罕用药制度 [EB/OL]. 时代方略, 2018.05.12.
- [ 87 ] EMA.Legal framework:orphan designation.[EB/OL] [2022-06-06] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation>
- [ 88 ] EC.Open Public Consultation on the revision of EU rules on medicines for children and rare diseases [EB/OL]. (2021-07-26) [2022-02-03] <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/07/Contribution4406128a-7256-400c-9c66-0ebb00ae7a83.pdf>
- [ 89 ] 中国经济网. 欧盟医疗卫生支出 2010 年首次下降 [EB/OL]. (2012-11-19) [2022-06-23].[http://intl.ce.cn/specials/zxgjzh/201211/19/t20121119\\_23859050.shtml](http://intl.ce.cn/specials/zxgjzh/201211/19/t20121119_23859050.shtml)
- [ 90 ] 腾讯网. 社会支出统计指标及可行性研究 [EB/OL].[2022-06-23]. [https://xw.qq.com/cmsid/20210829A01XTB00?pgv\\_ref=baidutw](https://xw.qq.com/cmsid/20210829A01XTB00?pgv_ref=baidutw)
- [ 91 ] 董慧慧. 罕见病医疗保障制度研究 [D]; 华北理工大学, 2019.
- [ 92 ] 金敏, 马爱霞. 江苏省罕见病保障政策与孤儿药供应保障模式研究 [J]. 中国药物经济学, 2019(3). DOI:10.12010/j.issn.1673-5846.2019.03.023.
- [ 93 ] 徐畅, 杨渊, 刘雅茹, 等. 欧盟健康规划对健康中国建设的启示 [J]. 中国卫生经济, 2020(9). DOI:10.7664/CHE20200915.
- [ 94 ] 中华人民共和国商务部. 医疗保健支出占欧盟 GDP9.9%[EB/OL]. (2022-04-09) [2022-06-23]. <http://eu.mofcom.gov.cn/article/jmjg/tzzhch/202004/20200402953717.shtml>
- [ 95 ] 中华人民共和国商务部. 欧盟医疗保健支出占 GDP 的 10%[EB/OL]. (2020-12-02) [2022-06-23]. <http://www.mofcom.gov.cn/article/i/jyjl/m/202012/20201203021092.shtml>
- [ 96 ] 邵蓉, 孙海顺, 颜建周, 等. 欧盟的优先药物激励制度研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 026(006):614-619.
- [ 97 ] Peipei Song, Wei Tang, Norihiro Kokudo. Rare Diseases and Orphan Drugs in Japan: Developing Multiple Strategies of Regulation and Research[J]. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2013, 1 ( 9 ) : 681-683.
- [ 98 ] 毛元圣, 高翼, 杜涛. 各国孤儿药政策对比分析 [J]. 药学进展, 2016(6).

- [ 99 ] Kondo H, Hata T, Ito K, Koike H, Kono N. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Jan;51(1):51-54.
- [ 100 ] Song P, Gao J, Kokudo N, Tang W. New opportunity for orphan drug development in Japan: Early exploratory clinical trial bases promote drug translation from basic studies to clinical application. *Intractable Rare Dis Res*. 2012 May;1(2):95-7.
- [ 101 ] United States. Code of Federal Regulations. Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Subchapter D Drugs for Human Use. Part 316 Orphan Drugs. Available at: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a8ac649321&rgn=div5&view=text&node=21:5.0.1.1.6&idno=21>
- [ 102 ] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, et al. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. *中国药事*, 2020,34(12):1422-30.
- [ 103 ] Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res*. 2012 Feb;1(1):3-9.
- [ 104 ] 毛元圣, 高翼, 杜涛. 各国孤儿药政策对比分析 [J]. *药学进展*, 2016(6).
- [ 105 ] Song P, Gao J, Inagaki Y, et al. Intractable and rare diseases research in Asia. *Biosci Trends* 2012;6(2):48-51
- [ 106 ] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, 等. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. *中国药事*, 2020(12).
- [ 107 ] FDA. About Orphan Products Natural History Grants [EB/OL]. [2018 - 10 - 19]. <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/OrphanProductsNaturalHistoryGrantsProgram/ucm487336.htm>.
- [ 108 ] FDA. About Orphan Products Grants [EB/OL]. [2020 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rarediseases-conditions/about-orphan-products-grants>.
- [ 109 ] 刘玉聪, 董江萍. 欧盟罕见病及孤儿药管理现状的研究 [J]. *中国药学杂志*, 2012,47(05): 395-8.
- [ 110 ] Tang Q, Song P, Chen Y. Measures to combat rare diseases and promote orphan drug development in Japan: government-funded special biomedical research programs to enhance basic and applied research[J]. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2016, 4(6):613-619.
- [ 111 ] Harumasa N, Takeda Shin'ichi, Masaru I. Identification of approval conditions for orphan drugs for neurological disorders by the Japanese regulatory agency[J]. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2018, 6(7):441-447.
- [ 112 ] Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, et al. National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. *Learn Health Syst*. 2019;3(3):e10080. Published 2019 Jan 31.
- [ 113 ] 李丹. 美国罕见病药物研发激励政策概述及对我国的启示 [J]. *中国药物警戒*, 2018,15(06):339-342.
- [ 114 ] EMA.Orphan incentives[EB/OL]. (2020-01-16) [2021-1-22]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>

- [ 115 ] EMA.Guideline on quality,non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials.[EB/OL]. (2019-01-31) [2022-02-03] . <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal>
- [ 116 ] EMA.GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS.[EB/OL]. (2006-07-27) [2022-02-03].<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations>.
- [ 117 ] European Commission.Rare diseases.[EB/OL][2022.02.11] [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en)
- [ 118 ] Orphanet.List of Research Infrastructures useful to Rare Diseases in Europe.[EB/OL] [2020.12] (2022.02.12) [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Research\\_Infrastructures\\_for\\_rare\\_diseases\\_in\\_Europe.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Research_Infrastructures_for_rare_diseases_in_Europe.pdf)
- [ 119 ] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, 等. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. 中国药事, 2020(12).
- [ 120 ] Kondo H, Hata T, Ito K, Koike H, Kono N. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Jan;51(1):51-54.
- [ 121 ] 杨景舒, 杨殿政, 杨悦. 1983—2019 年美国孤儿药激励政策评价 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21):7.
- [ 122 ] 任晓星, 史录文. 中美欧新药上市加快审评审批政策研究 [J]. 中国新药杂志, 2020,29(09):961-71.
- [ 123 ] EMA.PRIME:priority medicines[EB/OL].[2022-02-03] . <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines#accelerated-assessment-section>
- [ 124 ] EMA.PRIME-PRIORITY MEDICINES [EB/OL].[2022-02-03] . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/prime-paving-way-promising-medicines-patients-factsheet\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/prime-paving-way-promising-medicines-patients-factsheet_en.pdf)
- [ 125 ] EMA. PRIME:Analysis of the first 5 years' experience [EB/OL]. (2022-03-03) [2022-12-07]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf)
- [ 126 ] 周维军, 高阳, 王淼, et al. 2010 年 -2019 年国外孤儿药研发概况简析 [J]. 临床医药实践, 2021,30(10):770-3.
- [ 127 ] Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res*. 2012 Feb;1(1):3-9.
- [ 128 ] Tominaga T. PMDA's approaches to the approval of innovative products [EB/OL] . [2016-04-06] . <http://www.pmda.go.jp/files/000211764.pdf>
- [ 129 ] Tang Q , Song P , Chen Y . Measures to combat rare diseases and promote orphan drug development in Japan: government-funded special biomedical research programs to enhance basic and applied research[J] . *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2016, 4(6):613-619.
- [ 130 ] 张春艳. 罕见病患者医疗权益保障的立法研究 [D] . 南华大学, 2020.
- [ 131 ] 药渡 (北京) 医药信息咨询有限公司. 美国药物定价经济学特点 [EB/OL] .(2021-12-27)[2022-06-26] . <https://mimai.cn/article/detail?fid=1695294311&efid=uVtWG4wTCF08iM2N0dR0KQ>

- [ 132 ] 刘伟静,李丽华,王世家,陈永法.国外罕见病医疗保险制度现状[J].现代商贸工业,2015,36(11):166-167.DOI:10.19311/j.cnki.1672-3198.2015.11.086.
- [ 133 ] 许闲,周源,余安琪.美国医疗保险改革的经验与启示[J].复旦学报(社会科学版),2022,64(01):156-164.
- [ 134 ] 顾海.典型国家和地区罕见病治疗药物医疗保障制度的经验借鉴——兼论我国建立罕见病治疗药物医疗保障制度的必要性[J].价格理论与实践,2015(06):55-57.DOI:10.19851/j.cnki.cn11-1010/f.2015.06.017.
- [ 135 ] 中新经纬.高俊等:“孤儿药”药企该有多大定价自主权?[EB/OL](2022-06-07)[2022-07-03].<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1734965651874409611&wfr=spider&for=pc>
- [136] 吕梦凝,殷伊蓉,常峰.国际环境下我国罕见病医疗保险的问题及对策分析[J].中国医药导刊,2017,19(08):846-851.
- [ 137 ] 顾海.典型国家和地区罕见病治疗药物医疗保障制度的经验借鉴——兼论我国建立罕见病治疗药物医疗保障制度的必要性[J].价格理论与实践,2015(06):55-57.
- [ 138 ] 医药经济报.日澳罕见用药报销制度特点[EB/OL].(2019-03-06)[2022-06-29].[http://www.yyjyb.com.cn/yyjyb/201903/20190306161206126\\_4222.shtml](http://www.yyjyb.com.cn/yyjyb/201903/20190306161206126_4222.shtml).
- [ 139 ] 张瑶,马爱霞.日本罕见病患者政策支援体系分析及对中国的启示[J].广东药科大学学报,2021,37(02):106-112.
- [ 140 ] 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.
- [141] Congress. H.R.1 - An Act to Provide for Reconciliation Pursuant to Titles II and V of the Concurrent Resolution on the Budget for Fiscal Year 2018[EB/OL].(2019-09-24)[2022-01-24].<https://www.congress.gov/bill/115thcongress/house-bill/1?s=7&r=2>.
- [142] Congress. S.830 - Food and Drug Administration Modernization Act of 1997[EB/OL].(2019-09-24)[2022-02-05].<https://www.congress.gov/bill/105thcongress/senate-bill/830?q=%7B%22search%22%3A%5B%22%5C%22orphan+drug+act%5C%22%22%5D%7D&s=9&r=3>.
- [143] Congress. H.R.3580 - Food and Drug Administration Amendments Act of 2007[EB/OL].(2007-09-27)[2022-02-05].<https://www.congress.gov/bill/110th-congress/house-bill/3580?q=%7B%22search%22%3A%5B%22H.R.3580%22%5D%7D&s=10&r=25>.
- [ 144 ] SHA R MA A, JACOB A, TANDON M, et al. Orphan drug: development trends and strategies[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2010, 2(4): 290-299.
- [145] 易八贤,王广平,姬海红,吴晓明.美国孤儿药法案30年历程与我国新药创新制度体系完善[J].中国新药杂志,2014,23(10):1107-1114.
- [ 146 ] Ekins S, Wood J. Incentives for Starting Small Companies Focused on Rare and Neglected Diseases. Pharmaceutical Research. 2016 Apr;33(4):809-815.
- [ 147 ] National Institutes of Health. Small Business Overview[EB/OL]. [2022-07-26]. <https://www.ninds.nih.gov/funding/small-business-grants/small-business-overview>

- [ 148 ] European Medicines Agency.Data exclusivity. [EB/OL] [2022.03.14] <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/d-ata-exclusivity>
- [ 149 ] EMA.Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency [EB/OL].(2019-01-31)[2022-2-3].[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-15-july-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-15-july-2021_en.pdf)
- [ 150 ] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, 等. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. 中国药事, 2020(12).
- [ 151 ] FDA. Developing Products for Rare Diseases & Conditions [EB/OL] . [2018 - 12 - 20] . <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>.
- [ 152 ] FDA. About Orphan Products Clinical Trial [EB/OL]. (2018-12-21) [2022-06-16]. Grants<https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/about-orphan-products-clinical-trial-grants>
- [ 153 ] 夏训明 .11 个孤儿药临床试验研究项目获美国 FDA 资助 [J] . 广东药科大学学报, 2021,37(06):83.
- [ 154 ] 杨景舒, 杨殿政, 杨悦 . 1983—2019 年美国孤儿药激励政策评价 [J] . 中国新药杂志, 2021, 30(21):7.
- [ 155 ] EMA.Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products [EB/OL]. (2022-04-06) [2022-11-15] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021_en.pdf)
- [ 156 ] Sakushima K, Takeda H, Aoi Y. Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Dec;20(12):893-894.
- [ 157 ] Murakami M, Narukawa M. Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug Discov Today*. 2016 Apr;21(4):544-9.
- [ 158 ] Sakushima K, Takeda H, Aoi Y. Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Dec;20(12):893-894.
- [ 159 ] Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother*. 2017 Oct;17(10):955-962.
- [ 160 ] CISION.SPINRAZA® (nusinersen) Approved in the European Union[EB/OL] . (2017-06-01) [2022-07-27]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/spinraza-nusinersen-approved-in-the-european-union-300467038.html>
- [ 161 ] FDA NEWS RELEASE.FDA approves first drug for spinal muscular atrophy[EB/OL]. (2016-11-23) [2022-07-27] . <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
- [ 162 ] Cure SMA.FDA Approves Spinraza for SMA[EB/OL]. (2016-11-23) [2022-07-27] . <https://www.curesma.org/fda-approves-spinraza-for-sma/>
- [ 163 ] Cohen MH, Moses ML, Pazdur R. Gleevec for the treatment of chronic myelogenous leukemia: US. Food and Drug Administration regulatory mechanisms, accelerated approval, and orphan drug status. *Oncologist*. 2002;7(5):390-2.

- [ 164 ] DRUGS.COM.Gleevec FDA Approval History[EB/OL]. (2021-12-25) [2022-07-27]. <https://www.drugs.com/history/gleevec.html>
- [ 165 ] KNOWLEDGE ECOLOGY INTERNATIONAL.R&D costs for Gleevec[EB/OL]. (2013-04-03) [2022-07-27]. <https://www.keionline.org/22170>
- [ 166 ] Zhang L, Wang J. Incentives to promote the US pharmaceutical innovation: empirical research based on the case of Epogen. Drug Dev Ind Pharm. 2021 May;47(5):820-824.
- [ 167 ] LTD. 孤儿药政策的探讨和机会 [EB/OL]. (2021-10-22)[2022-06-16] . <https://mp.weixin.qq.com/s/mjWPZ9Luvu1gsuuga93hEw>.
- [ 168 ] Tony Ellery, Neal Hansen. 药品生命周期管理：品牌价值的最大化利用 [M]. 赵鲁勇，译 . 上海：上海交通大学出版社，2017:231-233.
- [ 169 ] KHN.Drugmakers Manipulate Orphan Drug Rules To Create Prized Monopolies[EB/OL]. (2017-01-17)[2022-08-06]. <https://khn.org/news/drugmakers-manipulate-orphan-drug-rules-to-create-prized-monopolies/>
- [ 170 ] 张春艳 . 罕见病患者医疗权益保障的立法研究 [D]. 南华大学 ,2020.
- [ 171 ] 徐新杰, 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.
- [ 172 ] pharmaphorum.Big pharma vs small diseases: Tackling rare diseases[EB/OL] .(2022-04-28)[2022-07-26] .<https://pharmaphorum.com/r-d/big-pharma-vs-small-diseases-tackling-rare-diseases/>
- [ 173 ] 国家市场监督管理总局 . 生物制品批签发管理办法 [EB/OL]. (2020-12-11) [2022-06-30] . [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/t20201221\\_324542.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/t20201221_324542.html).
- [ 174 ] 中国食品药品检定研究院 . 进口检验送检须知 [EB/OL]. (2020-05-29) [2022-06-30] . <https://www.nifdc.org.cn//nifdc/bshff/jyyw/sjxzh/20200529083400126.html>.
- [ 175 ] 病痛挑战基金会, 沙利文 . 2022 中国罕见病行业趋势观察报告 [R/OL]. (2022-02-27) [2022-07-04] [https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm\\_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable\\_autofill=0](https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable_autofill=0).
- [ 176 ] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验进展年度报告（2021 年）》 [R/OL]. (2022-06-07) [2022-07-08] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1839a2c931e1ed43eb4cc7049e189cb0>.
- [ 177 ] 北京日报客户端 . 去年我国药物临床试验年度登记总量首次突破 3000 项 [EB/OL]. (2022-06-08) [2022-07-08] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1735031333893944630&wfr=spider&for=pc>.
- [ 178 ] 国家卫健委 . 对十三届全国人大四次会议第 9415 号建议的答复 [EB/OL]. (2022-02-29) [2022-07-13] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/jiany/202202/6ac97171a1d54f2dad97c6088f2ea080.shtml>.
- [ 179 ] 新华社新媒体 . 罕见病救命药让“医学孤儿”不孤单 [EB/OL]. (2021-12-20) [2022-07-04] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1719658495809282667&wfr=spider&for=pc>.
- [ 180 ] 唐凌, 张杰, 赵伯媛, 艾星, 王朝云, 色日格楞, 李远红, 杨志敏 . 罕见病药物研发现状与思考 [J] . 中国临床药理学杂志 ,2021,37(23):3295-3299.

- [ 181 ] 和君资本娄艺宁团队 . 罕见病行业研究报告 [R/OL]. (2022-05-07) [2022-05-17] <https://docs.qq.com/pdf/DWFdEREhxUVZTYIVQ>.
- [ 182 ] 冷玉鑫, 朱元贵, 张凤珠, 韩立炜, 徐岩英, 孙瑞娟 . 国家自然科学基金医学领域资助遗传与罕见病相关研究概况 [J/OL]. 中国科学基金 :1-4[2022-07-05].
- [ 183 ] 张阳, 杜建, 张抒扬 . 罕见病的全球资助格局初探 [J]. 国际药学研究杂志, 2019,46(09):710-715.
- [ 184 ] ClinicalTrials.gov. A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov [EB/OL]. [2022-11-20] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=rare+disease&map=>.
- [ 185 ] 北京日报客户端 . 去年我国药物临床试验年度登记总量首次突破 3000 项 [EB/OL]. (2022-06-08) [2022-07-08] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1735031333893944630&wfr=spider&for=pc>.
- [ 186 ] 国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会 . 临床急需境外新药审评审批工作程序 [EB/OL]. (2018-10-23) [2022-07-05] <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchcfg/20181030171201646.html>.
- [ 187 ] 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]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- [ 188 ] 国家药监局综合司 . 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) [2022-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [ 189 ] 国家医疗保障局 . 国家医疗保障局关于公布《2022 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》及相关文件的公告 [EB/OL]. (2022-06-29) [2022-07-28] [http://www.nhsa.gov.cn/art/2022/6/29/art\\_109\\_8342.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2022/6/29/art_109_8342.html).
- [ 190 ] 中国药闻 . 王晨在专题调研时强调努力提升罕见病防治工作法治化水平解决群众急难愁盼守护人民健康福祉 [EB/OL]. (2022-07-25) [2022-07-28] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1739281720160492118&wfr=spider&for=pc>.
- [ 191 ] 病痛挑战基金会, 沙利文 . 2022 中国罕见病行业趋势观察报告 [R/OL]. (2022-02-27) [2022-07-04] [https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm\\_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable\\_autofill=0](https://ff.lingxi360.com/formfill?fid=OETDxa8DotJds&utm_bccid=LXEKbpVZI5AXb2SX&disable_autofill=0).
- [ 192 ] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, et al. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1422-30.
- [ 193 ] 新华社 . 中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要 [EB/OL] (2021-03-13) [2022-07-20]. [http://www.xinhuanet.com/2021-03/13/c\\_1127205564.htm](http://www.xinhuanet.com/2021-03/13/c_1127205564.htm).
- [ 194 ] 柏乐澍 . 海南博鳌乐城先行区 胸怀人民健康的“国之大者” [EB/OL]. (2021-11-16) [2022-07-21] <http://www.cnpharm.com/c/2021-11-16/809178.shtml>
- [ 195 ] 药物政策与基本药物制度司 . 工业和信息化部 卫生计生委 发展改革委食品药品监管总局关于组织开展小品种药 (短缺药) 集中生产基地建设的通知 [EB/OL]. (2018-02-07) [2022-07-25] <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=376f782e4cbc407c8b5732c4cbaa0c9a>.

- [ 196 ] 国家卫生健康委 . 对十三届全国人大四次会议第 4512 号建议的答复 [EB/OL]. (2022-02-09) [2022-07-25] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/jiany/202202/30d4c5f468f147cfb85a55faf2e8b34c.shtml>.
- [ 197 ] Hernberg-Ståhl, Elizabeth;Reljanovic, Miroslav.Orphan Drugs: Understanding the Rare Disease Market and its Dynamics.Woodhead Publishing\_RM, 2013. iresearchplatform. Web. 22 Jul. 2022.
- [ 198 ] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 关于公开征求《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2022-07-06) [2022-07-24] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587ba89aa3368130ac1565fb04f>.
- [ 199 ] 国家药监局药审中心 . 国家药监局药审中心关于发布《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》的通告（2021 年第 71 号） [EB/OL]. (2022-01-06) [2022-07-22] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>







